

Cartas al Editor

- 10. Estudio COVID-EC: ¿Por Qué se Justifica Investigar Las Características Clínicas de Los Pacientes COVID-19 En Guayaquil, Ecuador?
Jorge Carriel Mancilla, Roberto Muñoz Jaramillo, Jimmy Martín-Delgado
- 12. Recomendaciones Ecuatorianas Para Pacientes con Esclerosis Múltiple en Relación a Pandemia Por Coronavirus (COVID-19)
Edgar Correa-Díaz, María Ortiz-Yépez, Raúl Barrera-Madera, Michael Santos-Gamarro, Víctor Paredes-González, María Acuña Chong, Ana Toral-Granda, Joselyn Miño-Zambrano, Francisco Caiza-Zambrano, Elisa Jácome-Sánchez
- 16. Enfermedad Por Coronavirus 2019 (COVID-19): Importancia de Sus Potenciales Efectos Neurológicos
Manuel E. Cortés

Artículos Originales

- 18. Profilaxis en la Migraña: Descripción de la Prescripción en un Primer Nivel de Colombia
Daniel Osorio-Bustamante, Juan Toro-Jiménez, Natalia Giraldo-Moreno, Laura Vargas-Henríquez, Jorge Machado-Alba, Juan Castrillón-Spíta
- 25. The Effect Modification Of Gender On The Relationship Between Neck Circumference And Obstructive Sleep Apnea In Stroke-Free Older Adults.
Oscar H. Del Brutto, Robertino M. Mera, Pablo R. Castillo
- 30. Asociación Entre Enfermedad Renal Crónica No Terminal y Deterioro Cognitivo en Adultos Entre 55 a 65 años de Edad
Luis Gómez-Andrade, Mauro Lindao-Solano, Diego Vásquez-Cedeño, Daniel Tettamanti-Miranda
- 35. Development And Validation Of A Brief Scale To Assess Attachment In Adults: Psychometric Analysis In Latin America
Dorys Ortiz-Granja, Pamela Acosta-Rodas, Nancy Lepe-Martínez, Milenko Del Valle, Valentina Ramos, Mónica Bolaños Pasquel, Carlos Ramos-Galarza
- 47. The Role Of Inhibitory Control In The Ability To Solve Problems Of University Students
Carlos Ramos Galarza, Pamela Acosta-Rodas, Dorys Ortiz-Granja, Nancy Lepe-Martínez, Milenko Del Valle, Valentina Ramos, Mónica Bolaños-Pasquel
- 53. Niveles de Hemoglobina y Anemia en Niños: Implicancias Para el Desarrollo de Las Funciones Ejecutivas
Jonathan Zegarra-Valdivia, Blanca Viza Vásquez

Artículos de Revisión

- 62. Factores Clínicos y Radiológicos Relacionados Con la Progresión de la Discapacidad en Esclerosis Múltiple
Anibal Arteaga-Noriega, José Zapata-Berruacos, John Castro-Álvarez, Dione Benjumea-Bedoya, Angela Ariaza-Cardona, Difariney González Gomez
- 72. Multiple Sclerosis: A Review Of The Clinical Practice Guidelines
Komal Abdul Rahim, Dione Benjumea-Bedoya, Anibal Arteaga-Noriega
- 78. The Utility Of Earlobe Crease For The Detection Of Sub-Clinical Atherosclerosis.
Aldo F. Costa
- 86. Estimulación Eléctrica en Niños y Adolescentes Con Parálisis Cerebral: Una Revisión Sistemática
Raul Sulla-Torres, Ruben Vidal-Espinoza, Jaime Pacheco-Carrillo, Jorge Apaza-Cruz, Jose Sulla-Torres, Cristian Luarte-Rocha, Marco Cossio-Bolaños, Rossana Gomez-Campos
- 92. Desempeño en Funciones Ejecutivas de Adultos Mayores: Relación Con su Autonomía y Calidad de Vida
Nancy Lepe-Martínez, Francisca Cancino-Durán, Fernanda Tapia-Valdés, Pamela Zambrano-Flores, Patricia Muñoz-Veloso, Ivonne Gonzalez-San Martín, Carlos Ramos-Galarza
- 104. Encefalopatía Hepática: Diagnóstico y Tratamiento en 2019
Andrés Morcillo Muñoz, Jorge Morcillo Muñoz, David Rodríguez Pantoja, William Otero Regino
- 115. Neurologic Manifestations Associated With SARS-CoV-2 Infection: A Neuro-Review of COVID-19
Daniel Moreno-Zambrano, Martha Arévalo-Mora, Angelina Freire-Bonifacini, Rocio Garcia-Santibáñez, Rocio Santibáñez-Vásquez
- 125. Neurogénesis y Ejercicios Físicos: Una Actualización
Aline Siteneski, Joyce Aylin Sánchez García, Gislaine Olescowicz

Artículo de Revisión Invitado

- 137. Bacterias, Endotoxinas y Neuroinflamación Crónica: ¿Una Etiopatogenia Para las Enfermedades de Alzheimer?
David A. Pérez-Martínez, Ana I. Puente-Muñoz

Reportes de Casos Clínicos

- 145. Parálisis Del III Par Craneal Con Disfunción Externa Completa y Preservación Pupilar Como Manifestación de Aneurisma. Reporte de Caso.
Claudio Aguirre-Castañeda, Juan Benítez-Mejía, Jessica Morales-Cuellar, Juan Restrepo-López
- 149. Enfermedad de Parkinson y Respuesta Autonómica al Dolor: Estudio de un Caso
José A. Camacho-Conde, Víctor M. Campos-Arillo
- 153. Trombo Flotante en Arteria Carótida: Reporte de un Caso
Juan Marta-Enguita, Roberto Muñoz
- 158. Síndrome de Arteria Espinal Anterior: Reporte de Caso Clínico y Revisión de Literatura
Juan José Quintana Ayala, Luis Mazón López, Enrique Seminario Vergara, Mariela Belén Novillo Arévalo, Carolina Molina Collantes, Martha Behr Salvador, Edison Pacheco Idrovo
- 161. Encefalitis Límbica Autoinmune Asociada a Anticuerpos LGI1: Presentación de un Caso y Revisión de la Bibliografía
María Navarro-Pérez, Elena Bellosta-Diogo, Cristina Pérez-Lázaro, Sonia Santos-Lasaosa, José Mauri-Llerda
- 165. Encefalitis Autoinmune Anti-Receptor NMDA. Reporte de Caso Clínico y Revisión de Literatura
Fernando Salazar Reinoso, Filadelfo Salto Mata, Julit Cevallos Plúas, Gioconda Romero Santana

Imágenes en Neurología

- 171. Transient Global Amnesia Disclosing A Right Thalamic Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor.
Oscar H. Del Brutto, Facundo Las Heras, Manuel Campos
- 173. Cefalea Numular: A Propósito De Dos Casos
Francisco Ros-Forteza
- 175. Malformación Arteriovenosa y Epilepsia
Edwin Escobar-Pineda, Abel Sanabria-Sanchinel, Juan Lara-Girón

Revista Ecuatoriana de Neurología

FEDERACIÓN DE REVISTAS NEUROLÓGICAS EN ESPAÑOL



Publicación Oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología, de la Liga Ecuatoriana Contra la Epilepsia y de la Sociedad Iberoamericana de Enfermedad Cerebrovascular



Revista de Ecuatoriana de Neurología

Vol. 29, Nº 1, 2020 ISSN 1019-8113

Publicación Oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología y de la Liga Ecuatoriana Contra la Epilepsia



Editora
Rocío Santibáñez Vásquez

Editor Asociado
Marcos Serrano Dueñas

Comité Ejecutivo Directiva SEN

Presidente
Jorge Pesantes (Quito)

Vicepresidenta
Rocío Santibáñez (Guayaquil)

Secretaria
Magdalena Gómez (Quito)

Tesorero
Roberto Córdoba (Quito)

Vocales principales
Fernando Estévez (Azúay)
Lupe Vergara (Los Ríos)
Lissette Duque (Pichincha)

Vocales suplentes
Gabriela Acuña (Guayas)
Lupe Bonilla (Azúay)
Galo Estrada (Imbabura)

Comité Editorial

Dr. Jorge Pesantes Zurita
Dr. Tomás Alarcón Guzmán
Dr. Arturo Carpio Rodas

Diseño y Diagramación
Daniela Santibáñez
Andrea Santibáñez

Revisión de Textos
Domenica Piana Castillo

Revista de Ecuatoriana de Neurología

Vol. 29, N° 1, 2020 ISSN 1019-8113

Publicación Oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología y de la Liga Ecuatoriana Contra la Epilepsia



Comité de Pares Revisores

Oscar Del Brutto, MD
Neurólogo
Universidad Espiritu Santo, Guayaquil-Ecuador

Jorge Ortiz, MD
Neurólogo
University of Oklahoma, Oklahoma, USA

Carlos Valencia-Calderón, MD, PhD
Neurólogo, Neurocirujano
Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo, España

José David Avila, MD
Neurólogo
Geisinger Health System, Danville-USA

Fernando Estevez, MD
Neurólogo
Universidad de Cuenca, Cuenca-Ecuador

Eduardo Castro, MD
Neurólogo
Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador

Edison Valle, MD
Neurocirujano
NCH Health Care System Naples, Florida - USA

Marcos Serrano-Dueñas, MD
Neurólogo
Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Quito, Ecuador

Carlos Ramos-Galarza, PhD
Neuropsicólogo
Pontificia Universidad Católica del Ecuador,
Quito-Ecuador

María Beatriz Jurado, PhD
Neuropsicóloga
Hospital Clínica Kennedy, Guayaquil-Ecuador

Tomoko Arakaki, MD
Neuróloga
Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

Carlos Cosentino, MD
Neurólogo
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Lima, Perú

Andres Deik, MD, MSc
Neurólogo
University of Pennsylvania, Philadelphia - USA

Carlos Heredia, MD
Neurólogo
Centro Médico Meditrópoli, Quito-Ecuador

Rocío García-Santibáñez, MD
Neuróloga
Emory University, Atlanta-USA

Mayela Rodríguez Violante, MD
Neuróloga
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía,
Ciudad de México, México

Víctor Del Brutto Andrade, MD
Neurólogo
University of Miami Health System, Miami - USA

Editorial

8 **Bioética, Epidemias y Derechos Humanos**

Fernando Estévez

Cartas al Editor

10 **Estudio COVID-EC: ¿Por Qué se Justifica Investigar Las Características Clínicas de Los Pacientes COVID-19 en Guayaquil, Ecuador?**

Jorge Carriel Mancilla, Roberto Muñoz Jaramillo, Jimmy Martín-Delgado

12 **Recomendaciones Ecuatorianas Para Pacientes con Esclerosis Múltiple en Relación a Pandemia Por Coronavirus (COVID-19)**

Edgar Correa-Díaz, María Ortiz-Yépez, Raúl Barrera-Madera, Michael Santos-Gamarro, Víctor Paredes-González, María Acuña Chong, Ana Toral-Granda, Joselyn Miño-Zambrano, Francisco Caiza-Zambrano, Elisa Jácome-Sánchez

16 **Enfermedad Por Coronavirus 2019 (COVID-19): Importancia de Sus Potenciales Efectos Neurológicos**

Manuel E. Cortés

Artículos Originales

18 **Profilaxis en la Migraña: Descripción de la Prescripción en un Primer Nivel de Colombia**

Daniel Osorio-Bustamante, Juan Camilo Toro-Jiménez, Natalia Giraldo-Moreno, Laura Katherine Vargas-Henriquez, Jorge Enrique Machado-Alba, Juan Daniel Castrillón-Spittal

25 **Efecto Modificador Del Género en la Relación Entre la Circunferencia Del Cuello y la Presencia de Apnea Obstructiva de Sueño en Individuos Añosos Libres de Ictus**

Oscar H. Del Brutto, Robertino M. Mera, Pablo R. Castillo

30 **Asociación Entre Enfermedad Renal Crónica No Terminal y Deterioro Cognitivo en Adultos Entre 55 a 65 años de Edad**

Luis Felipe Gómez-Andrade, Mauro Orlando Lindao-Solano, Diego Antonio Vásquez-Cedeño, Daniel Tettamanti-Miranda

35 **Desarrollo y Validación de Una Escala Breve Para Valorar el Apego en Adultos: Análisis Psicométrico en América Latina**

Dorys Ortiz-Granja, Pamela Acosta-Rodas, Nancy Lepe-Martínez, Milenko Del Valle, Valentina Ramos, Mónica Bolaños Pasquel, Carlos Ramos-Galarza

47 **El Rol Del Control Inhibitorio en la Habilidad Para Resolver Problemas de Estudiantes Universitarios**

Carlos Ramos Galarza, Pamela Acosta-Rodas, Dorys Ortiz-Granja, Nancy Lepe-Martínez, Milenko Del Valle, Valentina Ramos, Mónica Bolaños-Pasquel

53 **Niveles de Hemoglobina y Anemia en Niños: Implicancias Para el Desarrollo de Las Funciones Ejecutivas**

Jonathan Adrián Zegarra-Valdivia, Blanca Milagros Viza Vásquez

Artículos de Revisión

62 **Factores Clínicos y Radiológicos Relacionados Con la Progresión de la Discapacidad en Esclerosis Múltiple**

Anibal Arteaga-Noriega, José Zapata-Berruecos, John Fredy Castro-Álvarez, Dione Benjumea-Bedoya, Angela Segura-Cardona, Difariney González Gomez

72 **Esclerosis Múltiple: Una Revisión de Las Guías de Práctica Clínica**

Komal Abdul Rahim, Dione Benjumea-Bedoya, Anibal Arteaga-Noriega

78 **La Utilidad Del Pliegue Del Lóbulo de la Oreja Para la Detección de Aterosclerosis Subclínica.**

Aldo F. Costa

86 **Estimulación Eléctrica en Niños y Adolescentes Con Parálisis Cerebral: Una Revisión Sistemática**

Raul Sulla-Torres, Ruben Vidal-Espinoza, Jaime Pacheco-Carrillo, Jorge Apaza-Cruz, Jose Sulla-Torres, Cristian Luarte-Rocha, Marco Cossio-Bolaños, Rossana Gomez-Campos

92 **Desempeño en Funciones Ejecutivas de Adultos Mayores: Relación Con su Autonomía y Calidad de Vida**

Nancy Lepe-Martínez, Francisca Cancino-Durán, Fernanda Tapia-Valdés, Pamela Zambrano-Flores, Patricia Muñoz-Veloso, Ivonne Gonzalez-San Martínez, Carlos Ramos-Galarza

104 **Encefalopatía Hepática: Diagnóstico y Tratamiento en 2019**

Andrés Morcillo Muñoz, Jorge Morcillo Muñoz, David Rodríguez Pantoja, William Otero Regino

115 **Manifestaciones Neurológicas Asociadas a la Infección Por SARS-CoV-2: Una Neuro-Revisión de COVID-19**

Daniel Moreno-Zambrano, Martha Arévalo-Mora, Angelina Freire-Bonifacini, Rocío García-Santibáñez, Rocío Santibáñez-Vásquez

125 **Neurogénesis y Ejercicios Físicos: Una Actualización**

Aline Siteneski, Joyce Aylin Sánchez García, Gislaine Olescowicz

La Revista Ecuatoriana de Neurología (REN) (ISSN 1019-8113) es el órgano de difusión científica oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología, de la Liga Ecuatoriana Contra la Epilepsia y de la Sociedad Iberoamericana de Enfermedad Cerebrovascular. Además, REN forma parte de la Federación de Revistas Neurológicas en Español, existiendo un acuerdo mutuo de cooperación entre todas las publicaciones que forman dicha Federación. La RENse publica tres veces al año y se encuentra incluida en la base de datos SCOPUS, el Citation Index Expanded, en el Neuroscience Citation Index (ISI), en Excerpta Médica Database EMBASE (Elsevier Science B.V.), Scielo y en el Índice Bibliográfico PERIÓDICA del Centro de Información Científica y Humanística de la Universidad Nacional Autónoma de México. Para cualquier correspondencia relacionada con la revista, favor dirigirse a: Revista Ecuatoriana de Neurología, P.O.BOX 09-04-462 Policentro, Código Postal 090510, Guayaquil, Ecuador. E-mail: revematneurolog@gmail.com.

Las opiniones expresadas en los artículos científicos y en las publicaciones que aparecen en la revista son responsabilidad exclusiva de sus autores y de las casas comerciales auspiciantes y no representan necesariamente el sentir oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología o de la Liga Ecuatoriana contra la Epilepsia. REN no se responsabiliza por errores o por consecuencias surgidas del uso del material que aparece publicado en ella.

Artículo de Revisión Invitado

- 137 Bacterias, Endotoxinas y Neuroinflamación Crónica: ¿Una Etiopatogenia Para las Enfermedad de Alzheimer?**
David A. Pérez-Martínez, Ana I. Puente-Muñoz

Reportes de Casos Clínicos

- 145 Parálisis Del III Par Craneal Con Disfunción Externa Completa y Preservación Pupilar Como Manifestación de Aneurisma. Reporte de Caso.**
Claudio Aguirre-Castañeda, Juan Benítez-Mejía, Jessica Morales-Cuellar, Juan Restrepo-López

- 149 Enfermedad de Parkinson y Respuesta Autónoma al Dolor: Estudio de un Caso**
José A. Camacho-Conde, Víctor M. Campos-Arillo

Artículos de Revisión

- 153 Trombo Flotante en Arteria Carótida: Reporte de un Caso**
Juan Marta-Enguita, Roberto Muñoz
- 158 Síndrome de Arteria Espinal Anterior: Reporte de Caso Clínico y Revisión de Literatura**
Juan José Quintana Ayala, Luis Mazón López, Enrique Seminario Vergara, Mariela Belén Novillo Arévalo, Carolina Molina Collantes, Martha Behr Salvador, Edison Pacheco Idrovo

- 161 Encefalitis Límbica Autoinmune Asociada a Anticuerpos LGII: Presentación de un Caso y Revisión de la Bibliografía**
María Pilar Navarro-Pérez, Elena Bellosta-Diago, Cristina Pérez-Lázaro, Sonia Santos-Lasaosa, José Ángel Mauri-Llerda

- 165 Encefalitis Autoinmune Anti-Receptor NMDA. Reporte de Caso Clínico y Revisión de Literatura**
Fernando Salazar Reinoso, Filadelfo Saltos Mata, Julit Cevallos Plúas, Gioconda Romero Santana

Imágenes en Neurología

- 171 Amnesia Global Transitoria Secundaria a un Tumor Neuroepitelial Disembrioplásico Localizado En El Tálamo Derecho**
Oscar H. Del Brutto, Facundo Las Heras, Manuel Campos

- 173 Cefalea Numular: A Propósito de dos Casos**
Francisco Javier Ros-Forteza

- 175 Malformación Arteriovenosa y Epilepsia**
Edwin Escobar-Pineda, Abel Sanabria-Sanchinel, Juan Lara-Girón

Editorial

- 8 Bioethics, Epidemics and Human Rights**
Fernando Estévez

Letters to the Editor

- 10 COVID-EC Study: Why Is It Justified To Research The Clinical Characteristics Of COVID-19 Patients In Guayaquil, Ecuador?**
Jorge Carriel Mancilla, Roberto Muñoz Jaramillo, Jimmy Martín-Delgado

- 12 Ecuadorian Recommendations For Patients With Multiple Sclerosis In Relation To A Coronavirus Pandemic (COVID-19)**
Edgar Correa-Díaz, María Ortiz-Yépez, Raúl Barrera-Madera, Michael Santos-Gamarro, Víctor Paredes-González, María Acuña Chong, Ana Toral-Granda, Joselyn Miño-Zambrano, Francisco Caiza-Zambrano, Elisa Jácome-Sánchez

- 16 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): The Importance Of Its Potential Neurological Effects**
Manuel E. Cortés

Original Articles

- 18 Migraine Prophylaxis: Description Of The Prescription In A First Level Of Colombia**
Daniel Osorio-Bustamante, Juan Camilo Toro-Jiménez, Natalia Giraldo-Moreno, Laura Katherine Vargas-Henríquez, Jorge Enrique Machado-Alba, Juan Daniel Castrillón-Spitia

- 25 The Effect Modification Of Gender On The Relationship Between Neck Circumference And Obstructive Sleep Apnea In Stroke-Free Older Adults.**
Oscar H. Del Brutto, Robertino M. Mera, Pablo R. Castillo

- 30 Association Between Chronic Non-Terminal Renal Disease And Cognitive Impairment In Adults Between 55 And 65 Years Old**
Luis Felipe Gómez-Andrade, Mauro Orlando Lindao-Solano, Diego Antonio Vásquez-Cedeño, Daniel Tettamanti-Miranda

- 35 Development And Validation Of A Brief Scale To Assess Attachment In Adults: Psychometric Analysis In Latin America**
Dorys Ortiz-Granja, Pamela Acosta-Rodas, Nancy Lepe-Martínez, Milenko Del Valle, Valentina Ramos, Mónica Bolaños Pasquel, Carlos Ramos-Galarza

47 The Role Of Inhibitory Control In The Ability To Solve Problems Of University Students

Carlos Ramos Galarza, Pamela Acosta-Rodas, Dorys Ortiz-Granja, Nancy Lepe-Martínez, Milenko Del Valle, Valentina Ramos, Mónica Bolaños-Pasquel

53 Hemoglobin And Anemia Levels In Children: Implications For The Development Of Executive Functions

Jonathan Adrián Zegarra-Valdivia, Blanca Milagros Viza Vásquez

Review Articles

62 Clinical And Radiological Factors Related To The Progression Of Disability In Multiple Sclerosis

Anibal Arteaga-Noriega, José Zapata-Berruecos, John Fredy Castro-Álvarez, Dione Benjumea-Bedoya, Angela Segura-Cardona, Difariney González Gomez

72 Multiple Sclerosis: A Review Of The Clinical Practice Guidelines

Komal Abdul Rahim, Dione Benjumea-Bedoya, Anibal Arteaga-Noriega

78 The Utility Of Earlobe Crease For The Detection Of Sub-Clinical Atherosclerosis.

Aldo F. Costa

86 Electrical Stimulation In Children And Adolescents With Cerebral Palsy: A Systematic Review

Raul Sulla-Torres, Ruben Vidal-Espinoza, Jaime Pacheco-Carrillo, Jorge Apaza-Cruz, Jose Sulla-Torres, Cristian Luarte-Rocha, Marco Cossio-Bolaños, Rossana Gomez-Campos

92 Executive Functions Performance In Old Adults: Relationship With Autonomy And Quality Of Life

Nancy Lepe-Martínez, Francisca Cancino-Durán, Fernanda Tapia-Valdés, Pamela Zambrano-Flores, Patricia Muñoz-Veloso, Ivonne Gonzalez-San Martínez, Carlos Ramos-Galarza

104 Hepatic Encephalopathy: Diagnosis And Treatment In 2019

Andrés Felipe Morcillo Muñoz, Jorge Alfredo Morcillo Muñoz, David Alejandro Rodríguez Pantoja, William Otero Regino

115 Neurologic Manifestations Associated With SARS-CoV-2 Infection: A Neuro-Review of COVID-19

Daniel Moreno-Zambrano, Martha Arévalo-Mora, Angelina Freire-Bonifacini, Rocío García-Santibañez, Rocío Santibáñez-Vásquez

125 Neurogenesis And Physical Exercise: An Update

Aline Siteneski, Joyce Aylin Sánchez García, Gislaine Olescowicz

Invited Review Article

137 Bacteria, Endotoxins And Chronic Neuroinflammation: An Etiopathogenesis For Alzheimer's Disease?

David A. Pérez-Martínez, Ana I. Puente-Muñoz

Case Reports

145 Third Nerve Palsy With Complete External Dysfunction And Pupillary Preservation, As A Manifestation Of Aneurysm. Case Report.

Claudio Antonio Aguirre-Castañeda, Juan Felipe Benitez-Mejía, Jessica Morales-Cuellar, Juan Sebastián Restrepo-López

149 Parkinson's Disease And Autonomic Pain Response: A Case Study

José A. Camacho-Conde, Víctor M. Campos-Arillo

153 Carotid Free-Floating Thrombus: Case Report

Juan Marta-Enguita, Roberto Muñoz

158 Anterior Spinal Artery Syndrome: Clinical Case Report And Literature Review

Juan José Quintana Ayala, Luis Mazón López, Enrique Seminario Vergara, Mariela Belén Novillo Arévalo, Carolina Molina Collantes, Martha Behr Salvador, Edison Pacheco Idrovo

161 Autoimmune Limbic Encephalitis Associated With LGI1 Antibodies: Case Report And Review Of The Literature

María Pilar Navarro-Pérez, Elena Bellosta-Diago, Cristina Pérez-Lázaro, Sonia Santos-Lasaosa, José Ángel Mauri-Llerda

165 Anti-NMDA Receptor Encephalitis. Case Report And Review Of Literature

Fernando Salazar Reinoso, Filadelfo Saltos Mata, Julit Cevallos Plúas, Gioconda Romero Santana

Images In Neurology

171 Transient Global Amnesia Disclosing A Right Thalamic Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor.

Oscar H. Del Brutto, Facundo Las Heras, Manuel Campos

173 Nummular Headache: About Two Cases

Francisco Javier Ros-Forteza

175 Arteriovenous Malformation And Epilepsy

Edwin Stanly Escobar-Pineda, Abel Alejandro Sanabria-Sanchinel, Juan Carlos Lara-Girón

NORMAS PARA PUBLICACIÓN

La Revista Ecuatoriana de Neurología invita a todos los profesionales a enviar trabajos científicos para que sean considerados para publicación, previa clasificación del Comité Revisor. Los manuscritos deben ser enviados al correo electrónico de la Revista Ecuatoriana de Neurología: revecuatneuro@gmail.com. Los trabajos aceptados lo serán bajo el entendimiento de que no han sido publicados previamente, ni lo serán, en otra revista sin el consentimiento escrito del Editor, y pasan a ser propiedad de la Revista Ecuatoriana de Neurología.

La Revista Ecuatoriana de Neurología acepta para publicación trabajos científicos sobre todas las ramas de neurociencias, e incluye las siguientes secciones en forma regular: Artículos Originales de investigación clínica o experimental, Trabajos de Revisión, Reportes de Casos Clínicos y Cartas al Editor. Además se publicarán las memorias de congresos o cursos de neurología realizados en el país e información general sobre las actividades de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología y de la Liga Contra la Epilepsia.

Los autores deben ajustarse a las siguientes normas en la preparación de manuscritos:

A. Los manuscritos deben ser realizados en *Microsoft Word*. Se debe enviar el documento junto con las tablas y figuras correspondientes al correo electrónico: revecuatneuro@gmail.com.

B. La página inicial debe contener el título del trabajo en español e inglés, el cual debe ser corto y específico, así como el nombre completo de los autores, su grado académico más importante, la institución a la que pertenece y la dirección completa del autor que será encargado de la correspondencia concerniente a dicho artículo. Para evitar la confusión con el nombre de los autores a nivel internacional, el apellido paterno y materno —en caso de que se desee incluirlo— serán unidos por un guión.

C. Los Artículos Originales deben incluir, en la 2da. página, un resumen de 200 palabras o menos, en el que se enfatice el objetivo del trabajo, sus resultados y las conclusiones principales. El resumen debe ser enviado en español e inglés. Los trabajos de revisión y los reportes de casos clínicos también deben tener un resumen, cuya extensión dependerá de la tamaño del manuscrito.

D. Los Artículos Originales deben tener las siguientes secciones: Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Conclusiones. Su longitud debe ser no mayor a 30.000 caracteres, incluyendo espacios, título, resumen, tablas, pies de figuras y anexos. Se pueden incluir un máximo de 6 figuras y 3 tablas.

E. Los Reportes de Casos Clínicos deben incluir una breve introducción, la descripción completa del caso y un comentario final sobre los aspectos relevantes de dicho caso. Su longitud debe ser no mayor a 20.000 caracteres, incluyendo espacios, título, resumen, tablas, pies de figuras y anexos —hasta 3 figuras y 2 tablas.

F. El formato de **los Trabajos de Revisión** queda a libre criterio de los autores, pero con una extensión máxima de 40.000 caracteres, incluyendo espacios, título, resumen, tablas, pies de figuras y anexos. Se aceptarán hasta 6 figuras y 3 tablas.

G. Las Cartas al Editor son bienvenidas. Deben ser escritas a doble espacio, y no mayor de 300 palabras. Pueden incluir una figura y hasta cinco referencias bibliográficas. Tratarán sobre temas neurológicos generales o sobre comentarios de artículos publicados en números previos de la revista.

H. Las tablas deben ser incluidas en una página aparte, numeradas consecutivamente de acuerdo a su ubicación en el texto. Deben llevar a un pie explicativo conciso. Se evitará el exceso de tablas, evitando repetir en el texto lo que se exprese en ellas. **Si las tablas han sido hechas en Excel, deben adjuntarse, también, los documentos originales.**

I. Los gráficos y fotografías deben ser enviados por separado, en formato JPEG o EPS, y en alta resolución (300 dpi) —*nunca deben estar incluidos en el documento de Microsoft Word*—, en un tamaño no menor a 10 cm de ancho, y deben estar claramente identificadas con el número de la figura y la leyenda correspondiente. **Si los gráficos han sido realizados en Excel, deben adjuntarse, también, los documentos originales.**

Los pies de foto deben estar en un documento separado de *Microsoft Word*. Se recomienda utilizar únicamente aquellas fotografías que contribuyan significativamente al texto. Las fotografías en color serán aceptadas si aportan datos que no pueden ser revelados en fotografías en blanco y negro. Las fotografías en las que aparezcan datos que permitan la identificación personal de determinados pacientes deberán acompañarse de un consentimiento escrito por parte de dichos pacientes. No es suficiente cubrir los ojos para ocultar una identidad.

J. Las referencias bibliográficas deben ser escritas en una página aparte, a doble espacio, y estar ordenadas de acuerdo a su aparición en el texto (**no** por orden alfabético de los autores). Todas las referencias deberán estar citadas en el texto o en las tablas, con un número entre paréntesis, que corresponderá al de la lista final. Los autores son responsables de la veracidad de las referencias y de su correcta transcripción. Las referencias deberán seguir el estilo y puntuación de los siguientes ejemplos:

Referencias de Revistas:

Sommer C, Schroder JM. Hereditary motor and sensory neuropathy with optic atrophy. *Arch Neurol* 1989; 46:973-977.

Referencias de Libros:

Adams RD, Víctor M. Principles of Neurology, 3er Ed, New York: McGraw-Hill, 1986.

K. Los trabajos recibidos deben ajustarse a las normas arriba descritas; de lo contrario, serán devueltos. Una vez que cumplan los requisitos, se someterán a evaluación por el Comité Revisor, previa aceptación para su publicación.

L. Los manuscritos que no se acepten para publicación no serán devueltos. Los autores únicamente recibirán una carta explicando los motivos de la no aceptación, así como las figuras de dicho manuscrito. Los autores cuyos manuscritos sean aceptados para publicación deben firmar un *Certificado de Transferencia de Derechos de Autor*, que será enviado por el Comité Revisor.

Bioética, Epidemias y Derechos Humanos

Bioethics, Epidemics and Human Rights

Dr. Fernando Estévez

Asistimos pasmados a los hechos recientes relacionados con una nueva epidemia de alcance global ante un agente totalmente nuevo y por lo tanto absolutamente desconocido. Hace unos días, el Observatorio de Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona (OBD) publicó un documento que propone un análisis de esta problemática en el marco de la Bioética y los Derechos Humanos¹ debido a que las consignas que hemos llevado adelante en la práctica asistencial hasta ahora, por lo menos en Ecuador, se mantenían en el ámbito de la discusión médico-paciente pero no habíamos asistido a un enfrentamiento sistema sanitario-población. Como parte del equipo multidisciplinario responsable de esta publicación me veo en la necesidad de escribir esta reflexión en sustento de lo escrito y discutido para la construcción del mismo.

Para hacer un análisis adecuado es fundamental entender que se trata de una situación excepcional de emergencia y que precisamente por ello las necesidades de la salud pública pueden justificar una limitación de los derechos y preferencias de los individuos². Esta limitación además de afectar los ámbitos comunes fundamentales como la libertad de circulación puede afectar por supuesto también a la atención sanitaria. Se entiende claramente por ello que las situaciones de emergencia de salud pública obligan a producir cambios en la práctica del profesional, a modificar los estándares de atención, de tal manera que aparece priorización de la atención a la comunidad por sobre la atención al individuo.^{3,4}

De todas formas en este marco de reflexión que por situaciones de extrema gravedad obligan a entender que, existe una limitación de la atención individualizada, no se puede olvidar que el eje fundamental de las acciones de la medicina se orienta a la BENEFICENCIA⁵, que no implica hacer el bien por sobre las intenciones del otro, sino que es obligación del médico y del sistema sanitario el evitar las situaciones de abandono de las personas; el tratamiento paliativo y los tratamientos compasivos son fundamentales.⁶

Hemos asistido con dolor intenso a las imágenes hasta ahora presentes, de personas falleciendo en los hogares en situación de abandono, no solamente los afectados por el nuevo virus sino los que mueren constantemente por todas las patologías prevalentes en el Ecuador.

En el país no ha desaparecido la enfermedad ni las causas epidemiológicas recogidas por la estadística de muerte, lastimosamente a los responsables políticos parece haberseles olvidado esta realidad; no se puede pensar que los hospitales y el sistema sanitario en general vuelquen toda su atención solamente al nuevo proceso nocivo sino que lo necesario es ampliar la cobertura (no solo pensando en hospitales) hacia todos quienes tienen necesidades por enfermedad. La procura de tratamientos alternativos debe entonces orientarse a mantener apoyo y acompañamiento. No se puede ni se debe abandonar al individuo; aliviar su sufrimiento y procurarle la mejor atención disponible según los protocolos diseñados son ejes del manejo apropiado de la situación de emergencia.⁷

El cambio de la atención centrada en el individuo hacia la atención orientada por la salud pública genera tensiones extras sobre el personal sanitario, las familias y la sociedad. La tensión que producen estos conflictos éticos se manifiesta como sufrimiento moral entre los profesionales y la percepción de falta de justicia entre la población.⁸ Llama profundamente la atención y causa sufrimiento moral social ver en las noticias del día a día, personas lamentándose en un peregrinar buscando atención en los hospitales y centros sanitarios públicos; además de que el sistema de atención sanitaria privado ha literalmente cerrado sus puertas. Cada día que pasa, me pregunto en primera persona: ¿qué pasó con los enfermos? Todos los días el sistema estaba ya saturado y con atraso por patologías comunes, ¿en dónde están estos pacientes?; cuando vemos los fallecidos en domicilio en situaciones de abandono, la respuesta parece otear el horizonte. ¡Qué tristeza! Pues lo que se percibe es que en

Ecuador se ha puesto de moda el fallecer y sufrir la enfermedad en el abandono.^{9,10,11}

En el documento publicado por el OBD se recuerda que en situaciones de epidemia, se generan varias obligaciones:

- La necesidad de respuesta organizada (estructurada por los responsables) en salvaguarda de la salud y seguridad de pacientes, empleados y estudiantes.
- La toma de medidas equitativas, humanas, integradas y no discriminatorias (excepto por las necesarias de la política de triaje).
- El irrestricto respeto por la confidencialidad e intimidad de pacientes y profesionales.
- La toma de decisiones “colegiadas;” en esto nos duele ver a los responsables tomando decisiones políticas y sanitarias “en solitario;” o por lo menos eso es lo que se muestra.
- Prever los dilemas éticos que aparecerán, incluidos por supuesto los asociados a la toma de decisiones terapéuticas pero por sobre todo los que resultan del impacto propio de la enfermedad: la muerte y el acompañamiento además de la información y transparencia.

Es penoso además ser testigos del uso inapropiado del discurso de los responsables, el llamamiento al deber amparados en el Juramento Hipocrático es una falacia en sí misma. Esto demuestra nuestra conducta social desconectada de la realidad y del conocimiento; la Asociación Médica Mundial en 2017 actualizó lo que se denomina la “declaración médica” que reemplaza al documento clásico y en ella se establecen las condiciones fundamentales del acto médico en responsabilidad. Por supuesto que los médicos tenemos el deber moral de estar presentes en los sitios en los cuales exista la enfermedad y por supuesto enfermos que nos necesitan; pero este no es un “imperativo moral” sin condiciones; esta misma declaración deja transparentadas las obligaciones de los médicos en esta condición.¹² No podemos ser mártires ni actuar como la oveja que llega al matadero; es nuestra obligación EXIGIR de los responsables las medidas de protección necesaria, los medios para ejercer nuestro trabajo y por supuesto la TRANSPARENCIA en la información y nuestra inclusión en la toma de decisiones.¹³

Es triste ver a los responsables políticos decir de forma pública y sin remordimiento que “los médicos se han contagiado en la comunidad y no en los hospitales”; por lo menos al inicio sabemos que el personal sanitario estuvo expuesto a la enfermedad sin medidas de protección y sin apoyo político, administrativo. Cada uno de nosotros hemos sido testigos a nivel local de las exposiciones sin medidas de protección y por supuesto esta es la causa más frecuente de contagios. En este sentido hay que hacer una reflexión extra, NO se puede exigir a los estudiantes las mismas responsabilidades que a los profesionales.

Finalmente es importante recordar entonces que el marco de los Derechos Humanos es fundamental; que la

Bioética al ser una ética aplicada se debe ver en el terreno, no es la ética escolástica ni etérea de los eruditos; que todos debemos participar y la SOLIDARIDAD es fundamental.¹⁴ Que no se puede eludir la RESPONSABILIDAD en el nivel en que nos toque actuar; los médicos en los sitios en que debemos estar, los médicos tomando la obligación de protegernos y aprender, las autoridades en el marco de la toma de decisiones transparentes y responsables (no se puede actuar sin hacerse cargo de los efectos) y la población en el marco del respeto por todos. No se pueden esperar beneficios individuales sino que por fin debemos actuar como grupo, el bienestar de todos terminará por llevar bienestar a cada uno.

Referencias

1. Campbell L. Kant, autonomy and bioethics. *Ethics, Medicine and Public Health*. 2017;3(3):381-392.
2. Casado M. *Materiales de bioética y derecho*. 1st ed. Barcelona: Cedecs Editorial; 1996.
3. Casado M. *Sobre la dignidad y los principios*. 1st ed. Cizur Menor: Thomson Civitas; 2009.
4. Casado M, López Baroni M. *Manual de bioética laica (I)*. 1st ed. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2018.
5. Casado M, Consuegra M, Corcoy M, Martín M, Estévez F, García F et al. *RECOMENDACIONES PARA LA TOMA DE DECISIONES ÉTICAS SOBRE EL ACCESO DE PACIENTES A UNIDADES DE CUIDADOS ESPECIALES EN SITUACIONES DE PANDEMIA*. 1st ed. Barcelona: Observatorio de Bioética y Derecho; 2020.
6. Cummins P. The Anthropocene: A challenge to humanism in bioethics?. *Ethics, Medicine and Public Health*. 2018;6:105-114.
7. Dworkin R. *Los derechos en serio*. 2nd ed. Barcelona: Ariel; 2002.
8. Gunderson G, Henkin A, Said A. Human Dignity: The Internationalization of Human Rights. *Universal Human Rights*. 1980;2(2):97.
9. Kottow M. Bioética crítica en salud pública: ¿agujión o encrucijada?. *Revista Chilena de Salud Pública*. 2012;16(1).
10. HABERMAS J. THE CONCEPT OF HUMAN DIGNITY AND THE REALISTIC UTOPIA OF HUMAN RIGHTS. *Metaphilosophy*. 2010;41(4):464-480.
11. Paust J. The Human Right to Die With Dignity: A Policy-Oriented Essay. *Human Rights Quarterly*. 1995;17(3):463-487.
12. Penchaszadeh V. Bioética y salud pública. *Revista Iberoamericana de Bioética*. 2018;(7):1-15.
13. Presidential Council. *Human dignity and bioethics*. 1st ed. Washington, D.C.: The President's Council on Bioethics; 2008.
14. Singer P. *The expanding circle*. Princeton: Princeton University Press; 2011.

Estudio COVID-EC: ¿Por Qué se Justifica Investigar Las Características Clínicas de Los Pacientes COVID-19 En Guayaquil, Ecuador?

COVID-EC Study: Why Is It Justified To Research The Clinical Characteristics Of COVID-19 Patients In Guayaquil, Ecuador?

Jorge Carriel Mancilla MD,¹ Roberto Muñoz Jaramillo MD,² Jimmy Martín-Delgado MD³
Grupo de Investigadores del Estudio COVID-EC*

Estimada Editora:

La pandemia del COVID-19 ocasionada por el coronavirus por síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) se ha extendido a 187 países, con 3.529.408 casos confirmados a fecha 4 de mayo del 2020, siendo Ecuador el tercer país con mayor número de casos en Sudamérica.¹ Según datos oficiales, a fecha 3 de mayo de 2020 se han registrado 20.937 muestras positivas para SARS-CoV-2 en todo el país, de las cuales 9.291 corresponden a Guayaquil, ciudad con mayor número de afectados.²

Dada la severidad de la infección, rápida distribución, y diferencias de la población ecuatoriana respecto a otros países donde se han reportado infectados,³⁻⁵ consideramos que un análisis de casos ayudaría a identificar características clínicas y evolutivas de la enfermedad. Por esto hemos elaborado el protocolo de estudio “Características clínicas de pacientes con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en Guayaquil, Ecuador: Estudio COVID-EC.” Se trata de una cohorte retrospectiva que incluirá pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado o sospechoso de COVID-19 de acuerdo a la definición de casos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁶ Las variables de estudio se presentan en la Tabla 1. Considerando que Guayaquil tiene una dotación de 4.877 camas hospitalarias, los 6 centros participantes hasta el momento representan 24,2% de camas disponibles en la ciudad (60,7% del total de camas de cuidados intensivos).⁷

A nuestro conocimiento, este es el primer estudio multicéntrico puesto en marcha en Ecuador desde inicios de la pandemia. Los resultados esperados podrían

diferir respecto a los de otras series ya que, primero, en Ecuador un 7% de la población tiene edad mayor a 65 años (China e Italia, de donde provienen varios registros, tienen un 11% y 23% de población mayor a 65 años, respectivamente),⁸ segundo, las enfermedades cardiovasculares previas se han identificado como comorbilidades asociadas a COVID-19 y la población ecuatoriana presenta una pobre salud cardiovascular,^{5,9} y tercero, Ecuador presenta una capacidad asistencial sanitaria menor a la de otros países mencionados.^{3-5,8}

El desarrollo de estudios como éste son parte importante de la respuesta a la problemática de salud y esperamos que este proyecto motive a la comunidad médica ecuatoriana a realizar investigación clínica.

Adenda

Investigadores colaboradores del estudio COVID-EC: Jorge Bucaram Matamoros, Karim Larrea Olivero, Pia Manrique Acosta, Ronny Moscoso Meza, Carlos Jaramillo Sotomayor, Fausto Heredia Villacreses, Julio Cevallos Quiroz, Oswaldo Bolaños Ladinez, Matías Altés Ezequiel, Gabriel Herman Alarcón Peralta, Jorge Menéndez, Osvaldo Seijas Cabrera, Pamela Zea Santillán, Bella Morales Cabezas.

Referencias

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;3099(20):19–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, España.

²Servicio de Gastroenterología. Hospital IESS Ceibos. Guayaquil, Ecuador.

³Grupo de Investigación Atenea, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica. San Juan de Alicante, España.

*El listado completo de investigadores se encuentra en la sección “Adenda”

Correspondencia:

Jorge Carriel Mancilla

Calle Prof. Martín Lagos, S/N, Calle del Prof Martín Lagos, s/n, 28040 Madrid. Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Medicina interna.

E-mail: jorge.carriel84@gmail.com

Tabla 1. Variables de estudio.

Variables demográficas	Edad Género
Antecedentes personales	Patológicos: hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular previa, enfermedad pulmonar previa, enfermedad renal crónica, sobrepeso/obesidad, inmunocompromiso,* cáncer. Tratamiento habitual: ingesta de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina-2, metformina, Insulina, corticoides e inmunosupresores. Hábitos tóxicos: tabaquismo activo o antecedente de fumador.
Variables clínicas	Nexo epidemiológico: contacto previo con persona COVID-19 confirmado Días de inicio de síntomas hasta la primera consulta, síntomas presentes (fiebre, astenia/deterioro de estado general, tos, disnea, anosmia, ageusia, diarrea, náuseas, cefalea), Signos vitales presentes en la primera exploración física registrada (tensión arterial, saturación, temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, auscultación, edemas, peso y talla).
Variables de laboratorio	Hemograma, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), lactato deshidrogenasa (LDH), D-dímero, ferritina, Interleucina 6 (IL-6), aspartato transferasa (AST), alanina transferasa (ALT), GGT, fosfatasa alcalina, tiempos de coagulación, creatinina, urea, sodio, potasio y gasometría arterial (cuando estuviese disponible).
Variables radiológicas	Hallazgos en radiografía simple y tomografía axial computarizada (TC) de tórax.
Variables microbiológicas	Exudado nasofaríngeo para SARS-CoV-2, resultado de cultivo de esputo, lavado broncoalveolar, hemocultivos y/o urocultivo si los hubiese.
Variables de pronóstico	Necesidad de hospitalización, días de estancia hospitalaria, necesidad de ingreso en Unidad de cuidados intensivos (UCI), tiempo de estancia en UCI, necesidad de ventilación mecánica (VM) invasiva o no invasiva, desarrollo de SDRA, desarrollo de neumonía, severidad de la neumonía medida a través de CURB-65, sepsis valorado a través de qSOFA, fracaso renal, alteraciones hidroelectrolíticas, ictus, cardiopatía isquémica, embolia pulmonar (TEP) o trombosis venosa profunda (TVP), CID y muerte.
Variables terapéuticas	Tratamiento administrado (Hidroxicloroquina, Cloroquina, Azitromicina, Lopinavir/Ritonavir, Oseltamivir, Tocilizumab, Corticoides, Ivermectina, Nitaxozanida, Enoxaparina u otra heparina de bajo peso molecular), combinación entre fármacos, tiempo de administración e inicio de administración (contando los días desde el inicio de síntomas).

*Inmunocompromiso: patologías o situaciones relacionadas con disminución de la capacidad inmune de los pacientes, tales como enfermedades autoinmunes, etilismo crónico, desnutrición, toma de fármacos inmunosupresores, u otras patologías/situaciones clínicas a criterio del investigador.

- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Comportamiento COVID-19 Ecuador [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 28]. Available from: https://public.tableau.com/profile/publicaciones.dneais.msp#!/vizhome/COVID19ecu_MSP_15866333883550/COVID-19MSP
 - Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;1–13.
 - Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama* [Internet]. 2020;1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32250385>
 - Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama* [Internet]. 2020;10022:1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320003>
 - OMS. Protocolo de investigación de los primeros casos y sus contactos directos (FFX) de la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19). 2020;2:1–83.
 - Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). Estadísticas de camas y egresos hospitalarios (año 2018) [Internet]. 2018 [cited 2020 May 3]. Available from: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios/>
 - Banco Mundial. Banco Mundial: Datos [Internet]. Indicadores. 2018. Available from: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SP.POP.65UP.TO.ZS>
 - Carriel J, Orviz E, Oteo D, Ramos ME, Ruiz P, Tornero F, et al. Cardiovascular health in an Ecuadorian migrant population to Madrid (Spain). Should we worry? *Rev Ecuatoriana Neurol.* 2018;27(3):16–9.
- Financiamiento:** Ninguno.
Conflicto de interés: Ninguno.
Trial registration: NCT04362969.
Palabras clave: Virus SARS, Hospitalización, Pronóstico, Estudio observacional.

Recomendaciones Ecuatorianas Para Pacientes con Esclerosis Múltiple en Relación a Pandemia Por Coronavirus (COVID-19)

Ecuadorian Recommendations For Patients With Multiple Sclerosis In Relation To A Coronavirus Pandemic (COVID-19)

Edgar Patricio Correa-Díaz MD,¹ María Angélica Ortiz-Yépez MD,¹ Raúl Alberto Barrera-Madera MD,¹ Michael Jewson Santos-Gamarro MD,¹ Víctor Ezequiel Paredes-González MD,² María Gabriela Acuña Chong MD,³ Ana María Toral-Granda MD,⁴ Joselyn Elizabeth Miño-Zambrano MD,¹ Francisco José Caiza-Zambrano MD,¹ Elisa Carolina Jácome-Sánchez MD⁵

Estimada Editora:

La pandemia provocada por un nuevo coronavirus ha puesto a prueba a la comunidad médica mundial. Varios estudios han identificado los factores de riesgo para desarrollar un cuadro clínico severo-crítico por este nuevo agente. Este riesgo en los pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) podría estar incrementado debido al uso de medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores. El reporte del primer caso de enfermedad por coronavirus en el Ecuador, ha hecho que se planteen medidas prácticas y objetivas dirigidas a los médicos encargados del manejo de este grupo de pacientes así como también recomendaciones para los pacientes en este contexto.

En diciembre de 2019 se reportaron por primera vez en la ciudad de Wuhan (China) un grupo de pacientes con neumonía de etiología desconocida. Semanas después el agente etiológico fue identificado, logrando comprobar que se trataba de un nuevo coronavirus al cual se lo nombró SARS-CoV-2 y al cuadro clínico asociado al mismo se lo denominó COVID-19 (coronavirus disease). Rápidamente el virus se propagó, confirmando casos positivos fuera de China y comprometiendo otros continentes. A finales de enero de 2020 ya se habían reportado casos positivos en al menos 19 países, incluyendo Norteamérica.^{1,2}

COVID-19 en el Ecuador

El primer caso de COVID-19 fue reportado por el Ministerio de Salud Pública (MSP) del Ecuador el 29 de

febrero de 2020, y el día 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a COVID-19 como una pandemia.

Al momento de redactar el presente trabajo (5 de abril de 2020), Ecuador suma 3646 casos con 180 decesos por esta enfermedad. El 69.2% (n=2524) se concentran en la provincia de Guayas, el 9.5% (n=345) en Pichincha, el 4.3% (n=158) en la provincia de Los Ríos y el 2.7% (n=99) en la provincia de Azuay. El 55% (n=2009) son hombres y el 60% (n=2184) de los casos se encuentran en edades comprendidas entre los 20 a 49 años.³

Los trabajos publicados sobre COVID-19 describen un curso leve de la enfermedad en el 81% de los pacientes, mientras el 19% podría desarrollar un cuadro severo-crítico.^{4,1} Se han descrito varios factores de riesgo para desarrollar una enfermedad severa, los cuales incluyen: ser adulto mayor, obesidad, tabaquismo y tener comorbilidades entre ellas enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, enfermedades pulmonares y cáncer.⁵

Esclerosis Múltiple en el Ecuador

Hasta el momento se desconoce si las personas con EM tienen un riesgo mayor de infectarse o de desarrollar una enfermedad grave, ya sea por su condición per se o por la necesidad de tratamiento con fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores.⁵

El Ecuador es un país de baja prevalencia de EM (3 a 5 casos por 100.000 habitantes) teniendo al momento 346

¹Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Quito.

²Hospital Vozandes, Quito. Fundación Ecuatoriana contra la Esclerosis Múltiple

³Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, Guayaquil

⁴Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca

⁵Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito

Correspondencia:

MD. MSc. Correa-Díaz Edgar Patricio.

Departamento de Neurología. Hospital Carlos Andrade Marín. Quito.

Universidad Central del Ecuador. Quito

Avenida 18 de Septiembre y Ayacucho.

E-mail: patocorrea2010@yahoo.com



Figura 1. Distribución de casos de EM en el Ecuador.

pacientes diagnosticados: 168 en Quito, 126 en Guayaquil, 48 en Cuenca y 4 en Manabí. La edad promedio de los pacientes se encuentra entre los 20 a 49 años, según los estudios reportados en cada ciudad.^{6,7}

Esclerosis Múltiple en el Ecuador y su Relación Con COVID-19

Las ciudades donde se encuentran los hospitales de referencia para el tratamiento de EM, coinciden como podemos ver, con las provincias más afectadas por la pandemia, siendo los centros que atienden pacientes con EM ahora los encargados del manejo de pacientes con COVID-19. (Figura 1)

Es por esto que el objetivo del presente documento es presentar recomendaciones para la atención y el manejo terapéutico de los pacientes con EM ante la situación epidemiológica actual.

Estas recomendaciones se basan en la mejor evidencia disponible al momento, en opinión de expertos y en la posición de varias entidades encargadas de investigación y tratamiento de este grupo de pacientes en la región y en zonas de alta prevalencia. Las mismas pueden modificarse en función de nueva información, de las circunstancias especiales de cada paciente y de la situación epidemiológica de nuestro país. Se aclara que las presentes recomendaciones no están dirigidas para población pediátrica ni mujeres embarazadas, ya que la evidencia al momento es insuficiente para estos grupos poblacionales.

Los pacientes con EM deben acoger las recomendaciones realizadas para la población general dadas por la OMS y el MSP, que incluyen:

- Lavarse las manos con frecuencia con agua y jabón o usar un desinfectante a base de alcohol (durante al menos 20 segundos)
- Evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca
- Cubrir su boca y nariz con el codo flexionado o con un pañuelo de papel al toser o estornudar. El pañuelo usado debe desecharse de inmediato.
- Mantener una distancia mínima de 1 metro entre personas
- En caso de presentar fiebre, tos o dificultad para respirar, buscar atención médica
- Evitar el consumo de productos animales crudos o poco cocinados.
- Limpiar y desinfectar los objetos o superficies que se tocan frecuentemente usando un producto común de limpieza doméstico (alcohol, cloro o detergente)

Adicionalmente, los pacientes con EM deben seguir las siguientes recomendaciones⁸

- Evitar las visitas, reuniones públicas y las multitudes
- Evitar utilizar el transporte público
- Siempre que sea posible, se debe usar una alternativa (telemedicina o llamadas telefónicas)

para evitar acudir de forma presencial a sus citas médicas de control.

- Los centros encargados de proveer del tratamiento a los pacientes deberán dar las facilidades para que el retiro de la medicación la realice un familiar siguiendo las medidas de prevención ya descritas para la población general.
- Cumplir con aislamiento preventivo estricto, especialmente aquellos pacientes que reciben tratamientos de moderada y alta eficacia.

Recomendaciones Sobre Los Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FME) Disponibles en Ecuador en Las Sigüientes Posibles Situaciones:

1. Pacientes con reciente diagnóstico de EM.

El inicio de tratamiento debe ser individualizado y analizado caso por caso. Algunos FME (Fingolimod, Alemtuzumab, Cladribine) pueden producir una disminución del recuento linfocitario, lo que podría significar un mayor riesgo de complicaciones en caso de infección por COVID-19, conociendo de antemano que la linfopenia se ha asociado a un incremento en el riesgo de mortalidad por COVID-19.^{4,9} Este riesgo debe ser balanceado con el beneficio de iniciar una medicación, si el cuadro es agresivo o con factores de mal pronóstico,¹⁰ se debe considerar el uso de un tratamiento de rescate como corticoide y aplazar el inicio de fármacos de alta eficacia. Cabe recalcar que los estudios sobre las características clínicas de EM en nuestro país no evidencian un comportamiento agresivo de la misma en la gran mayoría de los pacientes.⁶

En pacientes sin un cuadro agresivo y sin factores de mal pronóstico, se recomienda iniciar el tratamiento con medicamentos como Acetato de Glatiramer, Interferón o Teriflunamida ya que no producen inmunosupresión.¹¹

2. Pacientes con EM que reciben acetato de Glatiramer o Interferones sin infección por COVID-19.

Los pacientes con estas terapias deben continuar con las mismas. El interferón B1a incluso podría tener un efecto terapéutico antiviral en pacientes con COVID-19, por lo que no se debería suspender el tratamiento, salvo en los casos que hubiese una linfopenia significativa (complicación muy rara).^{12,13}

3. Pacientes con EM que reciben tratamiento a base de Fingolimod o Siponimod sin infección por COVID-19.

Se debe individualizar los casos y buscar posibles factores de riesgo para desarrollar COVID-19 severa como edad, obesidad, comorbilidades adicionales, ya que debido a su mecanismo de acción, estos FME pueden producir linfopenia. Los pacientes en los cuales después de valorar el riesgo y beneficio se continúe con el tratamiento, deberán seguir las recomendaciones para pacientes con linfopenia significativa (uso de mascarilla).

Hay que tener presente que la suspensión de estos fármacos por tiempos relativamente prolongados puede producir reactivación de la enfermedad.¹⁴ Por lo tanto se debe continuar con el tratamiento. El criterio para suspensión de Fingolimod por linfopenia es de ≤ 200 linfocitos por mL.

4. Pacientes con EM que reciben tratamiento con anticuerpos monoclonales anti CD20 como Rituximab u Ocrelizumab sin infección por COVID-19

Se recomienda retrasar la siguiente dosis del fármaco anti CD20 hasta que pase la epidemia. Las células CD19+ tardan en normalizarse hasta 9-12 meses luego de la administración de Rituximab. En los datos disponibles sobre Ocrelizumab, la mediana de tiempo que demoraron los pacientes para recuperar los niveles de células CD19+ fue de 72 semanas.¹⁵

5. Pacientes con EM que reciben tratamiento con Natalizumab sin infección por COVID-19

Se recomienda postergar la administración de la nueva dosis hasta 8 semanas, ya que no aumenta el riesgo de recaídas. Hay que tener presente que la suspensión de este fármaco por tiempos relativamente prolongados puede producir reactivación de la enfermedad.¹⁴

6. Pacientes con EM que reciben tratamiento con terapias de inducción como Alemtuzumab y Cladribine sin infección por COVID-19

Si el paciente ha recibido su primera dosis de Alemtuzumab se recomienda retrasar la segunda dosis hasta que el riesgo de infección por coronavirus haya pasado. Hay que recordar que el riesgo de infecciones virales es mayor en los tres a seis meses después de la dosis de Alemtuzumab. Los datos disponibles demuestran que un intervalo de hasta 18 meses entre la primera y segunda dosis de Alemtuzumab es segura, sin riesgo de reactivación de la enfermedad.¹⁶

Los datos son menos claros para Cladribine, al ser una terapia de reciente uso a nivel mundial, sin embargo, los estudios demuestran que se lo puede clasificar como un fármaco de riesgo intermedio, ya que depleta de una forma relativamente pobre a los linfocitos T, siendo más sensibles los linfocitos T CD4+ que los CD8+. En el estudio de fase III del fármaco, las infecciones virales fueron poco frecuentes después de Cladribine. Cladribine se administra en dos semanas al año separadas por un mes, en el segundo año el esquema es el mismo.⁵ Por lo tanto, la recomendación actual sería que si el paciente inició la primera semana de tratamiento, debe completarse el primer ciclo.

7. Pacientes con EM y diagnóstico de COVID-19

Se deben individualizar los casos. Los pacientes en uso de terapias como Interferón y Acetato de Glatiramer pueden continuar su tratamiento. Como se ha mencionado,

el interferón puede tener un efecto antiviral en aquellos pacientes con COVID-19 severa.⁵ Para el resto de FME, se recomienda la suspensión de la medicación y reanudarlos cuando el paciente esté asintomático y tenga tres pruebas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para SARS-Cov2 negativas, realizadas con una semana de diferencia.

8. Pacientes con EM y recaída

Se debe descartar en primera instancia una pseudo-recaída. De confirmar que se trata de una recaída, se recomienda valorar la severidad de la misma. Si es sensitiva o leve y no compromete la funcionalidad, el paciente puede permanecer en casa y observar la evolución manteniendo un seguimiento estrecho sin recibir tratamiento, tomando en cuenta que la mayoría de las recaídas de la EM son seguidas de algún grado de recuperación espontánea incluso sin tratamiento.¹⁷

En caso de que se compruebe una recaída moderada, se recomienda el uso de corticoides a altas dosis por vía intravenosa u oral, los estudios han demostrado que los esteroides orales son menos costosos (serían fáciles de conseguir para el paciente) y no menos efectivos que los esteroides intravenosos. Los esteroides pueden ser administrados en domicilio sin requerir la asistencia a los hospitales o centros de infusión. Al no disponer de metilprednisolona vía oral en el país, se recomienda un régimen diario de 25 tabletas de 50 mg de prednisona o 32 tabletas de 6 mg de dexametasona por 3 a 5 días. Está demostrado que la reducción paulatina de las dosis luego de este curso breve no es necesaria, ya que un pulso de esteroides tan breve no suprime significativamente el eje hipotalámico-pituitario-adrenal.¹⁷

En caso de considerar una recaída severa y requerir hospitalización se recomienda plasmaféresis sobre las altas dosis de corticoesteroides.

En pacientes con EM que desarrollen una recaída y que estén infectados por COVID-19 los esteroides deben de ser evitados debido a que los mismos retrasan el aclaramiento de patógenos además de producir un estado de inmunosupresión.¹⁸

Referencias

1. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020; 7(1):1–10.
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020; 102433.
3. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín Epidemiológico N°37 Covid-2019 Ecuador. 2020.
4. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). *StatPearls* 2020; 1–16.
5. Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-scott J, et al. The COVID-19 pandemic and the use of MS Disease-Modifying Therapies. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 102073.
6. Correa-Díaz EP, Jácome-Sánchez EC, Torres-Herrán GE, et al. El Perfil Epidemiológico y Clínico de la Esclerosis Múltiple en el Ecuador. *Rev Ecuatoriana Neurol* 2019; 28(2):59–70.
7. Abad P, Pérez M, Castro E, et al. Prevalencia de esclerosis múltiple en Ecuador. *Neurología* 2010; 25(5):309–13.
8. Neurology EA of. Immunotherapy for patients with neuroimmunological disorders during the COVID-19 pandemic. 2020; 1–5.
9. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 6736(20):1–9.
10. Correa-Díaz EP, Jácome-Sánchez E, Torres-Herrán G, et al. Factores Pronósticos de la Esclerosis Múltiple. *Rev Ecuatoriana Neurol* 2018; 27(1).
11. Multiple Sclerosis International Federation. Global COVID-19 advice for people with MS. 2020.
12. Hensley LE, Fritz EA, Jahrling PB, et al. Interferon-β la and SARS Coronavirus Replication. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(2):317–9.
13. Neurología SV De. Propuesta de actuación para el manejo de pacientes con Esclerosis Múltiple y otros procesos inmunes neurológicos, en el contexto de la epidemia de SARS-CoV-2. 2020.
14. Argentina SN. Recomendaciones para pacientes con Esclerosis Múltiple con relación a pandemia de coronavirus (COVID-19). 2020.
15. Juanatey García A, Blanco García L, Téllez Lara N. Ocrelizumab: eficacia y seguridad en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2018; 66(12):423.
16. Alasdair Coles, Ming Lim, Gavin Giovannoni PA. ABN Guidance on the use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis in response to the threat of a coronavirus epidemic. 2020.
17. Repovic P. Management of Multiple Sclerosis Relapses. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2019 Jun; 25(3):655–69.
18. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, et al. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev* 2020; 19(5):102523.

Enfermedad Por Coronavirus 2019 (COVID-19):
Importancia de Sus Potenciales Efectos Neurológicos
*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19):
The Importance Of Its Potencial Neurological Effects*

Manuel E. Cortés

Señora Editora:

La emergencia de salud pública internacional debido a COVID-19, causada por el coronavirus SARS-CoV-2, exige que los profesionales de salud posean un conocimiento actualizado de esta pandemia.¹ Originalmente se reportó que los síntomas típicos de COVID-19 eran fiebre, tos seca, disnea, dolor de cabeza y neumonía con insuficiencia respiratoria progresiva que incluso puede llevar a muerte;² pero actualmente se sospecha que este coronavirus también puede afectar el sistema nervioso central. Por esto, el objetivo de esta carta es destacar los efectos neurológicos potenciales de COVID-19.

SARS-CoV-2 tiene como receptor a ACE2, proteína transmembrana capaz de unirse a la proteína espícula del virus. Se ha demostrado que ACE2 se expresa a nivel cerebral, habiéndose detectado específicamente en células gliales y neuronas,³ por lo cual constituyen un objetivo potencial para SARS-CoV-2 (Figura 1). En algunos pacientes con COVID-19 también se ha reportado la presencia del coronavirus en el líquido cefalorraquídeo.³ Un artículo en *The Lancet Neurology*⁴ describe el caso de una mujer china que desarrolló una neuropatía desmielinizante, siendo diagnosticada con síndrome de Guillain-Barré y que, a la vez, fue diagnosticada como positiva para SARS-CoV-2.⁴ Los autores plantean la importancia de investigar si el síndrome Guillain-Barré asociado con SARS-CoV-2 puede seguir un patrón parainfeccioso o es un hallazgo simplemente coincidente.⁴ Por otra parte, un artículo en *Radiology*⁵ reportó el caso de una trabajadora de aerolínea que consultó inicialmente debido a tres días de tos, fiebre y estado mental alterado,

habiéndose encontrado en ella una encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda asociada a COVID-19.

La evidencia anterior invita a los profesionales e investigadores en ciencias biomédicas a determinar cuáles es el potencial neurotrópico de SARS-CoV-2, para así individualizar el tratamiento en aquellos pacientes con estado mental alterado y con probable compromiso del sistema nervioso central.

Referencias

1. Cortés ME. Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): Importancia de la comunicación científica y de la enseñanza actualizada de las zoonosis. *Rev Peru Investig Salud* 2020; 4(2): 89–90.
2. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si H-R, Zhu Y, Li B, Huang CL, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798):270–273.
3. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11(7):995–998.
4. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: Causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020; 4422(20): 2–3.
5. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19–associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology* 2020; 2 (cdc): 201187.

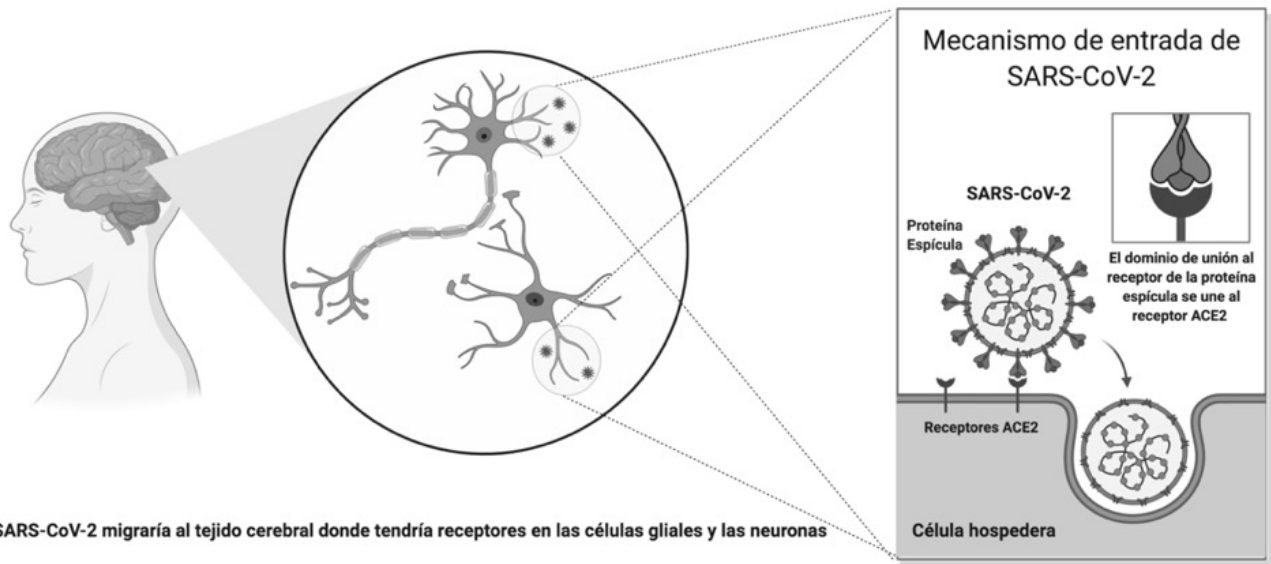


Figura 1. Mecanismo de entrada de SARS-CoV-2 al tejido cerebral. Se ha propuesto que este coronavirus se uniría mediante su proteína espícula a la proteína receptora enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la cual se expresa en el tejido cerebral. Figura creada con BioRender.com

Profilaxis en la Migraña: Descripción de la Prescripción en un Primer Nivel de Colombia

Migraine Prophylaxis: Description Of The Prescription In A First Level Of Colombia

Daniel Osorio-Bustamante¹, Juan Camilo Toro-Jiménez¹, Natalia Giraldo-Moreno¹,
Laura Katherine Vargas-Henríquez², Jorge Enrique Machado-Alba^{1,2}, Juan Daniel Castrillón-Spitia^{1,2}

Resumen

Introducción: La migraña es una enfermedad prevalente cuyas crisis pueden prevenirse con medicamentos profilácticos por al menos 6 meses.

Objetivo: Identificar los fármacos utilizados para el tratamiento profiláctico de la migraña, prescripciones inadecuadas y variables asociadas.

Materiales y métodos: Estudio transversal, con pacientes mayores de edad, diagnosticados con migraña y con prescripción de medicamentos profilácticos. Se incluyeron variables sociodemográficas, comedicación, comorbilidades y fármacos. Se realizó análisis univariado, bivariado y regresión logística binaria. La prescripción inadecuada se definió como formulación de fármacos sin evidencia de efectividad para profilaxis o por uso de dosis o tiempos menores a los recomendados.

Resultados: Se incluyeron 241 pacientes, 87,1% fueron mujeres. El 87,6% de los pacientes recibieron fármacos efectivos, 10,8% probablemente efectivos, 2,5% posiblemente efectivos y 10,4% fármacos sin evidencia. El propranolol fue el fármaco más utilizado para profilaxis, en promedio por 69,1±57,2 días, seguido de ácido valproico (53,2±55,3 días) y amitriptilina (45,7±39,6 días). El 99,6% de pacientes presentaron una prescripción inadecuada.

Conclusiones: Se identificó una alta prescripción inadecuada de medicamentos para el tratamiento profiláctico de la migraña por no cumplir con las dosis y tiempo de duración recomendados, así como una importante utilización de fármacos sin evidencia.

Palabras clave: Trastornos migrañosos; Cefalea; Prescripciones de Medicamentos; Farmacoepidemiología; Propranolol.

Abstract

Introduction: Migraine is a prevalent disease, crisis can be prevented with medication for not less than 6 months.

Objective: To identify the drugs used for the prophylactic treatment of migraine, inappropriate prescriptions and associated variables.

Materials and methods. Cross-sectional study, in patients of legal age, diagnosed with migraine and prescribed with prophylactic medications. Sociodemographic, comedication, comorbidities and drugs variables were included. Univariate, bivariate and binary logistic regression analysis was performed. Inappropriate prescription was defined by the formulation of drugs without evidence of effectiveness for prophylaxis or by the use of drugs at doses or subtherapeutic times.

Results: 241 patients were included, 87.1% were women. 87.6% of patients received effective drugs, 10.8% probably effective, 2.5% possibly effective and 10.4% drugs without evidence. Propranolol was the most commonly used drug for prophylaxis, on average for 69.1±57.2 days, followed by valproic acid (53.2±55.3 days) and amitriptyline (45.7±39.6 days). 99.6% of patients presented an inappropriate prescription.

Conclusions: A high inadequate prescription of medications for the prophylactic treatment of migraine was identified due to not complying with the recommended dose and duration, as well as an important use of drugs without evidence.

Keywords: Migraine Disorders; Headache; Prescription Drugs; Pharmacoepidemiology; Propranolol

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

¹Grupo de Investigación Biomedicina, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Pereira, Colombia

²Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira – Audifarma S.A., Pereira, Colombia.

Correspondencia:

Juan Daniel Castrillón Spitia
Avenida de las Américas No 98-56 Sector Belmonte
Celular: 3108483523
E-mail: juan.castrillon@uam.edu.co, juandanielutp@gmail.com

Introducción

La migraña es una enfermedad altamente prevalente y es considerada la séptima causa de incapacidad a nivel mundial.¹ Para el 2017 se estimó que el 11,6% de la población mundial sufría esta condición.² En América Latina se estima que la migraña tiene una prevalencia informada en mujeres entre 6,5% y 17,4% y en hombres del 2,9% al 7,8%.³ En Colombia se calculó que existen alrededor de 3 millones de personas que la padecen con una prevalencia estimada entre 3,2% y 9,8% y con mayor afectación para el sexo femenino con una proporción de 3:1.⁴

El tratamiento de la migraña se divide en dos principales categorías: el sintomático y el preventivo.⁵ Este último, según el consenso de la Asociación Americana de Neurología y la Academia Americana de Neurología, puede dividirse en categorías según el nivel de evidencia de cada fármaco.⁶ De esta manera, de mayor a menor evidencia, los fármacos de evidencia A son aquellos establecidos como efectivos y que deberían ofrecerse a los pacientes que requieren profilaxis (ácido valproico, metoprolol, propranolol, timolol y topiramato), los de evidencia B, que son probablemente efectivos y que deberían considerarse en pacientes que requieran profilaxis (amitriptilina, fenopropeno, histamina, ibuprofeno, ketoprofeno, magnesio, naproxeno, riboflavina, venlafaxina, atenolol) y los de evidencia C, posiblemente efectivos y que podrían considerarse en pacientes que requieran profilaxis (candesartan, carbamazepina, clonidina, guanfacina, lisinopril, nebivolol, pindolol, flurbiprofeno, ácido mefenámico, coenzima Q10, ciproheptadina).⁶

Finalmente, los fármacos de categoría U, que no poseen evidencia suficiente para apoyar o refutar su uso en la profilaxis de migraña (aspirina, oxígeno hiperbárico, acetazolamida, indometacina, nicardipina, bisoprolol, nifedipino, coumadin, gabapentin, nimodipino, acenocoumarol, cyclandelate, omega-3, fluoxetina, entre otros).⁶

En cuanto a la duración del tratamiento, se recomienda que este se de por periodos de al menos 6 meses en pacientes sin comorbilidades y debe ser extendido hasta por 12 meses en pacientes con recaídas tras suspender el tratamiento inicial, así como en pacientes con trastornos afectivos o de personalidad, migraña crónica, con fibromialgia o con cefalea por abuso de analgésicos.^{4,7} Si bien la migraña es una patología incurable, la aparición de sus crisis es prevenible con un tratamiento profiláctico con el fármaco adecuado, a la dosis ideal y por el periodo de duración recomendado, pudiendo disminuir así su número y severidad de crisis de dolor, mejorando la calidad de vida y reduciendo la discapacidad y los costos en salud.⁸

Por lo anterior, se buscó identificar los principales fármacos utilizados para el tratamiento profiláctico de la migraña, la prescripción inadecuada y las variables asociadas a dicha prescripción, describiendo las principales comorbilidades, los fármacos empleados para el manejo

del dolor y las comedicaciones en pacientes de un hospital público de primer nivel en Colombia durante el año 2017.

Materiales y Métodos

Estudio de corte transversal entre el 01 de enero y el 31 de diciembre del 2017, en pacientes que habían consultado al hospital San Pedro y San Pablo de La Virginia, Risaralda, mayores de edad, con diagnóstico de migraña y con prescripción de medicamentos profilácticos.

Para la identificación de los pacientes se contó con la colaboración del departamento de estadística del hospital. Se incluyeron pacientes mayores de edad, de cualquier sexo, que hubieran consultado al hospital durante el periodo de estudio, con diagnóstico de migraña, identificados a través de los siguientes códigos de la Clasificación Internacional de las Enfermedades versión 10 (CIE-10): migraña sin aura (G430), migraña con aura (G431), estado migrañoso (G432), migraña complicada (G433), otras migrañas complicadas (G438) y migraña no especificada (G439).

Se utilizaron las historias clínicas como unidad de análisis y se obtuvo la información por medio de un instrumento de recolección de datos desarrollado en el programa Epi Info 7.0 para Windows para reducir los sesgos de información, se incluyeron las siguientes variables:

- Sociodemográficas: edad, sexo y estado civil.
- Farmacológicas: fármaco profiláctico utilizado según grado de evidencia (fármacos A, B, C o U), fármacos utilizados para el manejo del dolor, la dosis total diaria (en mg), frecuencia de administración al día (número de veces al día que se recibió el fármaco según el intervalo en horas prescrito por el médico), duración del tratamiento (en días) y prescripción en monoterapia o terapia combinada. Se consideró prescripción adecuada cuando los pacientes recibían fármacos de evidencia A, B o C a las dosis recomendadas por las guías de manejo y prescripción inadecuada cuando recibían fármacos de evidencia U, o si las dosis de los fármacos A, B o C no seguían las recomendaciones de la guía o si el periodo de duración del tratamiento era inferior a 6 meses.^{4,7,9,10} Para establecer el medicamento como profiláctico, el médico tratante debía haber indicado en la historia clínica claramente que dicho medicamento tenía esta indicación.
- Comorbilidades: otros diagnósticos diferentes a los del CIE-10 para migraña.

Se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 20 (IBM-EUA) para Windows. Para el análisis univariado se utilizaron frecuencias y proporciones para las variables discretas y medidas de tendencia central

y de dispersión para las variables continuas. Se utilizó X² de Pearson para la comparación de variables discretas. Se realizó regresión logística binaria usando como variable dependiente la prescripción inadecuada o no de fármacos para la profilaxis de migraña y se comparó con las variables que dieron significativas en el análisis bivariado.

Se determinó como nivel de significancia estadística una $p < 0,05$. Con relación al sesgo de información y de confusión se estableció una $p < 0,05$ siendo más estrictos que el criterio de Hosmer-Lemeshow para reducir la sobreestimación de los resultados y se usó un análisis apropiado para variables categóricas.

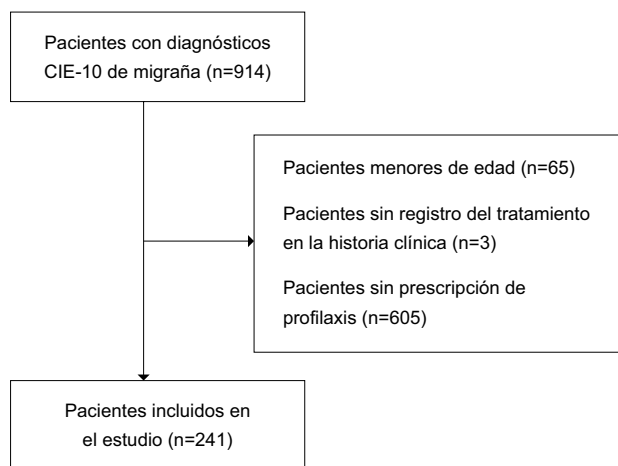


Figura 1. Flujograma del proceso de selección de pacientes para su inclusión en el estudio.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de 241 pacientes a quienes se les prescribió tratamiento profiláctico para la migraña en un hospital público de Colombia, 2017

Variable	Número	%
Edad (media/DE¹) años	38,7 ± 13,8	
Masculino (media/DE) años	39,4 ± 13,7	
Femenino (media/DE) años	38,6 ± 13,9	
Estado civil		
Soltero	147	61,0
Unión libre	50	20,7
Casado (a)	31	12,9
Separado	8	3,3
Viudo	5	2,1
Diagnóstico		
Migraña no especificada	111	46,0
Migraña sin aura	42	17,4
Migraña con aura	42	17,4
Estado migrañoso	42	17,4
Migraña no complicada	2	0,8
Otras migrañas no complicadas	2	0,8

¹Desviación Estandar. Elaboración propia.

El protocolo contó con la aprobación del Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira, en la categoría de “investigación sin riesgo”, según la resolución N°.008430 del 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, acordes con la Declaración de Helsinki.

Resultados

Se identificaron 241 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión como se describe en la figura 1; el 87,1% (n=210) eran mujeres, y la edad promedio fue de 38,7 años (rango: 18-87 años). En la Tabla 1 se describen las características sociodemográficas y clínicas de la población.

Tabla 2. Prescripción de fármacos para el tratamiento profiláctico y manejo de las crisis de dolor de 241 pacientes de un hospital público de Colombia, 2017.

Fármacos para la profilaxis de migraña	Núm.	%	Dosis día (mg) media ± DE ¹	Días de tratamiento media ± DE
Fármacos evidencia A	211	87,6		
Propranolol	98	40,7	47,5 ± 16,1	69,1 ± 57,2
Ácido valproico	92	38,2	309,7 ± 130,3	53,2 ± 55,3
Metoprolol	21	8,7	53,7 ± 25,3	45,7 ± 39,6
Fármacos evidencia B	26	10,7		
Amitriptilina	26	10,7	22,1 ± 13,3	30,3 ± 13,3
Fármacos evidencia C	7	2,9		
Trazodona	5	2,0	45 ± 11,1	30 ± 0
Sertralina	1	0,4	50	180
Imipramina	1	0,4	25	60
Fármacos evidencia U	24	9,9		
Tiamina	12	5,0	300 ± 0	29,1 ± 2,8
Ergotamina/ cafeína	7	2,9	1,5/157,1 ± 1,1/113,3	45,7 ± 30,4
Fluoxetina	2	0,8	20 ± 0	30 ± 0
Nimodipino	2	0,8	30 ± 0	60 ± 42,4
Dimenhidrinato	1	0,4	50	30
Fármacos para el tratamiento del dolor				
Ergotamina/ cafeína	147	60,9	2,3/239,7 ± 0,9/92,1	44,3 ± 63,3
Naproxeno	73	30,2	390,4 ± 143,2	64,0 ± 72,5
Acetaminofén	67	27,8	1970,1 ± 459,5	19,9 ± 38,7
Diclofenaco	15	6,2	90 ± 26,3	3,3 ± 1,5
Metoclopramida	12	5,0	14,5 ± 6,5	67,5 ± 83,5
Ibuprofeno	4	1,7	800 ± 461,8	7,5 ± 5
Dexametasona	2	0,8	6 ± 2,8	1 ± 0
Tramadol	2	0,8	5 ± 0	5 ± 0
ASA ²	1	0,4	1500	2 ± 0
Acetaminofén/codeína	1	0,4	1500/195	5

¹Desviación Estándar, ² Ácido acetilsalicílico. Elaboración propia.

Prescripción de Fármacos Para Profilaxis

Para el manejo profiláctico de la migraña en los pacientes del estudio se utilizaron un total de 12 grupos de fármacos diferentes, siendo aquellos con evidencia A los más frecuentes (Tabla 2). El 10,3% (n=25) de los pacientes recibieron conjuntamente fármacos profilácticos de evidencia A y C, además el 7,0% (n=17) recibieron combinaciones de fármacos A con fármacos B, y el 7,0% (n=17) combinaciones de fármacos profilácticos con evidencia A y U. En cuanto a los fármacos de categoría B, solo se utilizó amitriptilina.

Si bien la mayoría de los pacientes recibieron profilaxis adecuada (fármacos categoría A, B o C), se encontró que el 99,6% de estos no cumplían con el requisito de dosis o tiempo de tratamiento recomendados. La prescripción inadecuada en el periodo de estudio se estableció en el 99,2% de los pacientes (n=239). Al establecer un periodo de profilaxis mínimo de 3 meses, la prescripción inadecuada fue del 94,7% (n=228).

Prescripción de Fármacos Para el Manejo Del Dolor

A ningún paciente se le prescribieron fármacos del grupo de los triptanes para el manejo de la crisis dolorosa, además, en 13,6% (n=33) de los sujetos no se encontraron datos sobre formulación de medicamentos para el manejo de las crisis. El 42,3% (n=103) recibió un solo fármaco para tratar la crisis, mientras que el 38,5% (n=93) recibieron dos y el 4,9% (n=12) tres fármacos.

En cuanto a las comorbilidades, el 49,7% (n=120) de los pacientes no tenían ninguna comorbilidad, mientras que el 30,7% (n=74) de los pacientes presentaban al menos una, el 12,4% (n=30) presentaban dos comorbilidades y el 6,6% (n=16) presentaban otras tres condiciones mórbidas de manera simultánea. Las más comunes fueron hipertensión arterial con un 5,3% (n=13), gastritis con 4,9% (n=12), obesidad con 2,9% (n=7), vaginitis aguda con 2,4% (n=7), vértigos periféricos con 2,0% (n=5), además de parasitosis intestinal, dispepsia, trastorno de ansiedad generalizado, síndrome de colon irritable sin diarrea y conjuntivitis aguda, cada una de ellas en 1,6% (n=4).

Así mismo se encontró comedición presente en los pacientes, siendo el omeprazol con el 5,0% (n=12) el más frecuente, seguido de prednisolona, metocarbamol y tiamina con el 3,7% (n=9), cada uno y loratadina en el 2,5% de los casos (n=6). Unos 159 pacientes no presentaron comedición (66%).

Análisis Multivariado

Al realizar la regresión logística binaria con la prescripción o no de fármacos inadecuadamente, no se halló asociación estadísticamente significativa con las variables incluidas.

Discusión

El presente estudio permitió identificar los principales medicamentos utilizados para el manejo profiláctico de la migraña, además de la prescripción inadecuada de estos, y una descripción de los fármacos prescritos para el tratamiento de las crisis migrañosas en un hospital público de Colombia. La migraña se considera como una causa frecuente de años perdidos por discapacidad en el mundo por las alteraciones cognitivas, de memoria y de concentración asociadas a las comunes y debilitantes crisis de dolor las cuales son mucho más frecuentes en mujeres jóvenes hasta en el 25% de los casos,¹¹ condición ya descrita en la literatura, y similar a lo encontrado en esta investigación.¹²

Se han estudiado las influencias hormonales como el motivo de la mayor prevalencia de migraña en las mujeres,¹³ sin embargo, aún no se conocen con exactitud los mecanismos fisiopatológicos que conllevan a esta distribución entre sexos, así como tampoco la asociación que se ha encontrado en los últimos años en diferentes estudios entre el sexo femenino, la migraña, el aumento de eventos cardiovasculares y muerte.¹⁴ Lo anterior, justifica un enfoque en investigación dirigida a identificar estrategias preventivas específicas para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular entre las mujeres con migraña.

Un 26,6% de los pacientes recibieron fármacos profilácticos, lo cual se encuentra dentro de las estimaciones realizadas por la Asociación Americana de Neurología, quienes mencionan que hasta en el 38,8% de los pacientes con migraña debería considerarse tratamiento profiláctico, siendo en promedio necesario en el 13,1% y opcional en el 25,7% de los casos. Sin embargo, se ha evidenciado una subutilización de dichos fármacos basada en reportes que indican que en promedio solo hasta el 13% de todos los pacientes con migraña reciben actualmente tratamiento preventivo.¹⁵ Lo anterior indica que la proporción de pacientes con profilaxis en la población del presente estudio está acorde a lo esperado,^{4,6} sin embargo, sigue siendo insuficiente.

Con respecto a la comedición, existen otros fármacos de uso común que exacerbaban o aumentan las crisis del dolor y que no deberían ser tenidos en cuenta como de primera línea en el tratamiento de otras patologías en pacientes con migraña como por ejemplo los descongestionantes, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la bomba de protones.¹⁶

Frente a lo anterior, en este estudio a pesar de que se presentó una baja frecuencia de comediciones, el omeprazol fue el más prescrito concomitantemente con los fármacos profilácticos (5% de los casos), lo que puede estar asociado a una de las principales comorbilidades encontradas en el estudio, puesto que un 4,9% de los pacientes manifestaron al médico tratante presentar gastritis; lo

anterior, resalta la importancia de utilizar fármacos alternativos para el tratamiento de las comorbilidades teniendo en cuenta las interacciones medicamentosas a la hora de prescribir medicamentos para no disminuir la eficacia terapéutica o empeorar el curso de la enfermedad.

En el presente estudio se encontró que la mayoría de los pacientes que recibieron fármacos de evidencia A, B o C para la profilaxis no cumplían con el criterio de dosis y tiempo recomendados por la literatura,⁶ si bien, no es posible determinar el motivo de esta prescripción inadecuada, es frecuente encontrar reportes sobre prescripciones que no cumplen criterios como indicación, tiempo y dosis de tratamiento en otras patologías.¹⁷⁻²⁰

Por otro lado, con respecto a la prescripción de fármacos de evidencia U, algunos pacientes recibieron vitamina B1 como tratamiento profiláctico para la migraña, sin embargo, un metaanálisis reciente concluyó que el uso de esta y otras vitaminas no tiene evidencia para su empleo en esta indicación, encontrando también evidencia incierta para la coenzima Q10 y magnesio, por lo anterior no se puede recomendar su uso debido al tamaño y calidad de los estudios incluidos en el metaanálisis en los cuales se concluye que se necesitan más ensayos clínicos para demostrar su eficacia y seguridad.²¹

Además de las vitaminas, se encontró en un número escaso de pacientes en los que la ergotamina + cafeína se utilizó inadecuadamente como tratamiento profiláctico, puesto que no hay evidencia que apoye su uso en esta indicación, aún más teniendo en cuenta que su empleo prolongado se ha relacionado con empeoramiento del número y severidad de las crisis de dolor, así como con cefaleas de rebote por abuso de analgésicos y ergotismo.⁵ En Colombia ya se había descrito cómo los médicos de diferentes instituciones usaban de diversas formas la ergotamina a pesar de que es un medicamento con una sola manera de formulación, sin encontrar en aquella ocasión ni en la presente, variables asociadas a la prescripción inadecuada de los medicamentos más allá del lugar donde se realiza; hasta la fecha no se han encontrado nuevos reportes que aborden esta problemática.⁵

El topiramato no se halló entre los medicamentos empleados para la profilaxis, pese a que se considera de primera línea tras la publicación de las guías más recientes para el tratamiento de migraña.²² Algo similar se describió para el manejo del dolor, ya que se encontró que ningún paciente recibió triptanes, a pesar de que diferentes estudios han propuesto a estos medicamentos como primera línea, estando justificado por su costo-efectividad e impacto en la reducción del dolor, independientemente de la severidad.¹¹

Lo anterior quizá se deba a que el topiramato y los triptanes no se encontraban en el Manual de Medicamentos del Plan de Beneficios del Ministerio de Salud de Colombia,²³ lo que pudo ser una de las razones de por qué

los médicos se abstuvieran de formularlos en esta población; nuevas investigaciones podrían estudiar si la falta de prescripción de estos fármacos se deba al desconocimiento de su uso en migraña, la inclusión o no en el plan de beneficios o si existen otras barreras para el acceso a los mismos por parte de los pacientes. Lo anterior es importante puesto que el Ministerio de Salud de Colombia establece que dicho Plan de Beneficios deberá ser garantizado en todas las fases de la atención, para todas las enfermedades y condiciones clínicas, sin que trámites de carácter administrativo se conviertan en barreras para el acceso efectivo al derecho a la salud.²⁴

También se evidenció formulación combinada de medicamentos para la profilaxis de migraña en los pacientes en este estudio, hecho que carece de evidencia científica puesto que dentro de la literatura existente no hay indicaciones ni recomendaciones en cuanto a efectividad y seguridad de las terapias duales.^{4,6}

Por otro lado, existen nuevos medicamentos emergentes, que están siendo estudiados en profilaxis de migraña, como el enerumab, un anticuerpo monoclonal humano que se une e inhibe la función del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, el cual se libera y eleva en pacientes con crisis migrañosas. Este ha mostrado efectividad y tolerabilidad para la prevención de migraña en pacientes con migraña episódica y crónica.^{25,26}

Frente a las limitaciones y sesgos del presente trabajo se debe tener en cuenta que es un estudio descriptivo en el cual las razones de la profilaxis inadecuada no pudieron establecerse. Adicionalmente, la información proviene de registros clínicos que pueden presentar errores desde la misma digitación y que corresponden a una población que consultó a un primer nivel de un hospital público, consideraciones que deben ser tenidas en cuenta a la hora de comparar la información. Por otro lado, no se identificó si los pacientes tenían o no indicación de tratamiento profiláctico de la migraña, sino que se evaluó la prescripción de estos medicamentos definida por los médicos, así mismo, este tipo de estudio no permite identificar el verdadero consumo de los medicamentos formulados, así como tampoco el impacto en el número de crisis, severidad y calidad de vida de los pacientes puesto que no se realizó un seguimiento a los mismos.

Conclusión

Se identificó una elevada prescripción inadecuada de medicamentos para el tratamiento profiláctico de la migraña por el incumplimiento en la duración de la terapia o las dosis, así como la utilización de fármacos sin efectividad demostrada. Lo anterior resalta la importancia de desarrollar guías nacionales para el tratamiento de la migraña a la luz de la evidencia actual, así como las nuevas terapias emergentes con anticuerpos monoclonales.

Referencias

1. Charles A. Migraine. *The New England journal of medicine*. 2017; 377(6):553-61. doi: 10.1056/NEJMcp1605502.
2. Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *Journal of the neurological sciences*. 2017; 372:307-15. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.071.
3. Trillos Peña CE. Migraña e investigación en epidemiología. *Acta Neurológica Colombiana*. 2010; 26:1-4.
4. Muñoz J, Volcy M, Sobrino F, Ramírez S, Uribe B, Pradilla G, et al. Consenso de expertos de la Asociación Colombiana de Neurología para el tratamiento preventivo y agudo de la migraña. *Acta Neurológica Colombiana*. 2014; 30:175-85.
5. Machado-Alba JE, Morales-Plaza CD. Use of ergotamine: do physicians in Colombia know how to prescribe it? *Neurologia*. 2014; 29(5):280-5. doi: 10.1016/j.nrl.2013.06.009
6. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*. 2012; 52(6):930-45. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02185.x.
7. D'Amico D, Tepper SJ. Prophylaxis of migraine: general principles and patient acceptance. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2008; 4(6):1155-67. doi: 10.2147/ndt.s3497.
8. Brown JS, Papadopoulos G, Neumann PJ, Friedman M, Miller JD, Menzin J. Cost-effectiveness of topiramate in migraine prevention: results from a pharmacoeconomic model of topiramate treatment. *Headache*. 2005; 45(8):1012-22. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05182.x
9. Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Continuum*. 2015; 21(4):973-89. doi: 10.1212/CON.0000000000000199.
10. Starling AJ, Dodick DW. Best practices for patients with chronic migraine: burden, diagnosis, and management in primary care. *Mayo Clinic proceedings*. 2015; 90(3):408-14. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.01.010.
11. Farris SG, Thomas JG, Abrantes AM, Lipton RB, Pavlovic J, Smitherman TA, et al. Pain worsening with physical activity during migraine attacks in women with overweight/obesity: A prospective evaluation of frequency, consistency, and correlates. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2018; 38(11):1707-15. doi: 10.1177/0333102417747231.
12. Linstra KM, Ibrahimi K, Terwindt GM, Wermer MJ, MaassenVanDenBrink A. Migraine and cardiovascular disease in women. *Maturitas*. 2017; 97:28-31. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.12.008.
13. Organización Mundial de la Salud. Cefaleas [Internet]. Nota descriptiva. 2016. Fecha de consulta: 12 de diciembre del 2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/es/>
14. Younger DS. Epidemiology of Migraine. *Neurologic clinics*. 2016; 34(4):849-61. doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.011.
15. Yusta Izquierdo A, Cubilla Salinas MA, Sánchez Palomo MJ, Higes Pascual F. Cefalea (II). Migraña. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2015; 11(70):4155-66. doi: 10.1016/s0304-5412(15)70894-2.
16. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *The Lancet Neurology*. 2018; 17(2):174-82. doi: 10.1016/s1474-4422(17)30435-0.
17. Agüirre-Cardona M, Cardona-Echeverri DM, García-Maürno MA, García-Ospina DA, Gutiérrez-Osorio EA, Castrillón-Spitia JD. Prescripción-indicación de los inhibidores de la bomba de protones. Costo de la prescripción inadecuada en un primer nivel en Colombia. *Acta Medica Colombiana*. 2018; 43:183-91.
18. Magnani L. Potentially Prescriptions Inappropriate (PPIs) in elderly patients in polytherapy: structured discussion on the effect of medication therapy review using evaluation criteria listed in literature on the administrative health care database. *Clinical Trials in Degenerative Diseases*. 2018; 3(1):22. doi: 10.4103/2542-3975.228988.
19. Singer AJ, Garra G, Thode HC, Jr. Oligoantimemesis or Inadequate Prescription of Antiemetics in the Emergency Department: A Local and National Perspective. *The Journal of emergency medicine*. 2016;50(6):818-24. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.03.019
20. Murray KA, Belanger A, Devine LT, Lane A, Condren ME. Emergency department discharge prescription errors in an academic medical center. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*. 2017; 30(2):143-6.
21. Okoli GN, Rabbani R, Kashani HH, Wierzbowski AK, Neilson C, Mansouri B, et al. Vitamins and Minerals for Migraine Prophylaxis: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2019; 00:1-10. doi: 10.1017/cjn.2018.394
22. Silberstein SD. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. *Headache*. 2017; 57(1):165-78. doi: 10.1111/head.12997.
23. Ministerio de Salud de Colombia. Resolución N°. 6408 de 2016 y sus anexos [Internet]. Por la cual se actualiza integralmente el plan de beneficios en salud con cargo a la unidad de pago por capitación (UPC). Fecha de consulta: 21 de marzo del 2019. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx>

24. Ministerio de Salud de Colombia. Resolución N°. 5857 de 2018 y sus anexos [Internet]. Por la cual se actualiza integralmente el plan de beneficios en salud con cargo a la unidad de pago por capitación (UPC). Fecha de consulta: 21 de marzo del 2019. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx>.
25. Garland SG, Smith SM, Gums JG. Erenumab: A First-in-Class Monoclonal Antibody for Migraine Prevention. *The Annals of pharmacotherapy*. 2019;1060028019835166. doi: 10.1177/1060028019835166.
26. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Vernieri F, Corradetti T, Dobran M, et al. Erenumab for Preventive Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Drugs*. 2019; 79(4):417-31. doi: 10.1007/s40265-019-01069-1.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiación: No se recibieron subvenciones específicas de agencias del sector público, el sector comercial, organizaciones sin fines de lucro o la industria farmacéutica.

The Effect Modification Of Gender On The Relationship Between Neck Circumference And Obstructive Sleep Apnea In Stroke-Free Older Adults.

Efecto Modificador Del Género en la Relación Entre la Circunferencia Del Cuello y la Presencia de Apnea Obstructiva de Sueño en Individuos Añosos Libres de Ictus

Oscar H. Del Brutto, MD;¹ Robertino M. Mera, MD, PhD;² and Pablo R. Castillo, MD³

Abstract

Background: Objectives: Studies attempting to assess the association between the neck circumference (NC) and the apnea-hypopnea index (AHI) gave inconsistent results. We aimed to assess the effect modification of gender in the association between the NC and the AHI in stroke-free older adults living in Atahualpa (rural Ecuador).

Methods: The study included 190 stroke-free Atahualpa residents aged ≥ 60 years who underwent brain MRI, polysomnography, assessment of cardiovascular risk factors, the NC and nasal septum deflection.

Results: The mean age of the study population was 71.1 ± 7.6 years, and 64% were women. The mean NC (37.4 ± 2.6 versus 34 ± 2.5 cm; $p < 0.001$) as well as the mean AHI (14.4 ± 14.5 versus 10.5 ± 11.1 episodes per hour; $p = 0.039$) were greater in men than in women. A fully-adjusted generalized linear model showed significant main effects for NC, gender, and a significant interaction between gender and NC over the AHI (dependent variable). Average AHI increased significantly as NC enlarged, but this change was different in men and women. Men started with lower AHI margins at the 10th percentile of the NC, and while both significantly increased, men had a much larger rate of change in the average AHI. Therefore, at the 90th percentile of NC, men had a larger average AHI than women.

Conclusions: This study shows a significant effect modification of gender in the association between NC and AHI. Differences in cervical fat tissue distribution between men and women probably accounted for such effect.

Keywords: Neck circumference; Apnea-hypopnea index; Gender; The Atahualpa Project.

Resumen

Objetivos: Diversos estudios han intentado evaluar la asociación entre la circunferencia del cuello (CC) y el índice de apnea-hipopnea (IAH), pero los resultados han sido inconsistentes. En el presente trabajo intentamos evaluar la modificación del efecto del género en la asociación entre la CC y el IAH en personas añosas libres de ictus, que habitan en Atahualpa (Ecuador rural).

Métodos: El estudio incluyó a 190 residentes de Atahualpa libres de ictus, de ≥ 60 años, que fueron sometidos a resonancia magnética cerebral, polisomnografía, evaluación de factores de riesgo cardiovascular, medición de la CC y desviación del tabique nasal.

Resultados: La edad media de la población estudiada fue de $71,1 \pm 7,6$ años, y el 64% fueron mujeres. La CC promedio ($37,4 \pm 2,6$ versus $34 \pm 2,5$ cm; $p < 0,001$) así como el IAH promedio ($14,4 \pm 14,5$ versus $10,5 \pm 11,1$ episodios por hora; $p = 0,039$) fueron mayores en hombres que en mujeres. Un modelo lineal generalizado ajustado mostró una interacción significativa entre género y CC sobre el IAH (utilizado como variable dependiente). El IAH promedio aumentó significativamente a medida que la CC aumentó, pero este cambio fue diferente en hombres y mujeres. Los hombres comenzaron con márgenes más bajos de IAH en el percentil 10 de la CC, y aunque ambos aumentaron significativamente, los hombres tuvieron una tasa de cambio mucho mayor en el IAH promedio. Por lo tanto, en el percentil 90 de CC, los hombres tuvieron un IAH promedio mayor que las mujeres.

Conclusiones: Este estudio mostró una modificación significativa del efecto del género en la asociación entre CC y IAH. Las diferencias en la distribución del tejido graso cervical entre hombres y mujeres probablemente fueron las responsables de tal efecto.

Palabras clave: Circunferencia del cuello; Índice apnea-hipopnea; género; Proyecto Atahualpa.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, No 1, 2020

¹School of Medicine, Universidad Espíritu Santo – Ecuador, Guayaquil, Ecuador

²Department of Epidemiology, Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, USA

³Sleep Disorders Center, Mayo Clinic College of Medicine, Jacksonville, Florida, U.S.A.

Correspondence:

Oscar H. Del Brutto, MD.

Air Center 3542, PO Box 522970, Miami, FL 33152-2970

E-mail: oscardebrutto@hotmail.com

Introduction

The association between the neck circumference (NC) and obstructive sleep apnea (OSA) has been extensively investigated, with inconsistent results.¹⁻¹³ Such inconsistencies are probably related to differences in study designs or to diverse ethnicity of study populations. Some studies found that women have greater fat pads lateral to the pharynx, which are supposed to restrict the upper airway facilitating the occurrence of OSA; however, OSA is more frequent in men.^{2,9-11} This paradox could be related to different phenotypic neck composition or to job-related differences across genders, influencing the amount of fat in the neck and the relationship between NC and OSA.

Neither the association between NC and the apnea-hypopnea index (AHI), nor the effect modification of gender in this association, have been evaluated in Amerindians. In this study, we aimed to assess the effect modification of gender in the association between NC and AHI in stroke-free older adults of Amerindian ancestry.

Methods

Study Population

The study was conducted in Atahualpa, a rural Ecuadorian village, where previous studies on sleep-disordered breathing have been conducted.^{14,15} The population is homogeneous regarding race/ethnicity and living conditions. Most men work as artisan carpenters and most women are homemakers. These job-related consistencies make Atahualpa an optimal setting for studying the effect modification of gender in certain associations related to physical activity. In Atahualpa, as well as in other rural villages, there is no retirement, and men continue working despite advancing age. The Amerindian ethnicity of residents is supported by their phenotypic characteristics, including an olive-moderate brown skin (Type IV in the Fitzpatrick scale), dark brown eyes and hair, short stature, and a predominantly elliptic hard palate.¹⁶ The IRB of Hospital-Clinica Kennedy, Guayaquil, Ecuador (FWA 00006867) approved the study.

Inclusion Criteria

This study included Atahualpa residents aged ≥ 60 years fulfilling the following criteria: 1) a single-night polysomnography (PSG) for assessment of the apnea-hypopnea index (AHI); 2) a brain MRI for assessment of the total cSVD score; 3) a neurological examination to confirm an overt stroke-free status; and 4) clinical interviews and procedures to assess cardiovascular risk factors, the NC, and the presence of nasal septum deflection.

Main Variables Investigated

The NC was used as the main independent variable, gender as a second causal (effect modifier) variable, and

the AHI as the outcome or dependent variable. The NC (in centimeters) was measured with individuals on the seated position, with a stretch-resistant tape placed immediately above the cricoid cartilage and perpendicular to the long axis of the neck. The AHI calculated the number of apnea/hypopnea events divided by the number of sleep hours, by means of a single-night PSG done at the sleep unit of the Atahualpa Project Community Center. PSGs were performed with the use of an Embletta® X100™ (Embla Systems, Inc; Thornton, CO, USA). A board-certified sleep medicine neurologist, blinded to other information, reviewed raw data and interpreted all exams upon recommendations of the American Academy of Sleep Medicine scoring guidelines.¹⁷

Covariates Investigated

Cardiovascular risk factors, nasal septum deflection (deviation of the septum ≥ 5 mm away from the midline), the total cerebral small vessel disease (cSVD) score, and the mean O₂ saturation (assessed by PSG) were selected as confounding variables.

Cardiovascular risk factors were assessed according to the American Heart Association.¹⁸ Poor physical activity was defined in individuals referring no moderate and vigorous activity, a poor body mass index if ≥ 30 kg/m², a poor blood pressure if $\geq 140/90$ mmHg, a poor fasting glucose if ≥ 126 mg/dL, and poor total cholesterol blood levels if ≥ 240 mg/dL.

Neuroimaging signatures of cSVD were assessed by means of a Philips Intera 1.5T MRI machine (Philips Medical Systems, Eindhoven, the Netherlands), following standards for research on cSVD.¹⁹ For calculating the total cSVD, each neuroimaging signature was given 1 point if present, for a maximum score of 4. Points were assigned to white matter hyperintensities if they were moderate-to-severe according to the modified Fazekas scale, to cerebral microbleeds and to silent lacunar infarcts (respectively) if there was at least one lesion located deep in the brain, and to enlarged basal ganglia-perivascular spaces if >10 of these lesions were present in a single slice in one side of the brain.²⁰

Statistical Analyses

Data analyses are carried out by using STATA version 15 (College Station, TX, USA). In univariate analyses, continuous variables were compared by linear models and categorical variables by χ^2 or Fisher exact test as appropriate. Using a generalized linear model with gender included as an effect modifier, we evaluated whether gender affected the association between the NC and the AHI (dependent variable), after adjusting for the aforementioned confounders. Using the same model, we obtained AHI marginal means of individuals stratified into percentiles of NC stratified by gender.

Table 1. Characteristics of study participants according to gender (univariate analyses).

Variable	Total series (n=190)	Men (n=68)	Men (n=68)	p value
Age, years, mean \pm SD	71.7 \pm 5.7	69.8 \pm 8.4	71.9 \pm 8.4	0.068
Body mass index \geq 30 Kg/m ² , n (%)	41 (22)	6 (9)	35 (29)	<0.001*
Blood pressure \geq 140/90 mmHg, n (%)	87 (46)	32 (47)	55 (45)	0.793
Fasting glucose \geq 126 mg/dL, n (%)	60 (32)	24 (35)	36 (30)	0.411
Total cholesterol \geq 240 mg/dL, n (%)	28 (15)	7 (10)	21 (17)	0.197
Poor physical activity, n (%)	13 (7)	2 (3)	11 (9)	0.141
Nasal septum deflection, n (%)	30 (16)	21 (31)	9 (7)	<0.001*
Small vessel disease score 0 points, n (%)	111 (58)	41 (60)	70 (57)	0.696
Small vessel disease score 1-2 points, n (%)	69 (36)	24 (35)	45 (37)	0.827
Small vessel disease score 3-4 points, n (%)	10 (5)	3 (4)	7 (6)	0.699
O ₂ saturation (%), mean \pm SD	94.9 \pm 4.5	94.7 \pm 7.2	95.1 \pm 1.8	0.561
Neck circumference (cm), mean \pm SD	35.2 \pm 3.1	37.4 \pm 2.6	34 \pm 2.5	<0.001*
Apnea hypopnea index (per hour), mean \pm SD	11.9 \pm 12.6	14.4 \pm 14.5	10.5 \pm 11.1	0.039*

* Statistically significant result

Results

A total of 190 individuals fulfilled inclusion criteria. The mean age was 71.1 \pm 7.6 years (median age: 70 years, age range: 60 to 95 years) and 122 (64%) were women. A body mass index \geq 30 kg/m² was noticed in 41 (22%) persons, blood pressure \geq 140/90 mmHg in 87 (46%), fasting glucose \geq 126 mg/dL in 60 (32%), total cholesterol levels \geq 240 mg/dL in 28 (15%), poor physical activity in 13 (7%), nasal septum deflection in 30 (16%), and the mean value of O₂ saturation was 94.9 \pm 4.5%. The total cSVD score was 0 points in 111 individuals (58%), 1 point in 44 (23%), 2 points in 25 (13%), and 3-4 points in 10 (5%). The mean NC was 35.2 \pm 3.1 cm (median NC: 35cm), and the mean value of the AHI per hour was 11.9 \pm 12.6 (median AHI: 7.1 episodes/hour).

Table 1 depicts the characteristics of participants across men and women. A body mass index \geq 30 Kg/m² was more common in women, and nasal septum deflection in men. The mean NC (37.4 \pm 2.6 versus 34 \pm 2.5 cm; p<0.001) as well as the mean AHI (14.4 \pm 14.5 versus 10.5 \pm 11.1 episodes/hour; p=0.039) were greater in men than in women.

A fully-adjusted generalized linear model showed a significant association between NC and AHI (β : 2.19; 95% C.I.: 1.05 – 3.33; p<0.001). As NC increased, average AHI also increased. This model also showed a significant effect modification of gender in the aforementioned association (β : -1.74; 95% C.I.: -3.12 to -0.37; p=0.013). Neither the body mass index nor other confounding variable (with the exception of the mean O₂ saturation) attained independent significance in this model. The multivariate probability model with individuals stratified into percentiles of NC showed that men started with lower AHI margins at the 10th percentile of NC, and while both significantly increased, men had a much larger rate of change

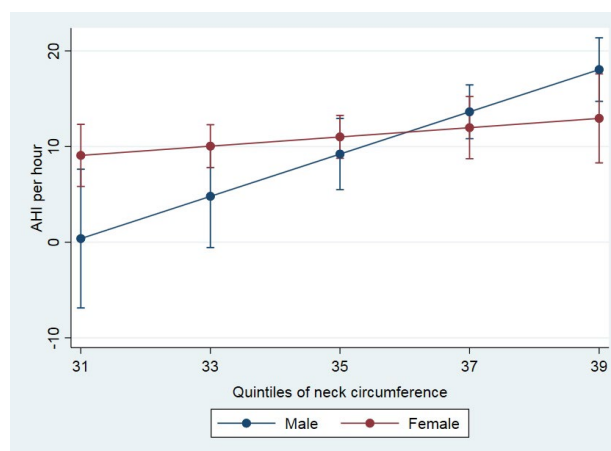


Figure 1. Multivariate probability model with individuals stratified into percentiles of neck circumference (NC) shows that women had significantly higher marginal means of the apnea-hypopnea index (AHI) than men at lower percentiles of NC. In contrast, the association between the NC and the AHI in men with a NC below the 50th percentile is irrelevant.

in the average AHI. Therefore, there were no overlapping 95% C.I. in the marginal means of AHI across men within the 10th, 25th and 50th percentiles of NC when compared to those within the 90th percentile. In contrast, 95% C.I. of AHI score overlapped in women assigned to all percentiles of NC (Figure 1).

Discussion

This study shows a significant effect modification of gender in the association between NC and AHI in older adults of Amerindian ancestry, living in a population where most men – as artisan carpenters – have been engaged from their youth in heavy physical work, carrying or lifting heavy wood items. In contrast, women – as homemakers – have not been subjected to that kind of physical activity.

These working arrangements may lead us to assume that the percentage of lean tissue (non-fat soft tissue) in the neck of men is different than in women or, in other words, that fat tissue predominates in the neck in women. Such differences could explain the main findings of this study.

The multivariate probability model with individuals stratified into percentiles of NC (Figure 1) shows that women had higher marginal means of AHI than men at lower percentiles of NC, probably because women have more adipose tissue surrounding the pharynx than men irrespective of NC. In contrast, lean tissue may predominate in men (except for those with large necks) and the association between NC and AHI in men with a NC below the 50th percentile is irrelevant.

Studies attempting to assess the association between NC and OSA gave inconsistent results. In one study, fat in the neck did not correlated with OSA severity.⁵ In others, the association between fat in the neck and OSA was relevant only for men.^{9,11} In our study, women at lower percentiles of NC had higher marginal means of AHI than men, which were compensated as NC increased, where marginal means of AHI became slightly greater in men (with overlapping 95% C.I. though), suggesting that the relationship between NC and AHI is more uniform in women (irrespective of NC). The negativity of the β -coefficient of the effect modified variable (gender) in the multivariate probability model strongly suggests that being female captures most of AHI effect.

This study does not evaluate the percentage of parapharyngeal adipose tissue, but job-related differences across men and women might explain the different pattern of the association between NC and AHI across genders, which may not be generalizable to other populations. Another limitation of this study is its cross-sectional design, precluding the assessment of the direction of the relationship between NC and AHI; however, biological plausibility suggests NC as the exposure and AHI as the outcome (the opposite is unlikely). Strengths of this study include the homogeneity of the population, the fact that PSGs were performed in apparently healthy individuals taken from the community, and the models used to assess the effect modification of gender in the aforementioned association. Further longitudinal studies are needed to corroborate our findings.

References

1. Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumference in patients with and without obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1992;5:377-81.
2. Whittle A, Marshall I, Mortimore IL, et al. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999;54:323-8.
3. Dancey DR, Hanly PJ, Soong C, et al. Gender differences in sleep apnea: the role of neck circumference. *Chest* 2003;123:1544-59.
4. Kawaguchi Y, Fukumoto S, Inaba M, et al. Different impacts of neck circumference and visceral obesity on the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:276-82.
5. Ugur KS, Ark N, Kurtaran H, et al. Subcutaneous fat tissue thickness of the anterior neck and umbilicus in patients with obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145:505-10.
6. Li Y, Lin N, Ye J, et al. Upper airway fat tissue distribution in subjects with obstructive sleep apnea and its effects on retropalatal mechanical loads. *Resp Care* 2012;57:1098-105.
7. Soyulu AC, Levent E, Sanman N, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and anthropometric obesity indexes. *Sleep Breath* 2012;16:1151-8.
8. Perry RA, Kairaitis K, Cistulli P, et al. Surface cephalometric and anthropometric variables in OSA patients: statistical model for the OSA phenotype. *Sleep Breath* 2014;18:39-52.
9. Lim YH, Choi J, Kim KR, et al. Sex-specific characteristics of anthropometry in patients with obstructive sleep apnea: neck circumference and waist-to-hip ratio. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2014;123:517-23.
10. Pahkala R, Seppa J, Ikomen A, et al. The impact of pharyngeal fat tissue on the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2014;18:275-82.
11. Wysocki J, Charuta A, Kowalcze K, et al. Anthropometric and physiologic assessment in sleep apnoea patients regarding body fat distribution. *Folia Morphol (Warsz)* 2016;75:393-9.
12. Ho AW, Moul DE, Krishna J. Neck circumference-height ratio as a predictor of sleep related breathing disorder in children and adults. *J Clin Sleep Med* 2016;12:311-7.
13. Cho JH, Choi JH, Suh JD, Ryu S, Cho SH. Comparison of anthropometric data between Asian and Caucasian patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2016;9(1):1-7.
14. Del Brutto OH, Mera RM, Del Brutto VJ, et al. Enlarged basal ganglia perivascular spaces and sleep parameters. A population-based study. *Clin Neurol Neurosurg* 2019;182:53-7.
15. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, et al. Relationship between obstructive sleep apnea and neuroimaging signatures of cerebral small vessel disease in community-dwelling older adults. The Atahualpa Project. *Sleep Med* 2017;37:10-2.
16. Castillo PR, Mera RM, Zambrano M, et al. Population-based study of facial morphology and excessive daytime somnolence. *Pathophysiology* 2014;21:289-92.

17. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med* 2012;8:597-619.
18. Lloyd-Jones D, Hong Y, Labarthe D, et al. American Heart Association strategic planning task force and statistics committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion. The American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010;121:586-613.
19. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013;12:822-38.
20. Staals J, Makin SDJ, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology* 2014;83:1228-34.

Conflicts of interest: *The authors have no potential conflicts of interest to disclose.*

Funding: *Study supported by Universidad Espíritu Santo – Ecuador, Guayaquil – Ecuador.*

Asociación Entre Enfermedad Renal Crónica No Terminal y Deterioro Cognitivo en Adultos Entre 55 a 65 años de Edad

Association Between Chronic Non-Terminal Renal Disease And Cognitive Impairment In Adults Between 55 And 65 Years Old

Luis Felipe Gómez-Andrade, MD; Mauro Orlando Lindao-Solano, MD;
Diego Antonio Vásquez-Cedeño, MD; Daniel Tettamanti-Miranda, MD

Resumen

Introducción: Según la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión, se estima que en América Latina se hallan cifras de 300 pacientes con insuficiencia renal crónica por cada millón de habitantes, mientras que la Academia Americana de Neurología reporta que se pesquistan a los pacientes con deterioro cognitivo a partir de los 60 años.

Objetivos: Demostrar la relación entre niveles de tasa de filtrado glomerular disminuidos y presencia deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad renal crónica.

Métodos: Se realizó un estudio transversal, observacional, descriptivo y analítico para relacionar los niveles de tasa de filtrado glomerular con la puntuación obtenida en el Test de Montreal Cognitive Assessment (MoCA test o MoCA).

Resultados: Se obtuvo la evaluación del nivel de asociación entre las variables tasa de filtrado glomerular y puntuación del test de MoCA encontrándose que entre más baja esté la tasa de filtrado glomerular se obtendrán valores del Test de MoCA que demuestren la probabilidad de existencia de deterioro cognitivo en los pacientes con enfermedad renal crónica. Ambas variables son directamente proporcionales, con un valor p de significancia estadística de 0,000(muy significativo) y una fuerza de asociación del 76,55%.

Conclusión: Se propone que en las consultas médicas se evalúe integralmente al paciente insuficiente renal crónico, en especial sus niveles de cognición para evitar empeorar su calidad de vida y capacidad funcional. Nuestro sistema de salud pública debería realizar más investigaciones acerca de este tema.

Palabras clave: : Enfermedad renal crónica, Deterioro cognitivo, Tasa de Filtrado Glomerular, Nefrología.

Abstract

Introduction: According to the Latin American Nephrology and Hypertension Society it is estimated that in Latin America exists around 300 patients with chronic renal failure per million inhabitants, while the American Academy of Neurology reports that patients with cognitive risk are investigated from 60 years old.

Objective: To demonstrate the existence of a relationship between levels of decreased glomerular filtration rate and the presence of cognitive impairment in patients with chronic kidney disease.

Methodology: A cross-sectional, observational, descriptive and analytical study was performed to relate glomerular filtration rate levels to the score obtained in the MoCA Test.

Results: The degree of association between the GFR and MoCA Test variables was evaluated. It was found that when the GFR decreases, the value of punctuation of the MoCA test also does, both variables are directly proportional with a p value of statistical significance of 0.000 (very significant) and a 76.55% strong force of association.

Conclusion: We propose that in medical consultations chronic renal ifailure patients must be evaluated integrally, especially their levels of cognition for avoiding the worsening of their quality of life and functional capacity. Our public health system should make more research about this topic

Key Words: Renal chronic disease, cognitive impairment, Glomerular Filtration Rate, Nephrology.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

Introducción

Según Rodríguez et al y otros, la enfermedad renal crónica tiene una prevalencia en los adultos estadounidenses de 14%; en Latinoamérica encontramos países como Chile y Colombia que presentan cifras de prevalencia de 5.8 % y 2.8% respectivamente.¹ La enfermedad renal crónica tiene etiología diversa y entre las causas más frecuentes tenemos a las enfermedades cardiovasculares y metabólicas (hipertensión arterial y diabetes).²

La enfermedad renal crónica se define como todo paciente que presente una tasa de filtrado glomerular (TFG) menor a 60 ml/ min /1.73 m² sumado a la presencia de 1 o más marcadores de daño renal (albúmina mayor a 30mg/24hrs, sedimentos urinarios anormales, alteraciones electrolíticas acompañadas de trastornos tubulares, anormalidades detectadas por histopatología o daño estructural por imagen), en un periodo de más de 3 meses por al menos 2 ocasiones, siendo esta condición irreversible y progresiva.⁴

Al deterioro cognitivo leve (DCL) se lo define como un estado entre las funciones cognitivas normales y la demencia.⁵ Es un estado donde no se han afectado las funciones cognitivas por completo, pero que en sí predice que en un futuro existe la probabilidad de desarrollar demencia.⁶

La prevalencia del deterioro cognitivo leve aumenta con la edad. La prevalencia es del 10% en aquellas personas de entre 70-79 años y 25% en aquellas de 80-89 años de edad.⁷

Se pueden realizar muchas evaluaciones cognitivas a los pacientes por medio de exámenes de screening donde se evalúan diferentes esferas mentales, entre ellos el Mini Mental Test de Folstein (MMSE), el test de estado mental de Kokmen y la Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA), los cuales varían en sensibilidad y especificidad diagnóstica.⁸

Ambas condiciones clínicas comparten comorbilidades etiológicas; llámense estas diabetes e hipertensión arterial. Por ello, la relación que pudieran tener estas dos entidades clínicas, es de vital importancia para observar la relación existente entre estas patologías en el desarrollo natural de la enfermedad de base, que es la enfermedad renal crónica. Cabe recalcar que la tasa de filtrado glomerular calculado por la ecuación Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) es hasta ahora la forma más eficaz de estadificar la enfermedad renal crónica.⁹ El test MoCA es uno de los mejores tests de screening para deterioro cognitivo, fácilmente aplicable en nuestra población ecuatoriana.¹⁰

Objetivo

El objetivo de este estudio fue describir la asociación entre enfermedad renal crónica no terminal y el deterioro cognitivo en pacientes entre 55 a 65 años de edad.

Metodología

Se realizó un estudio transversal, observacional, descriptivo y analítico, en el cual la población de estudio estuvo compuesta por pacientes en edades comprendidas entre 55–65 años con diagnóstico de enfermedad renal crónica no terminal. Se estipuló un consentimiento informado entre la Universidad Católica Santiago de Guayaquil, su comité de ética y el departamento de docencia del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil con los cuales se pudieron realizar los test y obtener la información de laboratorio para obtener la TFG con la fórmula CKD – EPI.

La población en estudio estuvo conformada por 203 pacientes atendidos en el servicio de consulta externa de Nefrología del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil, en el periodo de enero a junio de 2017. Se establecieron como criterios de inclusión: pacientes diagnosticados con insuficiencia renal crónica, pacientes que tengan edad comprendida entre 55–65 años, pacientes que hayan cursado escolaridad primaria. Entre los criterios de exclusión tuvimos: pacientes que tengan algún tipo de comorbilidad neurológica, pacientes en terapia de reemplazo renal (diálisis), pacientes con insuficiencia renal crónica descompensada, pacientes que no tengan valores de creatinina en el sistema AS400.

El MoCA test es una herramienta de pesquisa para detectar deterioro cognitivo leve hasta demencia leve, con los puntos de corte siguientes: normal de 30 a 26 puntos, deterioro cognitivo leve menor a 21- 26 puntos, y por debajo de 20 puntos se consideró deterioro cognitivo moderado – demencia leve.

Los datos se recolectaron mediante la realización del MoCA Test en los pacientes de consulta externa y los datos de valores de creatinina se obtuvieron del registro de los últimos exámenes de laboratorio enviados al paciente visto en el sistema AS400 del IESS desde el mes de enero a junio de 2017.

Para el procesamiento de datos se ingresaron los valores obtenidos en el programa informático Microsoft Excel 2016. Se utilizó el programa STATA (Data Analysis and Statistical Software) versión 14.2 donde se realizó el análisis estadístico.

Resultados

En la tabla 1 observamos los porcentajes y frecuencias de las variables de los pacientes de la muestra según género, comorbilidades y nivel de deterioro cognitivo. Según su género se estableció que: 65 pacientes (32%) fueron mujeres y 138 pacientes hombres (68%). En cuanto al nivel de deterioro cognitivo se mostró que 90 pacientes (44%) no mostraron deterioro cognitivo, mientras que 80 pacientes (39%) mostraron deterioro cognitivo leve y 33 pacientes mostraron deterioro cognitivo moderado–severo (16%).

Tabla 1. Tasa de porcentaje y frecuencia en relación al género, nivel de deterioro cognitivo y comorbilidades.

	Frecuencia	%
Género		
Femenino	64	32%
Masculino	138	68%
Nivel de deterioro cognitivo		
Leve	90	44%
Moderado	80	39%
Severo	33	16%
Comorbilidades		
Hipertension arterial	121	60
Diabetes mellitus	74	36
Hipotiroidismo	8	4

Tabla 2. Promedio de los niveles de tasa de filtrado glomerular según el Moca Test.

Nivel de moca test	Tasa de filtrado glomerular	Desviación estándar
Leve	41	9.27
Moderado	26	7.52
Severo	22	4.88

Tabla 3. Promedio de edad según nivel de MoCA Test.

Edad	Promedio	Desvío
Normal	58.46667	3.509858
Deterioro cognitivo leve	59.875	3.594563
Deterioro cognitivo moderado - demencia	59.51515	4.294773

Las comorbilidades más frecuentes asociadas a estos pacientes fueron: hipertensión arterial 121 pacientes (60%), diabetes mellitus 74 pacientes (36%) e hipotiroidismo 8 pacientes (4%).

Se realizó una regresión ordinal más el cálculo del Odds Ratio (OR) para cada una de las comorbilidades más frecuentes asociadas a la muestra en lo cual se obtuvo lo siguiente: diabetes mellitus (odds ratio, 0.72 [IC 95% 0.45 – 1.15]; p=0.17). La hipertensión arterial obtuvo (odds ratio, 1.03 [IC 95%, 0.5 – 1.85]; p=0.89) y finalmente el hipotiroidismo (odds ratio, 1.34 [IC 95%, 0.56 – 3.19]; p=0.5).

Se usó la correlación Pearson (Gráfico 1) para evaluar la asociación entre las variables TFG y MoCA test. Se obtuvo un valor p de significancia estadística del 0,000 (muy significativo) y una fuerza de asociación del 76,55%.

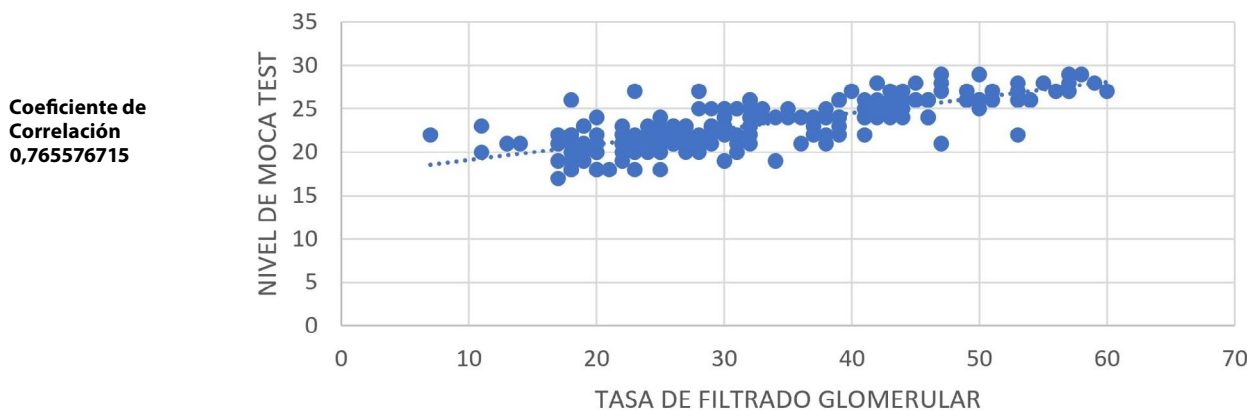
En la Tabla 2 se muestran los promedios de la tasa de filtrado glomerular según el nivel de test de MoCA de los pacientes estudiados. La TFG de una persona que tuvo un test de MoCA normal fue 41 +/-9, en pacientes con DCL fue 26 +/-7 y en aquellos con DCM/Demencia fue 22 +/-4.

En la Tabla 3 se puede evidenciar que pacientes dentro del grupo de los 58 años de edad presentaron un resultado normal con una DE (desviación estándar) de 3,5; pacientes dentro del grupo etario de los 59-60 años ya presentaban deterioro cognitivo leve con una DE (desviación estándar) de 3,5 y aquellos en el grupo de la demencia con 59 años con una DE (desviación estándar) de 4,29.

Discusión

En el presente trabajo se expone como afirmativa nuestra hipótesis, que establece la relación existente entre la insuficiencia renal crónica y el deterioro cognitivo.¹¹ Esta asociación constó con un universo de 203 pacientes, con una edad media de 59 años durante los 6 primeros meses de enero a junio de 2017. A diferencia de Rodríguez et al,¹ nuestro estudio -aunque con menor número

Gráfico 1. Correlación tasa de filtrado glomerular - deterioro cognitivo



de pacientes- se realiza en una población en la cual no se detecta deterioro cognitivo de manera frecuente.

A pesar de lo encontrado en los estudios de Roberts et al¹² y Foster et al,¹³ en nuestro estudio se ha demostrado que el sexo predominante para las manifestaciones neuropsicológicas de deterioro cognitivo leve, es el femenino en un 47.69%, mientras, que los estadios deterioro cognitivo moderado y demencia se presentan en el masculino en un 20%.

El test de MoCA fue el apropiado, ya que tiene mejor capacidad para discriminar deterioro cognitivo leve y mejor comprensión en la muestra de población estudiada por la evaluación de las funciones cognitivas mediante la ejemplificación de situaciones u objetos cotidianos.¹⁴

Luego de encontrar una asociación fidedigna, se pudo establecer que dentro de los niveles de cognición propuestos por el MoCA en los pacientes insuficientes renales crónicos de nuestra población se encontró una mayor prevalencia de deterioro cognitivo leve frente a demencia, por ello debemos indicar que se debe realizar un abordaje correcto para la posible detección de deterioro cognitivo a partir del estadio 3 de insuficiencia renal crónica, ya que desde este nivel de estadio se encontraron alteraciones cognitivas según MoCA Test.

A pesar de que en otros estudios como los de Cinza et al,¹⁵ Frazer et al⁶ y Szerlip et al¹⁷ describen a la hipertensión arterial, diabetes mellitus y aterosclerosis como enfermedades causales más comunes de deterioro cognitivo, en nuestro estudio la comorbilidad más frecuente fue el hipotiroidismo con un OR de 1.34. Pero así mismo no tuvo un nivel de significancia estadística porque fue de $p=0.5$, lo cual hace diferencia de Cheng et al,¹⁸ Bronas et al,¹⁹ Mc Callister et al²⁰ y resto de estudios publicados anteriormente al nuestro, y por esto no podemos afirmar que sea algo que se produzca siempre.

Las limitaciones que presentó este estudio fue la falta de pruebas más contundentes para el diagnóstico de deterioro cognitivo, ya que estos tests neuropsicológicos son tests de screening, mas no dan un diagnóstico definitivo como la resonancia magnética sumado a la clínica de deterioro intelectual del paciente. Otra limitante fue la falta de seguimiento de estos pacientes. Hubiese sido valioso tener una evaluación y seguimiento especializados que nos permita ver su evolución neurológica.

Conclusiones

Se demostró la existencia de relación entre alteraciones en la tasa de filtrado glomerular -en pacientes con insuficiencia renal crónica- y la puntuación del Test de MoCA, en pacientes con edades no frecuentes de detección de deterioro cognitivo. La presencia de alteraciones cognitivas subclínicas en edad temprana en estos pacientes puede interferir su calidad de vida. Así mismo, vemos que las comorbilidades más asociadas a estas dos patologías

fueron la hipertensión arterial, diabetes mellitus e hipotiroidismo. En nuestro país se necesitan más estudios que permitan intervención temprana en el tratamiento integral del paciente renal crónico.

Referencias

1. Rodríguez-Angarita C, Sanabria-Arenas R, Vargas-Jaramillo J, Ronderos-Botero I. Cognitive Impairment and Depression in a Population of Patients with Chronic Kidney Disease in Colombia: A Prevalence Study. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2016;3:116.
2. Boffa J, Cartery C. Insuficiencia renal crónica o enfermedad renal crónica. EMC - Tratado de Medicina. 2015;19(3):1-8.
3. Fernández P, Chiurciu C, de Arteaga J, Douthat W, Campazzo M, Lujan P et al.. Filtrado glomerular estimado por fórmulas en pacientes obesos. *Nefrología Latinoamericana*. 2017;14(2):56-62
4. Mora-Gutiérrez J, Slon Roblero M, Castaño Bilbao I, Izquierdo Bautista D, Arteaga Coloma J, Martínez Velilla N. Enfermedad renal crónica en el paciente anciano. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2017;52(3):152-15
5. Subramanyam A, Singh S. Mild cognitive decline: Concept, types, presentation, and management. *Journal of Geriatric Mental Health* [Internet]. 2016 [cited 8 August 2017];3(1):10. Available from: <http://www.jgmh.org/article.asp?issn=2348-9995;year=2016;volume=3;issue=1;spage=10;epage=20;aulast=Subramanyam>
6. Vega J, Newhouse P. Mild Cognitive Impairment: Diagnosis, Longitudinal Course, and Emerging Treatments. *Current Psychiatry Reports* [Internet]. 2014 [cited 8 August 2017];16(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4169219/>
7. Langa K, Levine D. The Diagnosis and Management of Mild Cognitive Impairment. *JAMA* [Internet]. 2014 [cited 8 August 2017];312(23):2551. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4269302/>
8. What Is Mild Cognitive Impairment? [Internet]. National Institute on Aging. 2017 [cited 7 August 2017]. Available from: <https://www.nia.nih.gov/health/what-mild-cognitive-impairment>
9. Vassalotti J, Centor R, Turner B, Greer R, Choi M, Sequist T. Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician. *The American Journal of Medicine*. 2016;129(2):153-162.e7
10. Cognition in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BioMed Central Ltd*; 2016.
11. Salvador González B, Rodríguez Pascual M, RUIPÉREZ GUIJARRO L, Ferré González A, Cunillera Puertolas O, Rodríguez Latre L. Enfermedad renal crónica en Atención Primaria: prevalencia y factores de riesgo asociados. *Atención Primaria*. 2015;47(4):236-245

12. Roberts R, Knopman D. Classification and Epidemiology of MCI. Clinics in Geriatric Medicine [Internet]. 2013 [cited 31 August 2019];29(4):753-772. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3821397>
13. Foster R, Walker S, Brar R, Hiebert B, Komenda P, Rigatto C et al.. Cognitive Impairment in Advanced Chronic Kidney Disease: The Canadian Frailty Observation and Interventions Trial. American Journal of Nephrology. 2016;44(6):473-480.
14. Jelic V. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry [Internet]. 2016 [cited 31 August 2019];77(4):429-438. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2077499/>
15. Cinza-Sanjurjo S, Calvo-Gómez C, Hermida-Ameijeiras A, López-Paz J, González-Juanatey J. Comparación del valor predictivo cardiovascular de MDRD y CKD-EPI en la estimación de la enfermedad renal crónica. SEMERGEN - Medicina de Familia. 2016;42(1):11-18.
16. Fraser S, Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. Pragmatic and Observational Research. 2016;Volume 7:21-32.
17. Szerlip H, Edwards M, Williams B, Johnson L, Vintimilla R, O'Bryant S. Association Between Cognitive Impairment and Chronic Kidney Disease in Mexican Americans. Journal of the American Geriatrics Society. 2015;63(10):2023-2028
18. Cheng Z, Lin J, Qian Q. Role of Vitamin D in Cognitive Function in Chronic Kidney Disease. Nutrients. 2016;8(5):291.
19. Bronas U, Puzantian H, Hannan M. Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: Vascular Milieu and the Potential Therapeutic Role of Exercise. BioMed Research International. 2017;2017:1-10.
20. Mcalister C, Schmitter-Edgecombe M, Lamb R. Examination of Variables That May Affect the Relationship Between Cognition and Functional Status in Individuals with Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis. Archives of Clinical Neuropsychology [Internet]. 2016 [cited 8 August 2017];:acv089. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4758380/>

Declaración de conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés

Fuentes de financiación: El trabajo no contó con fuentes de financiación

Development And Validation Of A Brief Scale To Assess Attachment In Adults: Psychometric Analysis In Latin America

Desarrollo y Validación de Una Escala Breve Para Valorar el Apego en Adultos: Análisis Psicométrico en América Latina

Dorys Ortiz-Granja,¹ Pamela Acosta-Rodas,¹ Nancy Lepe-Martínez,² Milenko Del Valle,³ Valentina Ramos,⁴ Mónica Bolaños Pasquel,⁵ Carlos Ramos-Galarza¹⁻⁵

Abstract

Assessment of the adult attachment in the Latin American context as a research line is not yet solved. This study has the aim to present the results of the development and validation of a scale to assess the adult attachment. The sample was composed of 1563 participants aged between 17 and 33 years from Chile and Ecuador. This scale was formed by 14 items, which allowed the assessment of secure attachment, avoidant attachment, and ambivalent attachment. Results are as following: (a) the scale presented an adequate internal consistency for secure attachment $\alpha=.73$ and $\omega=.82$, avoidant $\alpha=.58$ and $\omega=.70$, and ambivalent $\alpha=.69$ and $\omega=.73$; (b) adequate convergent validity with sense of coherence ($r=.34$ and $.43$, $p<.001$); (c) the exploratory factor analysis kept up the items' organization developed $KMO=.77$, $\chi^2=4133.91$, $p<.001$; and, (d) the confirmatory factor analysis presented a good fit with three items for each attachment type $\chi^2(24)=136.28$, $p<.001$, $CFI=.95$, $RMSEA=.05(.04-.06)$, $SRMR=.03$. Findings of psychometric properties are discussed, highlighting the contribution of this scale in the Latin American context and its relationship with previous research.

Keywords: secure attachment, avoidant attachment, ambivalent attachment, psychometric properties, attachment scale.

Resumen

La evaluación del apego en la población adulta de Latinoamérica es una línea de investigación todavía no resuelta. En este estudio se tuvo como objetivo desarrollar y validar una escala para medir el apego en el contexto adulto. La muestra estuvo conformada por 1563 participantes entre 17 y 33 años de edad residentes en Chile y Ecuador. La escala estuvo formada por 14 ítems que permiten valorar el apego seguro, apego evitativo y apego ambivalente. En los resultados se encontró que: (a) la escala presenta un consistencia interna adecuada para apego seguro $\alpha=.73$ y $\omega=.82$, evitativo $\alpha=.58$ y $\omega=.70$, y para apego ambivalente $\alpha=.69$ and $\omega=.73$; (b) adecuada validez convergente con una escala de sentido de coherencia ($r=.34$ and $.43$, $p<.001$); (c) El análisis factorial exploratorio permitió identificar una adecuada estructura $KMO=.77$, $\chi^2=4133.91$, $p<.001$; y (d) el análisis factorial confirmatorio reportó un adecuado ajuste del modelo $\chi^2(24)=136.28$, $p<.001$, $CFI=.95$, $RMSEA=.05(.04-.06)$, $SRMR=.03$. Los resultados de las propiedades psicométricas encontradas son discutidos en base a investigaciones previas y en base al aporte de contar con la escala para valorar el apego con adecuadas propiedades psicométricas en el contexto de Latinoamérica.

Palabras clave: apego seguro, apego ambivalente, apego evitativo, propiedades psicométricas y escala de apego.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

Introduction

Human beings are not capable of development without the support of a primary caregiver or protector figures¹ neither without closer and affective relationships with meaning people.^{2,3} These statements corroborate Bowlby's proposal⁴ who formulates the attachment

theory as a highly organized system⁵ which has a fundamental basis the need to feel security and to facilitate the adaptation. According to Olza,⁶ attachment is a bond between mother and son/daughter that guarantees his/her survival, because the mother offers a secure base, thus, the child is capable to explore the world by himself.⁷

¹Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador

²Facultad de Ciencias de la Educación, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile

³Facultad de Ciencias Sociales, Artes y Humanidades, Universidad de Antofagasta, Antofagasta, Chile

⁴SIGTI-Research Group, Escuela Politécnica Nacional del Ecuador

⁵Centro de investigación MIST, Universidad Tecnológica Indoamérica, Quito, Ecuador.

Correspondence:

Dorys Ortiz-Granja

E-mail: DORTIZ107@puce.edu.ec

Children's attachment behavior is learned and reinforced by the mother or the primary caregiver, generating an attachment style between the children and the adult with a variety of consequences,³ ideas that nowadays have become a target of attention for the Latin American context.⁸

Mother works as an auxiliary cortex⁹ because it facilitates an interactive regulation through the stimulation of specific cerebral zones, especially those related to memory.¹⁰ This relationship allows children to learn through the conformation of mental representations,¹¹ making possible a behavior's organization¹² and addressing affection responses with the ones that correspond to child's needs.¹³

Three attachment styles that have been proposed.² The first one, *secure attachment*, is in charge of creating a level of neurophysiological homeostasis and its absence would bring alterations in the nervous system.¹⁴ People with this attachment style is capable of establishing a mutual secure dependence. In this sense, their relationships are felt as satisfactory and stable,² being competent in social and emotional areas,⁶ expressing their feelings openly, are friendly and trustable, showing themselves as cooperative, empathic and interested in learning.³ On the other hand, their mothers are described as sensitive and available,⁷ creating what has been denominated as interactive synchrony.¹⁵

The second attachment style is *avoidant/insecure*, people presenting this attachment style show difficulty in interpersonal relationships, with avoidant behavior of closeness and emotional implication.⁷ From their childhood, these people understood that they are not supported by their primary caregiver, explaining why they show indifference as a form of defensive reaction since they had suffered rejection in their entire life. Thus, they deny their needs preventing frustration feelings.² Their mothers ignore their signals, learning that it is not available when they need her, not depending on her and becoming self-sufficient.⁷

The third attachment style is *insecure ambivalent*. These people show difficulties in personal relationships, presenting ambivalent behavior of irritation and contact resistance.⁷ They also possess a great need of contact and intimacy, but at the same time, are afraid of losing the bond, generating contradiction among the wish of closeness and the fear of failing.² Their mothers behave incongruently: sometimes they are very careful and, in others, they ignore or reject their child's efforts to be close to her, determining a level of unpredictable responses.⁵ Thus, children show themselves as very dependent, being not able to achieve their developmental tasks.⁷

The primary caregiver and his/her child make up a relationship that is transformed in an interpersonal schema.¹⁶ This is recorded on the cerebral inferior levels and maintained as a somatosensory footprint that con-

ditions automatically the way of creating relationships where consciousness are not able to access. This theme has been evidenced by Soon, Braas and Haynes¹⁷ who also recognized that the most advance cognitive processing is achieved later, when the information reaches the neo-cortex,⁹ being influenced by hormonal aspects too.⁶

In this line of argumentation, Cozolino¹⁸ addressed that a good quality of attachment, continuous and lasting in time, is essential for psychological and emotional health, with the presence of a variety of tools to face difficulties. Secure attachment has been linked with brain's physiological maturity,¹⁹ self-image,²⁰ the capacity of affective regulation,²¹ internalized representations that organize and influence in the behavior with others,²² cognitive capacities and self-esteem.²³ Thus, the quality of attachment allows us to predict emotional and relationship processes in adolescence and early adulthood (university stage), presenting consequences in the levels of cognitive and affective autoregulation are altered, overall in ambivalent and avoidant adolescents who tend to have major emotional disorders.⁷

Bowlby⁴ highlighted the impact of attachment in the regulation with the contact of other people and some cognitive problems, as well as the evolutionary representation of the self and others. There is evidence of the relationship of secure attachment with major emotional stability, not doubts this influences in the development of the intra- and inter-personal regulation with effects over the learning process and academic performance in university.²⁴⁻²⁵

At the same time, it has been established that different types of attachment influence the social development in early childhood and has direct effects in adolescence and adulthood. For example, insecure attachment has been linked with psychopathologic symptomatology,²⁶ such as depression,²⁷ substances abuse,²⁸ among other disorders that impact negatively into adult's psychic life.

Other studies¹⁴ have demonstrated the importance that primary attachment system's functions have, as well as the possibility of mentalization facilitated by the relationships with others.^{21,29} In this same line of research, it has been found that attachment is fundamental for affective and cognitive human being's performance.²² There is a strong relationship among emotional attachment and brain structures implicated in the information processing (action systems),³⁰ which is produced by external continuous regulation²⁰ that is contributed by interpersonal relationships.³¹

Brain processing is reached easily when experiences of relationships are acquired in a stable and secure environment; oppositely, when a person perceives a situation as threatening, response circuits are activated automatically,¹⁴ affecting behavior and cognitive performance. Therefore, Godbut, Daspe, Runts, & Cyr³² found a direct relationship among parental maltreatment in childhood,

ambivalent attachment style and borderline personality disorder's symptoms. Also, the relationship among insecure attachment and children presenting attention deficit and hyperactivity disorder has been studied, although, results are not conclusive yet.³³

Studies about attachment styles in survivors of sexual abuse in childhood contribute with evidence for the development of an attachment style high in anxiety or avoidant, and presenting sexual compulsion or avoiding sexual contact.³⁴ Instead, a negative relationship was found between insecure attachment and relationship satisfaction.³⁵ Nowadays a technological era is taking over, attachment styles have also been studied in the relationship with internet addiction.³⁶

The first methodologic proposal to assess attachment was realized experimentally, through what Ainsworth³⁷ denominated the stranger situation. This allowed them to determine the child's attachment style through the exposure to three situations: (a) being accompanied by child's primary caregiver, (b) being accompanied by child's primary caregiver and the presence of a strange person, and (c) being accompanied only by a strange person.

A diversity of instruments with adequate psychometric properties to assess attachment have been developed. For example, the classical scale *Adult Attachment Interview (AAI)*,^{11,7} in the United Kingdom was developed a brief scale to assess childhood attachment³⁸ and others to assess the attachment style in the context of rehabilitation of patients with neurological damage.³⁹ In Denmark, the scale of emotional development for children and adolescents,⁴⁰ in Italy the scale MDS-16 to assess reveries based in the attachment theory was proposed,⁴¹ in Canada, a scale to explore childhood abuse and insecure attachment,³⁴ as well as the scale to assess attachment in preschoolers were elaborated.⁴²

From the systematization and revision realized is possible to conclude the next: (a) attachment assessment is a part of a line of research that stills in development, (b) there is an absence of scales to assess the adult attachment that have been developed and validated in Latin America, (c) many of the proposals to assess attachment are based in the deficit or its value negatively and, (d) there is no free access to the content from Latin American context.

Considering these elements is of great interest for the research team to contribute with the appreciation of this construct that is still in development as a promising line of research. Therefore, the objective proposed in the present study was to develop a scale for assessing attachment (AP-1) that considers theoretical classic postulates, that is free to access, with an adequate linguistic content for its application in Chile and Ecuador, as well as in the Latin American context and which is self-reported and focuses in adult population.

Hypotheses analyzed in this study were:

- The AP-1 scale will have adequate values of internal consistency and will be minimal to none item's elimination to achieve its reliability.
- Concurrent validity of the AP-1 scale will be significant when correlated with a scale assessing a similar psychological construct.
- The exploratory factor analysis of the AP-1 scale will allow maintaining item's organization proposed in its starting development.
- The confirmatory factor analysis of the AP-1 will have an adequate solution of three factors: (a) secure attachment, (b) avoidant attachment, (c) ambivalent attachment.

Method

Sample

This study was realized in the Latin American context, in Ecuador and Chile, the total sample was of 1563 participants aged between 17 and 33 years. The sample from Chile was of 728 participants, protocols that were not entirely completed, with double responses or any kind of inconsistency were eliminated, finally 713 protocols were taking into account for this study. In terms of gender 335 (47%) of the participants were females and 378 (53%) were males. According to the age, the mean was 20.27 years (SD = 2.5). According to marital status, 692 (97.1%) were single, 9 (1.3%) were married and 12 (1.7%) were living together. Referencing to secondary school of precedence, 69 (9.7%) were from private school and 644 (90.3%) were from the municipal system of education.

In Ecuador, the total of applied protocols were 835, those that were not entirely completed or with any inconsistency were eliminated, taking as valid 804 protocols for the statistical analysis. In terms of gender 526 (65.4%) of the participants were females and 278 (34.6%) were males. The age was between 17 and 33 years ($M_{age} = 20.79$, SD = 2.21). According to marital status, 789 (98.13%) were single, 19 (2.4%) were married, 4 (.5%) were living together and 2 (.2%) were divorced. Referencing to secondary school of precedence, 590 (73.4%) were from the private school, 161 (20%) from public schools, 6.3% from municipal schools and 2 (.2%) were from public-municipal schools.

Instruments

Attachment Scale AP-1

For the development of the Scale AP-1, we took as base Bowlby's⁴ classical theory, adding the clinical expertise and the diary interaction with university students; the attachment styles considered were secure, avoidant and ambivalent, the disorganized one was not acknowledged, because this style produces many difficulties to whom presents it and probably is not cursing university studies.

Table 1. Attachment Scale and theoretical argumentation for each item

Item	Item's Theoretical Argumentation
1. I show empathy in my social relationships.	Empathy is a very important aspect in the relationship mother- son/daughter, guiding the conformation of secure attachment.
2. Is easy for me to make new friends.	Secure attachment allows people to show themselves as calm, trusted and secure when establishing social relationships, and this fact makes easier to stablish them.
3. I am open to trust in other people.	Trust is the base for an interpersonal secure relationship, which guides secure attachment as well.
4. When I'm in trouble, I'm able to ask for help to other people.	Children with secure attachment perceive their mother as a "secure base" to whom they could come up to when they are struggling. So, secure attachment stimulates a person's capacity to ask for help when needing.
5. When I'm in someone's company, I tend to trust that person.	Secure attachment constitutes the base for stablishing trust relationships, that is why a person tends to naturally trust in the people around them.
6. I tend to reject social relationships that imply compromise.	Avoidant attachment is related to rejection in the contact and the emotional implication with other people.
7. I tend to show indifference in the face of important situations that are important in my life.	An avoidant attachment's characteristic is the indifference. People with this style of attachment tend to show this response in front of a situation of his/her environment, and this does not mean that it does not affect them.
8. It is hard for me to understand another's living situation.	It is well known that the avoidant attachment, ambivalent and disorganized are related to different levels of difficulties in the mentalization, it means, the capacity to understand another's experiencing feelings.
9. I show myself as an independent person daily, even when it is not like this.	A person with avoidant attachment tends to show a high level of independence and and self-sufficiency, since there is a previous experience of not counting with their mother as a secure base.
10. I fell worried when I'm apart of people that is important for me.	A strong reaction in front of a separation implies difficulties in trusting and security, related with ambivalent attachment.
11. Is difficult to me to make decisions.	An ambivalent attachment's characteristic is the difficulty to make decisions, because of the increase of anxiety when choosing for an option.
12. It is difficult for me to stablish social contact.	Ambivalent attachment is characterized for difficulties to stablish and maintain social contact, because of the high levels of anxiety.
13. I consider myself as an insecure person.	The difficulty in social relationships, is reverted towards themselves and their self-image, this explains that a person with an ambivalent attachment perceives themselves as insecure.
14. I feel calm when I'm alone.	A person with secure attachment feels calm being alone or with others.

For each attachment style, its main characteristics were studied and described, following the proposal of the items with a positive formulation and oriented towards ability. In this sense, it will allow a better comprehension of them for the participants. In table 1, each of the proposed items with its theoretical argumentation is presented.

Sense of Coherence Scale SOC-15

To assess discriminant validity of the Attachment scale AP-1 there was applied the scale SOC-1543, this scale assesses the classical three factors that set this construct: comprehensibility, manageability, and meaningfulness. In this scale, items such as "when I express my feelings, I think that everyone else understands me" or

"things that I do in my life makes sense" are proposed. Previous investigation has shown adequate reliability of this instrument.

Procedure

This investigation started once obtaining approval from the Ethical Committee for the research with human beings (code 2019-58-EO). After it, a collaborative job was executed to prepare the scale's items, it was possible through video conference between researchers from Chile and Ecuador.

When the first version of the scale was done, five cognitive interviews to improve the understanding of proposed items were conducted in both South American countries simultaneously. Then, a pilot study in

a sample of 10 university students participating was applied, obtaining some observations that were taken into account to get the best and final version of the scale.

Before employing the instruments, authorizations to apply them massively were managed at universities from Chile and Ecuador, asking for the collaboration of authorities and professors by explaining the objectives and aims of the present research. Students were then invited to voluntarily participate in this study. They had the opportunity to read the informed consent, in which the research objective, lasting time, directions to respond to the instruments and confidentiality compromises of the obtained data and results were explained. Through signing this informed consent, they accepted their volunteer participation and the comprehension of the research. The application was realized collectively in the same classrooms where they were, under the direction of a researcher belonging to the team.

Once the information from Chile and Ecuador was obtained, databases were built. Statistical analyses using SPSS version 25 and AMOS version 23 software, and results were discussed by every member of the research team.

Data Analyses

For the sociodemographic data, statistical descriptive analyses such as central tendency and dispersion were used. To analyze the four hypotheses there were different procedures performed. For the first hypothesis, the Cronbach's Alpha and McDonald's Omega; for the second hypothesis, a Pearson's correlation; for the third hypothesis, an exploratory factor analysis (EFA); and in the fourth hypothesis, a confirmatory factor analysis (CFA).

Results

Results are presented according to hypotheses proposed in this research, as following:

Hypothesis 1: Scale's Internal Consistency

For each attachment's subscale, there were two calculations of internal consistency applied. The first one, using the procedure of Cronbach's Alpha and the second one with the McDonald's Omega, based on the item's factor loading to its respective subscale.

Maintaining the hypothetical setting of the Secure Attachment subscale, with its items 1, 2, 3, 4, 5 and 14, a Cronbach's Alpha consistency of .63 and .62 was obtained and with McDonald's Omega .77 and .75 in Chile and Ecuador respectively. Then, the omissible items that would improve the scale's condition were evaluated. In Chile, it was found that items 1 and 14 did not correlate statistically significant with the rest of the items (between $r = -.02$ and $-.08$, $p > .05$); in Ecuador the same occurred with item 14 ($r = -.13$, $p > .05$). As

a consequence, those items were eliminated, achieving an improvement in the Cronbach's Alpha coefficient of .75 and .72 and McDonald's Omega of .80 and .82.

In the second subscale, Avoidant Attachment it was started by analyzing the hypothesized distribution made by the research team, where item 6, 7, 8 and 9 were considered as setting. A Cronbach's Alpha of .51 and .63 was found and a McDonald's Omega of .60 and .73. The correlation among the items was between $r = .21$ and $.26$, and $.17$ and $.30$, $p < .05$, being the item 9 which presented a minor level of correlation in Ecuador's sample. When revising this setting it was determined that the elimination of an item would not improve the Cronbach's Alpha coefficient neither in Chile nor Ecuador; although, when going back through each item's factorial loadings it was found that the item number 9 loaded the lowest (in concordance with the correlation). Once it was eliminated, internal consistency was recalculated through McDonald's Omega procedure, finding a better result of .60 and .75.

In the third subscale which assessed Ambivalent Attachment with the items 10, 11, 12, and 13 it was found a Cronbach's Alpha of .64 and .67, and a McDonald's Omega of .70 and .77. The correlation among the items was between $r = .19$ and $.47$, being the item 10 which contributed to less in Ecuador and Chile. Because of it, this item was eliminated obtaining a modification in the Cronbach's Alpha coefficient of .68 and .72 and a McDonald's Omega of .68 and .75.

The instrument was analyzed with the whole sample from Chile and Ecuador and it was found that in Secure Attachment (items 1, 2, 3, 4 and 5) a Cronbach's Alpha coefficient of .73 and McDonald's Omega of .82. In Avoidant Attachment (items 6, 7, 8 and 9) a Cronbach's Alpha of .58 and McDonald's Omega of .70. In Ambivalent Attachment (items 11, 12 and 13 a Cronbach's Alpha of .69 and McDonald's Omega of .73.

Internal consistency results contribute with empiric evidence in favor of its proposed setting, since the three subscales proposed to measure the attachment's constructs count with acceptable reliability parameters.

Hypothesis 2: Convergent Validity

This hypothesis was analyzed through the correlation of the three variables of attachment measured with the developed scale and other variables of a similar theoretical construct, which is the Sense of Coherence. This was assessed with the scale SOC-15, which is configured by three indicator identified as comprehensibility ($\alpha = .72$ Chile, .67 Ecuador and .70 total sample), manageability ($\alpha = .81$ in Chile, .78 in Ecuador and .80 in the total sample), and meaningfulness ($\alpha = .80$ in Chile, .83 in Ecuador and .80 in the total sample). Table 2 presents descriptive data.

Table 2. Descriptive data of measures realized in the two countries.

	Chile		Ecuador		Total Sample	
	M	SD	M	SD	M	SD
Secure Attachment	13.93	3.33	17.70	3.79	18.07	3.69
Avoidant Attachment	7.00	2.70	10.41	3.40	9.95	3.41
Ambivalent Attachment	7.86	3.04	7.87	3.05	7.86	3.03
Comprehensibility	20.64	3.16	19.92	3.21	20.28	3.19
Manageability,	13.06	3.79	19.05	3.66	19.40	3.73
Meaningfulness	16.56	2.87	20.33	3.65	16.32	2.94

In Chile, secure attachment showed a direct proportional correlation with comprehensibility and meaningfulness with a level between $r = .36$ and $.46$, $p < .001$, meanwhile, with manageability showed an inversely proportional correlation $r = -.09$ $p = .02$. Avoidant Attachment showed an inversely proportional correlation with comprehensibility and meaningfulness at a level among $r = -.22$ and $-.29$, $p < .001$. Meanwhile, with manageability it showed a directly proportional correlation with a level among $r = .86$, $p < .001$. In the Ambivalent Attachment it was found inversely proportional relationships with comprehensibility and meaningfulness with a level among $r = -.41$ and $-.42$, $p < .001$, meanwhile, with manageability obtained a directly proportional correlation $r = .45$, $p < .001$.

In Ecuador, the correlation analysis found that secure attachment correlated directly proportional and statistically significant ($p < .001$) with comprehensibility, manageability and meaningfulness among $r = .30$ and $.37$. Avoidant Attachment correlated inversely proportional and statistically significant ($p < .001$) with the three variables of sense of coherence in a level among $r = -.14$ and $-.17$. Ambivalent Attachment correlated inversely propor-

tional and statistically significant ($p < .001$) with the three variables described in a level among $r = -.29$ and $-.34$.

With the total sample, it was found that directly proportional correlations among secure attachment and comprehensibility, manageability and meaningfulness in a level among $r = .34$ and $.43$, $p < .001$. In the Avoidant Attachment it was found that inversely proportional correlations with the three variables of sense of coherence in a level among $r = -.26$ and $-.27$, $p < .001$, as well as with Ambivalent Attachment, with correlations among $r = -.35$ and $-.42$, $p < .001$.

Hypothesis 3: Exploratory Factor Analysis

At first, the Barlett's sphericity test was applied. In Chile it was found a value of $KMO = .75$, $x^2 = 1989.16$, $p < .001$; in Ecuador $KMO = .77$, $x^2 = 2496.81$, $p < .001$, and in the total sample a $KMO = .77$, $x^2 = 4133.91$, $p < .001$. These results suggest that the scale counts with the necessary condition to apply the exploratory factor analysis. In table 3 the items' organization and its loading factor through the method of extraction of principal components and a Varimax rotation with a Kaiser normalization is presented.

Table 3. Item's factorial loading and its factor organization.

	Ecuador				Chile					Total sample			
	Factors				Factors					Factor			
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	1	2	3	4
A1	.64	-.09	-.20	.07	.14	-.37	.25	-.63	.18	.54	.01	-.39	.15
A2	.64	-.40	.17	-.18	.43	-.71	.15	-.01	.01	.68	-.32	.08	-.17
A3	.73	-.01	.16	-.25	.83	-.18	-.01	-.01	-.04	.76	-.02	.09	-.14
A4	.70	.06	.02	.12	.72	-.14	.01	-.01	.04	.68	.02	.04	.07
A5	.75	.09	.01	.02	.82	.04	.02	-.15	-.04	.74	.11	-.07	.03
A6	.04	.03	.67	.07	-.08	-.04	.31	.36	.56	.06	.09	.60	.24
A7	-.01	.08	.77	-.01	-.07	-.02	.27	.57	.16	-.01	.10	.70	-.01
A8	-.01	.29	.67	-.03	.01	.06	.03	.76	.01	-.04	.16	.71	-.09
A9	.02	.57	.40	.04	-.09	.20	.59	.33	-.09	-.02	.56	.40	-.09
A10	.28	.60	-.12	.07	.06	-.05	.74	-.09	-.05	.24	.60	-.09	-.04
A11	-.01	.73	.21	-.20	.06	.41	.61	.12	.12	.01	.73	.21	-.06
A12	-.34	.66	.18	.13	-.11	.74	.19	.20	.13	-.37	.59	.24	.18
A13	-.10	.74	.11	.09	.01	.64	.46	.02	.07	-.13	.75	.08	.12
A14	-.03	.06	.07	.95	.02	.16	-.20	-.11	.83	-.03	.01	.04	.93

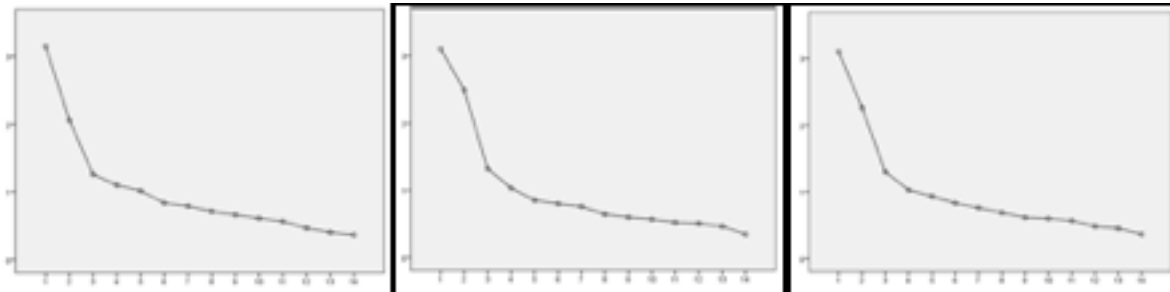


Figure 1. Chile, Ecuador and total sample factor's sedimentation graphic.

In figure 1 a sedimentation graph is presented, where it is possible to identify the number of factors that emerge in the scale to assess attachment.

According to the exploratory factor analysis realized, the solution that fits the best to the model is coherent with the hypothesis. With the three factors of attachment, secure, avoidant and ambivalent it is possible to explain the 41.61% of variance in Chile, 49.17% in Ecuador and a 47.59% in the total sample.

Hypothesis 4: Confirmatory Factor Analysis

The confirmatory factor analysis was realized through the method of maximum plausibility and it was considered as goodness-of-fit parameters, the values of comparative fit index (CFI) greater than a .90, the root mean square error of approximation (RMSEA) less than .07 and a standardized root mean square residual (SRMR) less than .0844. In figure 2 the hypothesized model for the Attachment scale is presented.

This model considered the initial scale proposal, leaving behind the items 9, 10 and 14 since these did not contribute to internal consistency. Goodness-of-fit parameters found were the following: in Chile:

$\chi^2_{(41)} = 376.38$, $p < .001$, SRMR = .08, CFI = .78 and RMSEA = .10 (.09 - .11). In Ecuador:

$\chi^2_{(41)} = 368.91$, $p < .001$, SRMR = .0745, CFI = .824 and RMSEA = .10 (.09 - .109), and in the total sample:

$\chi^2_{(41)} = 717.03$, $p < .001$, SRMR = .077, CFI = .80 and RMSEA = .10 (.09 - .11).

The hypothesized model was tested with parameters in favor of its internal consistency and did not obtain the adequate fit. Because of it, factor loading of each item was reviewed in the exploratory factor analysis, finding that the two first items of the secure attachment scale were the ones that contributed the less to the factor, which is why those were deleted. In figure 3 the second factorial hypothesized structure is presented.

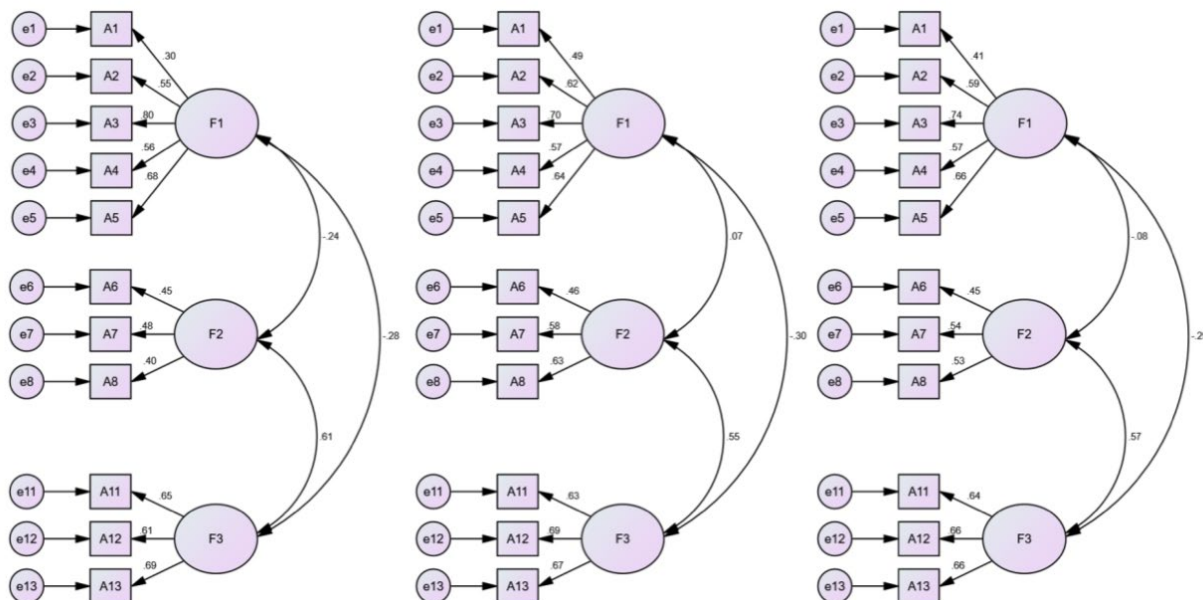


Figure 2. Hypothesized model tested in the confirmatory factor analysis for Chile, Ecuador and the total sample.

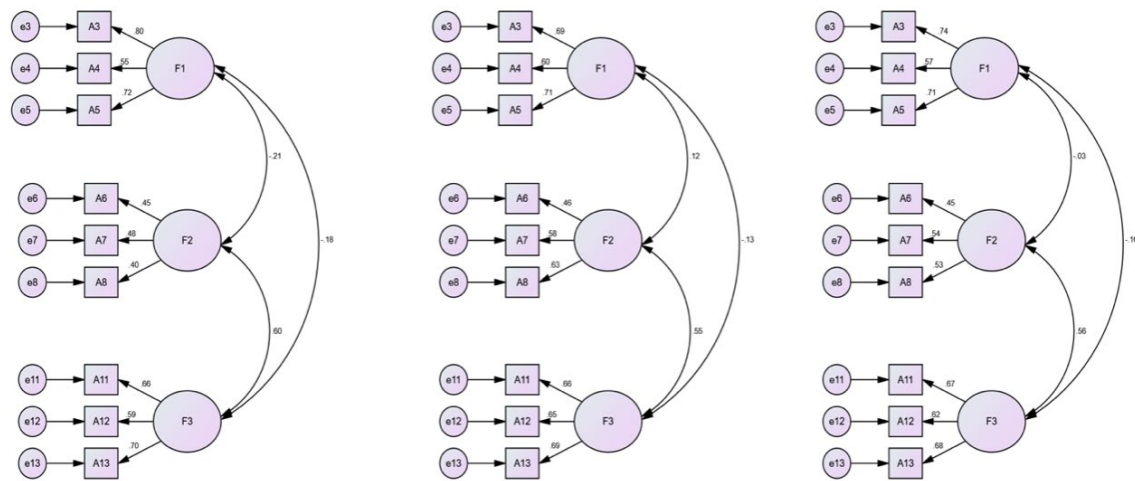


Figure 2. Hypothesized model tested in the confirmatory factor analysis for Chile, Ecuador and the total sample.

The second hypothesized model found an adequate goodness-of-fit which suggested that each subscale would be set by three items. Parameters of model's goodness-of-fit were in Chile:

$\chi^2_{(24)} = 64.53$, $p < .001$, CFI= .94, RMSEA= .06 (0.04 – 0.75) and SRMR= .043. In Ecuador:

$\chi^2_{(24)} = 88.63$, $p < .001$, CFI= .967, RMSEA= .04 (0.03 – 0.60) and SRMR= .03 and with the total sample:

$\chi^2_{(24)} = 136.28$, $p < .001$, CFI= .95, RMSEA= .05 (0.04 – 0.65) and SRMR= .03.

Discussion

This research has reported the development and psychometric analysis of a scale to assess the adult attachment in two Latin American countries: Chile and Ecuador. Contributing like this in an aspect not yet solved in the line of research of adult attachment, which is its assessment methods. To achieve this objective, four hypotheses to search about internal consistency in terms of reliability and convergent validity of the construct were proposed.

The first hypothesis proposed that internal consistency's values would be adequate. Due to the favorable results obtained, the values generated are within acceptable parameters, affirming this hypothesis. Furthermore, a minimum items' elimination was made to improve internal consistency values.

Therefore, it was convenient to remove item 10 from the ambivalent attachment subscale, and the item number 14 from the secure attachment subscale. This is because these influenced negatively to the scale's reliability; their elimination improved its value. Statistical findings were confirmed by theory, since the analysis determined that these items were linguistically formulated, considering an emotional aspect, using the statement "I feel." This formulation diverged completely from the other chosen

items that referred to behavioral aspects, which can be directly and externally observed. This brought the thought that feelings are subjective, and because of it, evaluating them represents more difficulties. Taking into account that during the attachment development in childhood, mother's behavioral response to son/daughter's needs⁴ is the one that determines the unfolding of affective synchronicity.

It is possible to estimate a modification on item 6 that refers to a plausible rejection to a social relationships compromise. This could create difficulties in a person's position towards a relationship, because a compromise is not necessary to get involved in every social relationship. For example, a behavior of courtesy does not necessarily imply a compromise; meanwhile, affective relationships demand a compromise. This would contribute to the easy and clear position of a person towards the relationship.

The second hypothesis proposed that the scale developed would have an adequate concurrent validity when correlated with others assessing the sense of coherence. Findings in this research contribute with empiric evidence in favor of this proposal since the three styles of attachment correlated with the sub-dimensions of meaningfulness, comprehensibility, and manageability of the sense of coherence.

These results are coherent with previous research where it has been reported that attachment styles have been assessed through scales that correlated significantly with the elements that conform the sense of coherence. Also, data is in concordance with other studies where attachment has been related to another theoretical construct such as sense of coherence and resilience,⁴⁵ emotional regulation,^{46,47} self-esteem, physical health,⁴⁸ romantic relationships and pro-social behavior.⁴⁹ These among the others that allow understanding attachment relationship with human beings' diverse psychic characteristics.

The third hypothesis stated that the exploratory factor analysis would keep the items' organization proposed at first. In this sense, findings contribute to the affirmation of this hypothesis, since most of the proposed items contributed positively to the three factors suggested by the research team.

Items 9, 10 and 14 presented a low factor loading, this was coherent with the other analyses. This data could be explained because of the difference in its linguistic content. This is because the rest of the items are oriented towards an attachment's behavioral component assessment through daily life routine that might be interpreted easily and valued by a person who fills up the scale. This is different of items 9, 10 and 14 that contain complex aspects within human's subjectivity (independence or worrying), this gives light to understand its low contribution in the entire scale.

The fourth hypothesis proposed in the confirmatory factor analysis (CFA) of the attachment scale (AP-1) would have an adequate solution of three factors: (a) secure attachment, (b) avoidant attachment, (c) ambivalent attachment. The analysis conducted allows to support the three-factorial structure of the proposed scale, showing a good-fit of the observed data; obtained results highlight that the scale presents an adequate factorial solution with three sub-dimensions, each of those composed by three items. Because of it, this instrument could become a brief scale to assess adult attachment. Just as many other instruments that count with a similar number of items.³⁸

Furthermore, the data of the ratified structure in the confirmatory factor analysis are in concordance with previous research that has reported that attachment scales presented adequate psychometric properties with goodness-of-fit indexes appropriated for the three factors (secure, avoidant, ambivalent). This explains a great percentage of the variance in this construct⁵⁰ and with theoretical classic bases that considers these three attachment styles as its essential construction.⁴

Likewise, obtained results from confirmatory factor analysis (CFA) of the attachment scale (AP-1) allows preliminarily its usage in the adult population in Chile and Ecuador. This constitutes a significant advance in the assessment of this construct with aims in clinical and psychological investigation in Latin America, improving previous research and scales' limitations that measured this construct.^{51,52}

As conclusion of the realized work, the scale AP-1 presents adequate levels of validity and reliability to assess a young adult's attachment of Latin American context. Because of it, reported results of this investigation constitutes a valuable contribution to attachment's assessment instruments. Also, at the same time constitutes one of the developing aspects in this line of research.

Validation of instruments like this reflects an advance in the attachment theory in Chile and Ecuador, because it

might be applied in the clinical area and will be valuable in its use to assess attachment in young adults. This in turn will contribute to the comprehension of their actions and responses facing meaningful relationships in their lives.

It is important to highlight that the validation of this scale opens interesting perspectives for future research, because it would be relevant to improve reliability and avoidant attachment sub-dimension's validity. As well as the application of the scale in other populations in a diversity of contexts to estimate how the instrument conducts.

The limitations of this study that must be declared are related to the subjectivity of human beings which will always be implicit in a self-report scale. This fact might represent a bias of the information given by the participants in their interest to safeguard the ideal image of themselves.

Also, the sample of this investigation belonged to three different cities from Latin America. This explains why data could not be generalized in its totality, although results give a wide idea of attachment behavior in young adults of the countries taken into account for this research. In this sense, this proposed study and obtained results might be projected towards a wider inquiry that must take place in the future. It must consider other Latin American cities in order to get a better explanation of attachment in this region.

References

1. Casullo, M., & Fernández Liporace, M. (2005). Evaluación de los estilos de apego en adultos. *Anuario de investigaciones*, 12, 183-192.
2. Brando, M., Valera, J. M., & Zárate, Y. (2008). Estilos de apego y agresividad en adolescentes, *Psicología-Segunda Época*, 27(1), 16-42.
3. Talavera, E. L. G. (2012). Evaluación del apego en estudiantes universitarios. *Horizonte Médico (Lima)*, 12(3), 42-46.
4. Bowlby, J. (1998). *El apego*. Barcelona: Paidós.
5. Balbi, J. (2004). La mente narrativa. Hacia una concepción post-racionalista de la identidad personal. Buenos Aires: Paidós.
6. Olza, I. (2008). De la teoría del vínculo a la neurobiología del apego. *Maternidad y ciclo vital de la mujer*. P. 121-125.
7. Oliva, A. (2004). Estado Actual de la Teoría del Apego. *Revista de Psiquiatría y Psicología del Niño y Adolescente*, 4(1), 65-81.
8. Low, A (2012). Características Sociodemográficas Asociadas al Tipo de Apego en Madres y Padres, Estudiantes Universitarios, de la Región de Valparaíso. *Revista de Psicología – Universidad de Viña del Mar*, 2(1), 97-123.
9. Salvador, M. (2013). La sabiduría del cerebro profundo. *Bonding*. 14(1), 1-14.
10. Tulving, E. (1972). *Episodic and semantic memory*. New York: Academic Press.

11. Martínez, C., & Santelices, M. P. (2005). Evaluación del Apego en el Adulto: Una Revisión. *Psykhe*, 14(1), 181-191. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-22282005000100014>.
12. Barroso, O. (2014). El apego adulto: la relación de los estilos de apego desarrollados en la infancia en la elección y las dinámicas de pareja. *Revista Digital de Medicina Psicosomática y Psicoterapia*, 4(1), 1-25. Retrieved from http://www.psicociencias.com/pdf_noticias/Apego_Adulto.pdf
13. Pinedo, J., & Santelices, M. P. (2006). Apego adulto: Los Modelos Operantes Internos y la Teoría de la Mente. *Terapia Psicológica*, 24(2), 201-209.
14. Flores, P. (2010). Group Psychotherapy and Neuroplasticity: An Attachment Theory Perspective. *International Journal of Group Psychotherapy*. 60(4), 546-570.
15. Armus, M., Duhalde, C., Oliver, M., & Wosxobroinik, N. (2012). Desarrollo emocional. Clave para la primera infancia. Buenos Aires: UNICEF.
16. Schore, A. (1994). Affect regulation and the origin of the self: the neurobiology of emotional development. Hilldale, NJ: Lawrence Erlbaum.
17. Soon, C., Braas, M., & Haynes, J.D. (2008). Unconscious determinants of free decisions in the human brain. *Nature Neuroscience*. P. 543-545.
18. Cozolino, L. (2006). *The Neuroscience of Human Relationships: Attachment and Developing Brain*. New York: Norton.
19. Siegel, D. (1999). *The Developing Mind: Toward a Neurobiology of interpersonal experience*. New York: Guilford.
20. Lewis, T., Amini, F., & Lannon, R. (2000). *A General Theory of Love*. New York: Random House.
21. Fonagy, P., Gergerly, G., Jurist, E., & Target, M. (2002). *Affect Regulation, Mentalization and the Development of the self*. New York: Other Press.
22. Diamond, N., Marrone, M. (2003). *Attachment and Intersubjectivity*. London: Whurr.
23. Mikulincer, M., & Shaver, P. (2007). *Attachment in Adulthood: Structure, Dynamics and Change*. New York: Guilford.
24. Sperling, M. B., & Berman, W. H. (1994). *Attachment in adults: Clinical and developmental perspectives*. New York: Guilford Press.
25. Montebanacci, O., Codispoti, M., Baldaro, B., & Rossi, N. (2004). Adult attachment style and alexithymia. *Personality and Individual Differences*, 36(3), 499-507. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(03\)00110-7](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(03)00110-7)
26. Pinto-Cortez, C., Beyzaga, M., Cantero, M. F., Oviedo, X., & Vergara, V. (2018). Apego y psicopatología en adolescentes del Norte de Chile. *Revista de psicología Clínica con Niños y Adolescentes*, 5(3), 23-29. <https://doi.org/10.21134/rpcna.2018.05.3.3>
27. Garrido, L., Guzmán, M., Santelices, M. P., Vitriol, V., & Baeza, E. (2015). Estudio comparativo de los estilos de apego adulto en un grupo de mujeres con y sin diagnóstico de depresión. *Terapia psicológica*, 33(3), 285-295. <https://doi.org/10.4067/S0718-48082015000300011>
28. Becoña, E., Fernández, E., Calafat, A., & Fernández-Hermida, J. (2014). Apego y consumo de sustancias en la adolescencia. Una revisión de aspectos conceptuales y metodológicos. *Adicciones*. 26(1), 77-86.
29. Grande-García, I. (2009). Neurociencia social: el maridaje entre la Psicología Social y las Neurociencias Cognitivas. Revisión e introducción a una nueva disciplina. *Anales de Psicología*. 25(1), 1-20.
30. Panksepp, J. (1998). *Affective Neuroscience: the foundation of human and animal emotions*. New York: Oxford University Press.
31. Schore, A. (2003). *Affect Dysregulation and Disorders of the self*. New York: Norton.
32. Godbut, N., Daspe, M. E., Runts, M., & Cyr, G. (2019). Childhood Maltreatment, Attachment, and Borderline Personality - Related symptoms: gender-specific structural equation model. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice and Policy*. 11(1), 90-98. doi:10.1037/tra0000403.
33. Rasmussen, P. D., Bilenberg, N., Shmueli-Goetz, Y., Simonsen, E., & Bo Bojesen, A. S. (2019). Attachment representations in Mother and their children diagnosed with ADHD: distribution, transmission and impact on treatment outcome. *Journal of Child and Family Studies*. 28, 1018-1028. doi: 10.1007/s10826-019-01344-5.
34. Labadiea, C., Godboutb, N., Vaillancourt-Morelc, M., & Sabourina, S. (2018). Adults profiles of child sexual abuse survivors: attachment insecurity, sexual, compulsivity, and sexual avoidance. *Journal of sex and marital therapy*. 44(4), 354-369. doi: 10.1080/0092623X.217.1405302.
35. Candel, O. S., & Turliuc, M. N. (2019). Insecure attachment and relationship satisfaction: A meta-analysis of actor and partner associations. *Personality and Individual Differences*, 190-199. doi: 10.1016/j.paid.2019.04.037.
36. D'Arienzo, M. C., Boursier, V., & Griffiths, M. D. (2019). Addiction to Social Media and Attachment Styles: A systematic Literature Review. *International Journal of Mental Health and Addiction*. doi: 10.1007/s11469-019-00082-5.
37. Chamorro, L. (2012). El apego. Su importancia para el pediatra. *Pediatría (Asunción)*, 9(3), 199-206.
38. Cadman, T., Belsky, J., & Pasco, R. (2018). The Brief Attachment Scale (BAS-16): A short measure of infant attachment. *Child Care Health*, 1-10. doi: 10.1111/cch.12599.

39. Iwanaga, K., Blake, J., Yaghmaian, R., Umucu, E., Chan, F., Brooks, J., & Tansey, T. (2017). Preliminary Validation of a Short-Form Version of the Attachment Style Questionnaire for Use in Clinical Rehabilitation Counseling Research and Practice. *Rehabilitation Counseling Bulletin*, 61(4), 1-12. doi: 10.1177/0034355217709477.
40. Hart, S., & Lindahl, S. (2019). The Emotional Development Scale: Assessing the Emotional Capacity of 4–12 Year Olds. *Journal of Infant, Child, and Adolescent*, 2-10. doi: 10.1080/15289168.2019.1583056.
41. Schimmenti, A., Sdeli, L., La Marca, L., Gori, A., & Terrone, G. (2019). Reliability, Validity, and Factor Structure of the Maladaptive Daydreaming Scale (MDS-16) in an Italian Sample. *Journal of personality assesment*, 2-13. doi:10.1080/00223891.2019.1594240.
42. Deneault, A., Bureau, J., Yurkowski, K., & Moss, E. (2019). Validation of the Preschool Attachment Rating Scales with child-mother and child-father dyads. *Attachment & Human Development*, 15, 1-23. doi: 10.1080/14616734.2019.1589546.
43. Ortiz-Granja, D., Acosta-Rodas, P., Lepe-Martínez, M., Del Valle, M., & Ramos-Galarza, C. (2019) Escala reducida para valorar el sentido de coherencia: SOC-15. Quito-Ecuador: Pontificia Universidad Católica del Ecuador.
44. Hair, J., Black, W., Babin, B., & Anderson, R. (2014). *Multivariate Data Analysis*. Edinburgh: Pearson Education Limited.
45. Herentinová, R., & Procházka, R. (2018). Attachment in relation to resilience and hope in adulthood. *Ceskoslovenska Psychologie*, 62(3), 272-283.
46. Pascuzzo, K., Cyr, C., & Moss, E. (2013). Longitudinal association between adolescent attachment, adult romantic attachment, and emotion regulation strategies. *Attachment & Human Development*, 15(1), 83-103. doi: 10.1080/14616734.2013.745713.
47. Riva, C., Ierardi, E., Bottini, M., Verganti, C., & Albizzati, A. (2019). Childhood experiences of maltreatment, reflective functioning and attachment in adolescent and young adult mothers: Effects on mother-infant interaction and emotion regulation. *Child Abuse and Neglect*, 93, 277-290. doi: 10.1016/j.chiabu.2019.03.024.
48. Pietromonaco, P., & Beck, L. (2019). Adult attachment and physical health. *Current Opinion in Psychology*, 25, 115-120. doi:10.1016/j.copsyc.2018.04.004.
49. Shaver, P., Mikulincer, M., & Cassidy, J. (2019). Attachment, caregiving in couple relationships, and prosocial behavior in the wider world. *Current Opinion in Psychology*, 25, 16-20. doi: 10.1016/j.copsyc.2018.02.009.
50. Besharat, M. (2011). Development and validation of Adult Attachment Inventory. *Procedia Social and Behavioral Sciences*, 30, 475-479. doi:10.1016/j.sbspro.2011.10.093.
51. Garrido, L., Santelices, M. P., Pierrehumbert, B., & Armijo, I. (2009). Chilean validation of the questionnaire of attachment evaluation in the adult CAMIR. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 41(1), 81-98.
52. Kneer, J. M., & Guzmán, C. M. (2019). Attachment in adolescence: a systematic review of latin american research during the last 15 years/El apego en la adolescencia: una revisión sistemática de la investigación latinoamericana durante los últimos 15 años. *Revista Argentina de Clínica Psicológica*, 28(II), 172.

Funding: *This investigation was funded by the author's affiliation university.*

Conflict of Interest: *Authors declare no conflict of interest.*

Ethical Approval: *This research was approved by the Ethical Committee of Investigation with Human Beings of the Pontificia Universidad Católica del Ecuador, with the code: 2019-58-EO. Also, authors declare that throughout the research ethical standards for investigation with human beings declared in Helsinki and Nuremberg (Cabo, Belmont, Cabo & Herrerros, 2014) were respected and followed.*

Annexes

Attachment Scale

This scale looks for knowing psychological characteristics about attachment that a university student presents. The scale that complemented the instrument is presented as following;

	1 Totally disagree	2 Fairly disagree	3 Neither agree nor disagree	4 Fairly agree	5 Totally agree
1. I show empathy in my social relationships.				1 2 3 4 5	
2. Is easy for me to make new friends.				1 2 3 4 5	
3. I am open to trust in other people.				1 2 3 4 5	
4. When I'm in trouble, I'm able to ask for help to other people.				1 2 3 4 5	
5. When I'm in someone's company, I tend to trust that person.				1 2 3 4 5	
6. I tend to reject social relationships that imply compromise.				1 2 3 4 5	
7. I tend to show indifference in the face of important situations that are important in my life.				1 2 3 4 5	
8. It is hard for me to understand another's living situation.				1 2 3 4 5	
9. I show myself as an independent person daily, even when it is not like this.				1 2 3 4 5	
10. I fell worried when I'm apart of people that is important for me.				1 2 3 4 5	
11. Is difficult to me to make decisions.				1 2 3 4 5	
12. It is difficult for me to stablish social contact.				1 2 3 4 5	
13. I consider myself as an insecure person.				1 2 3 4 5	
14. I feel calm when I'm alone,				1 2 3 4 5	

* The organization of AP-1 scale is 1, 2, 3, 4, 5 and 14 secure attachment; 6, 7, 8 and 9 avoidant attachment; 10, 11, 12 and 13 ambivalent attachment.

Escala de APEGO

Con esta escala se busca conocer características psicológicas sobre el apego que se presenta en el estudiante universitario. A continuación, se encuentra la escala con la cual se debe completar este instrumento.

	1 Totalmente en desacuerdo	2 Medianamente en desacuerdo	3 Ni de acuerdo ni en desacuerdo	4 Medianamente de acuerdo	5 Totalmente de acuerdo
1. Demuestro empatía en mis relaciones sociales.				1 2 3 4 5	
2. Tengo facilidad para hacer nuevas amistades.				1 2 3 4 5	
3. Estoy abierta/o a confiar en otras personas.				1 2 3 4 5	
4. Cuando tengo problemas me acerco a otras personas a pedir ayuda.				1 2 3 4 5	
5. Cuando estoy acompañado/a por alguien, tiendo a confiar en esa persona.				1 2 3 4 5	
6. Suelo rechazar las relaciones sociales que impliquen comprometerme.				1 2 3 4 5	
7. Muestro indiferencia ante situaciones que son importantes en mi vida.				1 2 3 4 5	
8. Me cuesta entender las situaciones que viven los demás.				1 2 3 4 5	
9. Aparento ser independiente en el día a día aunque no sea así.				1 2 3 4 5	
10. Me siento preocupada/o cuando me separo de personas importantes para mí.				1 2 3 4 5	
11. Me cuesta tomar decisiones.				1 2 3 4 5	
12. Se me dificulta establecer contacto social.				1 2 3 4 5	
13. Me considero una persona insegura.				1 2 3 4 5	
14. Siento calma cuando estoy sola/o.				1 2 3 4 5	

*La organización de los ítems de la escala AP-1 es: 1, 2, 3, 4, 5 y 14 apego seguro; 6, 7, 8 y 9 apego evitativo; 10, 11, 12 y 13 apego ambivalente.

The Role Of Inhibitory Control In The Ability To Solve Problems Of University Students

El Rol Del Control Inhibitorio en la Habilidad Para Resolver Problemas de Estudiantes Universitarios

Carlos Ramos Galarza,^{1,4} Pamela Acosta-Rodas,¹ Dorys Ortiz-Granja,¹ Nancy Lepe-Martínez,² Milenko Del Valle,³ Valentina Ramos,⁵ Mónica Bolaños-Pasquel⁴

Abstract

The aim of the present study was to analyze the role of inhibitory control in the ability to solve problems of university students. The sample consisted of 90 young people with typical development ($M_{age} = 20.58$, $SD = 1.27$), 39 females (43.33%) and 51 males (56.7%). The Stroop and the Anillas' Test tasks were applied as instruments. As results, it was found a directly proportional and predictive relationship between inhibitory control and problem-solving of university students (correlation between: $r = .34$ and $.47$, $p < .01$; prediction: $r^2 = .14$, $F(1,88) = 13.88$, $p < .01$). It concludes by reflecting on the contribution of conscious control to solve problems faced by the university student on a day-to-day basis in an efficient way and invites future research in order to train inhibitory control.

Keywords: Executive Functions, Inhibitory Control, Monitoring, Planning, Problem-solving.

Resumen

El objetivo de esta investigación fue analizar el rol del control inhibitorio en la habilidad para resolver problemas de estudiantes universitarios. La muestra estuvo conformada por 90 jóvenes con desarrollo típico ($M_{edad} = 20.58$, $DE = 1.27$), 39 mujeres (43.33%) y 51 hombres (56.7%). Se aplicaron dos tareas neuropsicológicas experimentales: test de Stroop y el test de Anillas. En los resultados se encontró una relación directamente proporcional entre el control inhibitorio y la habilidad para resolver problemas de los estudiantes universitarios (correlación: $r = .34$ and $.47$, $p < .01$; predicción: $r^2 = .14$, $F(1,88) = 13.88$, $p < .01$). Se concluye la investigación resaltando la relevancia del control consciente de la conducta en el proceso de resolución de un problema y dejando en evidencia la necesidad de continuar aportando evidencia empírica en favor de esta línea de investigación.

Palabras clave: Funciones ejecutivas, control inhibitorio, monitorización, planificación, resolución de problemas.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

Introduction

Executive Functions (EF) are located mainly in the prefrontal areas of the brain, even when these maintain connections with multiple zones that could make an interconnection with cortical and subcortical areas,¹ thanks to myelination processes, which are in charge of a better functioning of the afferent and efferent structures for the connection with cortical and subcortical regions.²

Theorists as Stelzer, Cervigni and Martino,³ have associated the EF with the prefrontal cortex's activity and the anterior cingulate cortex, among another zones. Nigg & Casey⁴ affirm that neural connections where EF are located, are composed by three circuits, the frontal-striatum, in charge of suppressing responses capacity in order to attend adequately to a specific stimulus, the use of working memory and planning. In second place, the frontal-limbic circuit, in

¹Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador

²Facultad de Ciencias de la Educación, Universidad Católica del Maule, Maule, Chile

³Facultad de Ciencias Sociales, Artes y Humanidades, Universidad de Antofagasta, Antofagasta, Chile

⁴Centro de investigación en Mecatrónica y Sistemas Interactivos MIST, Universidad Tecnológica Indoamérica, Quito, Ecuador.

⁵Sistemas de Información, Gestión de la Tecnología e Innovación (SIGTI-Research Group), Escuela Politécnica Nacional, Ecuador

Correspondence:

Carlos Ramos-Galarza, Ph.D. Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Av. 12 de Octubre 1076 y Roca, Quito, Ecuador. <https://orcid.org/0000-0001-5614-1994> Email: caramos@puce.edu.ec

charge of emotional control, motivation and impulsivity, and the frontal-cerebellum circuit, which is related to the motor activity coordination and time organizing.

In this sense, pre-frontal cortex represents excellence as the integration zone, since it is the one that receives and sends information from the variety of sensorial systems and motors from the brain.⁵ Frontal lobes are cerebral structures of recent development and evolution in the human brain, its perfectionism in primates is related to the need of a control and coordination of the cerebral most complex network of cognitive and behavioral processes in a person.^{6,7}

Within this evolutive and hierarchical process, executive functions (EF) are the mental abilities most developed in the activity of frontal lobe, where are highlighted processes of superior order such as programming, interpretation of action scenarios, decision making, acquisition and use of attribution system to decode another's intentions, behavioral autoregulation, precise selection of behaviors, flexibility in cognitive work, inhibitory control of automatic answers among other functions that fulfill an important role in the solution of problems and in the conscious control of mental and behavioral activity.^{8,9}

The Inhibitory Tripartite Model,¹¹ distinguishes three inhibitory processes: behavioral inhibition, cognitive inhibition and perceptual inhibition. The main function of the behavioral inhibition consists in suppressing predominant responses. Meanwhile, this process contributes to the behavioral control, the other two inhibitory processes, cognitive and perceptual inhibition, are applied to the cognition, because those intervene actively regulating either the activation or the inhibition of thoughts and representations.

Cognitive inhibition is the responsible of decreasing the activation level of the mental predominant representations, intrusive thoughts or irrelevant information of the working memory.¹¹ In general lines, this term makes reference to a control process that intervene decreasing the accessibility of those memories representations' which are irrelevant and which generate interference over the ones that are considered important to the accomplishment of actual goals.¹² As the last one, perceptual inhibition is the mechanism that allows focalizing the attention on the stimuli, attenuating the interference linked to other stimuli present in the environment. This inhibitory control's role is fundamental on selective attention, according to some authors, its principal role is attenuating the effect of interference of external distractors in a context of stimuli competition.^{12,13}

There is an especial interest in the research line of EF to show some lights in order to understand conscious regulation processes in a variety of contexts where a human being develops, such as the context of superior education, where the principal character is the university student, who must play EF keys such as inhibitory control to be successful in academic activity, as well as regulating his behavior in order to learn.¹⁴

Inhibitory control, also known as conscious impulse control or response inhibition, refers to an EF which allows conscious control of automatic and semi-automatic behavior,⁷ its development starts in early age, in consonance with the development of prefrontal cortex, this explains why a children of 8 years old is capable of choosing among a variety of options which imply a level of competition among them, and like this to decide for a procedure that will fit the best to solve a problem, ending it when a human being is in process or end of academic university activities, around to the age of 25.¹⁵⁻¹⁸

Inhibitory control allows consciously focusing on attention, behavior, and emotions towards a specific objective through the formulation of intentions, corrections, and behavioral evaluation.¹⁹ Also, inhibitory control allows the possibility to inhibit distractors such as thoughts, feelings or actions that could decrease attention focussing on an actual task,¹⁸ demonstrating a significant impact to the ability of problem-solving, because, auto control ability is directly influenced by cognitive and motor processes that are implicated at the moment to solve them. A person faces this situation daily in a variety of contexts where he or she develops. In this study, the interest is placed at a university context.²⁰

The resolution of a problem is understood as a pattern of answers given by a subject towards the solution of a specific situation,²¹ the analysis of this variable is key to the comprehension of human psychic processes, because it involves a variety of components, making possible understanding individual psychological functionality.^{22,23} A problem appears when a person faces a determined situation and experiences tension, which demands satisfaction as a response, due to a discrepancy between the actual situation and another considered as better one. In order to do it, the person activates a series of high-level cognitive mechanisms aiming to find a solution to the task and, to eliminate or at least decrease the tension experienced.^{23,24}

When a person faces a problem, a conscious reflection process in order to choose the best option for solving this situation is needed, as well as the activation of high-level functions, such as automatic impulse control, planning, monitoring, and verification, those have a predominant role, because, thanks to them, a person will be able to control a possible answer that will not be reflective, instead will be impulsive, and, at the end, will make a mistake, not accomplishing a resolution. Therefore, when executive functions are working right, a person would be able to solve a problem efficiently.^{25,26}

In educative contexts, EF in general, and inhibitory control specifically would be related to different type of academic areas, where it is required to solve a problem. Recent studies have demonstrated that there is a direct and positive relationship between executive functions and academic performance, as well as the improvement in mental

flexibility, when a cognitive intervention in executive functions in students with diverse qualities and characteristics and in different formative stages has been applied.^{27,28}

Late researches have demonstrated that there are students who are characterized by being impulsive, presenting difficulties in organizing information, problem-solving, and an inadequate level of development of executive functions for their age and scholar level, which influences in their academic performance, so, the effect of inhibitory control on cognitive development would be essential to improve the ability to perform abstract analysis, and to solve problems of any type.

Based on previous research, it is necessary to contribute with empiric evidence in favor of mental superior abilities comprehension as executive functions are, and its role in the ability of problem-solving in contexts that demand a conscious behavioral control, as it is the university level. In this sense, the aim of this research was to analyze the influence of inhibitory control in the ability of problem-solving at the university level, in order to accomplish it, there was proposed a correlational study through the execution of experimental tasks to assess the two mentioned variables.

Research Hypotheses

H1. Difficulties in inhibitory control of automatic actions impact negatively in the time that a university student needs to solve a problem, increasing the time of resolution.

H2. Difficulties in the inhibitory control of automatic responses, impact negatively by increasing the number of tries that a university student needs to solve a problem successfully.

Method

Sample

The sample for this study was composed of 90 participants between 18 and 24 years old, ($M_{age} = 20.58$, $SD=1.27$). Referring to gender, 39 were female (43.3%) and 51 male (56.7%) participants; according to academic level, every participant had a superior degree. According to socio-economic status, participants belonged to average and higher-average level.

Research Design

The design of this research is quantitative, correlational, and cross-sectional. Not experimental stages considered.

Instruments

For this research, it was necessary the use of two instruments. The first one was the STROOP Color and Word Test. The execution of this test consisted of presenting three tables, the first table showed some words in black ink, and participants were asked to read them aloud; the second

table showed words written in different colors, participants were asked to read them, and which were congruent with the color they were written; and, in the third table, written words presented were incongruent with the color they were written, for example, a written word was BLUE, but it was colored in red ink, and participants were asked to identify aloud the color of the words instead of reading them. Inhibiting like this, the tendency to read the word, controlling the automatic response³³. Stroop Color and Word Test was used as a measurement of inhibitory control, based on quantification of the errors produced, which allowed assessing difficulties on inhibitory control in a person.³⁴

The second instrument used was Anilla's Test, it was used as an indicator of problem-solving assessment, which involves higher-level mental abilities such as capacity of planning, working memory, mental flexibility and monitoring that represent essential components of EF.^{10,35} This test was composed of 15 tasks of increasing difficulty, where participants had to reproduce different models presented in plates by moving rings, one to one, of different colors and sizes, which are located in a table with three poles. From this test, it was possible to obtain the participant's number of applied movements and the time in seconds that took to each one to solve the presented task.³⁶

Procedure

The present study started with the approval of the Ethical Research Committee of a local Ecuador's University. Throughout the process of this study, standards of research in human beings were followed, such as volunteering participation, signing an informed consent document, confidentiality of collected information, anonymous participation, protection of participants' physical and psychical integrity; accomplishing like this, with the ethical compromises of scientific research and assuring basic principles of autonomy, beneficence and not malice and the principle of justice. Tests were applied individually and in a distraction-free place. Once, the Stroop Test and Anilla's Test were qualified, the next step consisted on building a database, then, statistical analyses took place.

Data Analyses Plan

Statistical analyses were applied as follows: (a) descriptive, central tendency, and dispersion measurements were used to characterize sample and to describe data findings; (b) Chi-square was used to analyze the relationship among nominal variables; (c) Pearson's correlation technique was used to analyze direct and inversely proportional relationship; (d) to accomplish predictive analyses lineal regression was used; and, (e) to compare means, T-test was used. The level of significance used was less than .01. These analyses were executed in the statistical package for social studies SPSS version 25.

Results

In the Stroop Color and Word Test, it was found a minimum of 0 errors and a maximum of 17 ($M=2.72$, $SD=2.90$). In the Anillas' Test the minimum time in seconds was 141 and a maximum of 453 ($M=213.97$, $SD=58.69$); and, the minimum of movements was 134, while the maximum was 224 ($M=168.84$, $SD=20.42$). In table 1, the correlation existent among tested variables is presented.

Table 1. Correlation between variables tested with the Stroop, and Anillas' Test.

	TMST	TSRT	TMRT
TEST	1	.37*	.34*
TSAT	.37*	1	.47*
TMAT	.34*	.47*	1

Note: TEST (total errors Stroop Test), TSAN (total seconds Anillas' Test) TMAN (total of movements Anillas' Test). * $p < .01$

After these analyses, it was calculated the prediction of inhibitory control over the time that took the resolution of a problem; it was found that errors of inhibitory control predict 14% ($r^2 = .14$, $F_{(1,88)} = 13.88$, $p = < .001$) of variance of the time that the participants took in solving any proposed problem in the Anillas' Test. The equation of prediction in this relationship would be expressed as following: $Y = B_0 + (B_1 * X)$, where $Y = 193.65 + (7.46 * \text{errors in the Stroop Test})$. In this equation must be considered that, X value corresponds to independent variable, it means, the number of errors that a participant could make in the Stroop Test; to get a better idea of the presented analysis it is important to take into account the following, when there were 5 errors in the Stroop Test, the time that a participant would take to solve the Anillas' Test would be 230.95 seconds. In figure 1 is presented the dispersion diagram of the analyzed relationship.

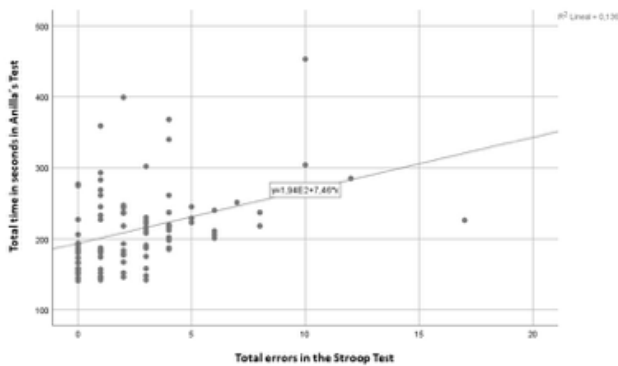


Figure 1. Dispersion diagram of the relationship between errors in the Stroop Test and time in Anillas' Test.

Referring to the prediction of inhibitory control over the number of movements to accomplish successfully the task from the Anillas' Test, it was found that, this variable

explains 12% of the variance of what is needed to solve a problem ($r^2 = .12$, $F_{(1,88)} = 11.76$, $p = < .001$). The predictor equation of analyzed relationship showed that $Y = 162.27 + (2.42 * \text{errors in the Stroop Test})$. In this equation, are projected as data, for example, when a participant presents 3 errors in the Stroop Test, the number of movements to solve the 15 tasks of the Anillas' Test would be 169.53 movements. In figure 2, the dispersion diagram that shows the relationship among errors in the Stroop Test and the number of movements in the Anillas' Test tasks is presented.

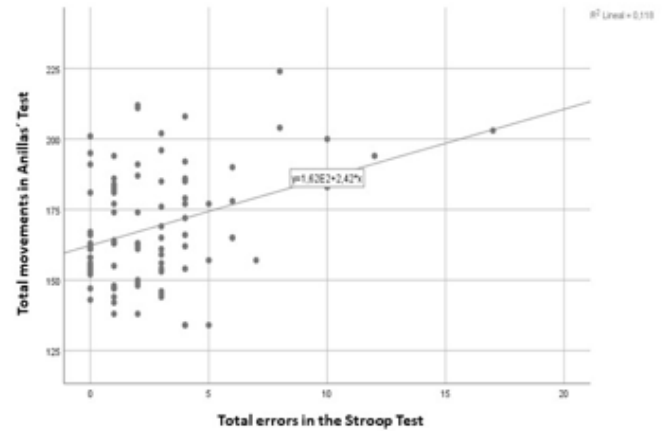


Figure 1. Dispersion diagram of the relationship between errors in the Stroop Test and time in Anillas' Test.

There was conducted a comparison of means, considering as a factor of clustering participants' gender, as result there was not significant differences in the total errors in the Stroop Test $t_{(88)} = -.66$, $p = .51$, total of seconds in Anillas' Test $t_{(88)} = -.01$, $p = .99$, and, the total of movements in the Anillas' Test $t_{(88)} = .43$, $p = .67$. Also, there was analyzed the association among variables and the participants' age, there was not found either significant statistic results in the total mistakes $\chi^2_{(90)} = 50.93$, $p = .91$, total of time in seconds $\chi^2_{(90)} = 366.28$, $p = .73$, and, the total movements $\chi^2_{(90)} = 333.98$, $p = .34$.

Discussion

In this work, the results of a study that had the objective to analyze inhibitory control, one of the variables that are considered as a determinant to solve any type of problems in higher education. As a hypothesis, there was announced that difficulties in inhibitory control would negatively impact on the time that a person would need to solve a problem, and in the number of executed tries to solve it.

Based on the first hypothesis, results are contributions as empiric evidence in favor of the affirmation announced, where was found that inhibitory control predicts significantly part of the variance of the implication of the time for problem-solving. This association would make sense because problem-solving is a complex activity and uses two systems: experiential and logical. Results found that university students who have the capacity of

executing their inhibitory control would solve problems from the logic system; therefore, tasks would be solved in less time and efficiently. While, in the case of university students who do not execute their inhibitory control to solve problems, would make it impulsively, generating struggles to solve a task, the need of more time and obtaining negative academic results.^{21,23}

According to hypothesis two, results contribute as empiric evidence where inhibitory control predicts a percentage of the variance that implies to solve a problem. These results would occur because when a university student is not executing inhibitory control difficulties in behavior regulation would be produced, presenting a try - error behavior until the success of solving the tasks that are in front of him or her, which is the opposite to a regulated and reflexive behavior in favor to the resolution of a problem.^{30,31,32}

It is important to highlight that the adequate inhibitory control functionality will influence on the working capacity of metacognitive abilities such as planning, monitoring and verifying, requiring reflection and the domain of automatic responses.²⁶ In this sense, at the moment that a university student is facing a problem, if he or she has been capable of inhibiting the tendency to act impulsively, avoiding giving an automatic response, would allow a response based on a reflexive process, analyzing every possible option, understanding the consequences and choosing the best alternative to accomplish the goal proposed at first, and, as the last point, would be capable of verify the obtained results of his or her learning process.²⁵

Previous research had reported that inhibitory control is fundamental in the problem-solving processes, this fact, invites to continue with the investigation in this line, because, with training processes of this EF, in the variety of scholar contexts and considering specifically the university student, would be possible to propose improvement methods of autoregulation abilities, where individuals will be involved and successfully finish any activity.²⁹

As future research, it is of great interest to realize an inhibitory control training process, because, as a projection from the statistical obtained data in this study in favor of optimizing the time that a university student needs to solve a problem, if there is an improvement in this EF could be beneficial in around 41.63 seconds and 20.26 movements within the process of solving tasks, according to this, it is possible to hypothesize that, training inhibitory control would be beneficial for the process of resolution of tasks, being more efficiently and decreasing the number of tries.

Finally, as a limitation of this research the sample used was very homogenous and bounded, participants belonged to a university from a Latin American city, although, is important to mention that Quito is a metropolis with similar characteristics to other cities from the region, because of it, the results found in this study give lights to the comprehension of the role of inhibitory con-

trol in the resolution of tasks of university students in many other similar contexts to Quito-Ecuador.

References

1. Bernal, F. & Rodríguez, M. (2014). Estimulación temprana de las funciones ejecutivas en escolares, una revisión actualizada. *Revista de Orientación Educativa*, 28(53), 15-24.
2. González Osornio, M. G., & Ostrosky, F. (2012). Estructura de las funciones ejecutivas en la edad preescolar. *Acta de investigación psicológica*, 2(1), 509-520.
3. Stelzer, F., Cervigni, M. A., & Martino, P. (2010). Bases neurales del desarrollo de las funciones ejecutivas durante la infancia y adolescencia. Una revisión. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 5(3), 176-184.
4. Nigg, J.T., & Casey, B.J. (2005). An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Development and psychopathology*, 17(3), 785-806.
5. Delgado-Mejias, I., & Etchepareborda, M. (2013). Trastornos de las funciones ejecutivas. Diagnóstico y tratamiento. *Revista de Neurología*, 57, 95-103.
6. Flores, J. (2008). Neuropsicología de Lóbulos Frontales, Funciones Ejecutivas y Conducta Humana. *Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 2(1), 47-58.
7. Ramos, C., & Pérez-Salas, C. (2015). Relación entre el modelo híbrido de las funciones ejecutivas y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Psicología desde el Caribe*, 32(2), 299-314.
8. Medina, A., Moreno, M., Lillo, R., & Guija, J. (2017). Los trastornos del control de los impulsos y la psicopatías: *Psiquiatría y Ley*. Córdoba-Argentina: Fundación Española de Psiquiatría y Salud Mental.
9. Núñez, J. (2012). Revisión teórica de las funciones ejecutivas. *Lumen*, 14, 1-10.
10. Portellano, J., Díez, A., Melero, H., & García, U. (2007). El test de las anillas (TA), un nuevo instrumento para la evaluación de las Funciones Ejecutivas. *Mapfre Medicina*, 18(1), 54-63.
11. Diamond, A. (2013) Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168.
12. Anderson, M., & Bjork, R. (1994). Mechanisms of inhibition in long-term memory: A new taxonomy. In D. Dagenbach & T. Carr (Eds.), *Inhibitory processes in attention, memory, and language*. New York: Academic Press.
13. Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, 16, 143-149.
14. Ramos-Galarza, C. (2018). *Secuelas neuropsicológicas en el daño cerebral adquirido: análisis de casos*. Quito-Ecuador: Universidad Tecnológica Indoamérica.

15. Flores-Lázaro, J., Castillo-Preciado, R., & Jiménez-Miramonte, N. (2014). Desarrollo de funciones ejecutivas, de la niñez a la juventud. *Anales de psicología*, 30(2), 463-473.
16. Mauricio C., Stelzer F., Mazzoni, C., Álvarez, M.Á. (2012). Desarrollo de las funciones ejecutivas en niños preescolares. Una revisión de su vínculo con el temperamento y el modo de crianza. *Revista Pensando Psicología*, 8(15), 128-139
17. Rosselli, M., Matute, E., & Ardila, A. (2012). Neuropsicología del desarrollo infantil. México DF: El Manual Moderno.
18. Santa-Cruz, C., & Rosas, R. (2017). Mapping of Executive Functions/Cartografía de las Funciones Ejecutivas. *Estudios de Psicología*, 38(2), 284-310.
19. Herreras, E. B. (2010). Función ejecutiva y desarrollo en la etapa preescolar. *Boletín de pediatría*, 50(214), 272-276.
20. Rojas-Barahona, C. (2017). Funciones ejecutivas y educación. Comprendiendo habilidades claves para el aprendizaje. Santiago de Chile: Ediciones UC.
21. Bados, A., & García, E. (2014). Resolución de problemas. *Evaluación y Tratamiento Psicológico*. Universidad de Barcelona, 1-34. Retrieved from [http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/54764/1/Resolución problemas.pdf](http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/54764/1/Resolución%20problemas.pdf)
22. Álvarez, J. (1981). La resolución de problemas en psicología. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 13(2), 247-266.
23. Sánchez, Y. (2007). La solución de problemas como un campo de concurrencia de distintas teorías en Psicología. *Revista Colombiana de Psicología*, 16, 147-162.
24. Kelly, G. (2001). *Psicología de los constructos personales*. (Paidós, Ed.). Barcelona.
25. Bados, A., & García, E. (2011). *Habilidades Terapéuticas*. Barcelona: Universidad de Barcelona. Retrieved from [http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/18382/1/Habilidades terapéuticas.pdf](http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/18382/1/Habilidades%20terapéuticas.pdf)
26. Sáiz-Manzanares, M. C., & Pérez-Pérez, M. I. (2016). Autorregulación y mejora del autoconocimiento en resolución de problemas. *Psicología desde El Caribe*, 33(1), 14-30. doi: 10.14482/psdc.33.1.8076
27. Reyes Cerillo, S., Barreyro, J. P., & Injoque-Ricle, I. (2015). El rol de la Función Ejecutiva en el Rendimiento Académico en niños de 9 años. *Revista Neuropsicología Latinoamericana*, 7(2), 42-47. doi: 10.5579/rnl.2015.0229
28. Ríos-Gallardo, Á. M., González, A., Toledo, D., Bermeo, M.A., Bonilla-Santos, J., Vallejo, L. (2016). Efectividad de una intervención cognitiva en funciones ejecutivas para mejorar flexibilidad mental en niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *R.F.S Revista Facultad de Salud*, 1, 16-22. doi: 10.25054/rfs.v8i1.1328
29. Cascante Ramírez, J., Campos Céspedes, J., Cantero Acosta, R., Hernández Herrera, N., Rodríguez Ugalde, E., & Campos Badilla, M. A. (2016). Desarrollo de un módulo para fortalecer funciones ejecutivas en un grupo de estudiantes universitarios. *Innovaciones Educativas*, 17(23), 63. doi: 10.22458/ie.v17i23.1371
30. Cassotti, M., Agogué, M., Camarda, A., Houdé, O., & Borst, G. (2016). Inhibitory control as a core process of creative problem solving and idea generation from childhood to adulthood. *New Directions for Child and Adolescent Development*, 151, 61-72. doi: 10.1002/cad.20153
31. Gómez, G., García, J., Olavarrieta, S., & Rodríguez, E. (2004). Valoración de la capacidad de obrar: el control de los impulsos. *Investigación en Salud*, 6(1), 35-42.
32. Iglesias, M., Gutiérrez, N., Loew, S., & Rodríguez, C. (2015). Hábitos y técnicas de estudio en adolescentes con trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad. *European Journal of Education and Psychology*, 9 (1), 29-37. doi: 10.1016/j.ejeps.2015.07.002
33. Golden, C. (2010). *STROOP Test de Colores y Palabras*. Madrid: TEA Ediciones.
34. Rodríguez, L., Pulido, N., & Pineda, C. (2016). Propiedades psicométricas del Stroop, test de colores y palabras en población colombiana no patológica. *Universitas Psychologica*, 15(2), 255-272.
35. León-Carrión, J., & Barroso-Martín, J. (2001). La torre de Hanoi/Sevilla: una prueba para evaluar las funciones ejecutivas, la capacidad para resolver problemas y los recursos cognitivos. *Revista Española de Neuropsicología*, 3(4), 63-72.
36. Portellano, J., & Martínez, R. (2011). *Test de la ANILLAS para la evaluación de las Funciones Ejecutivas*. Madrid : TEA Ediciones

Ethical Approval: *This research was approved by the Comité de Ética para la Investigación con Seres Humanos CEISH of the Universidad Tecnológica Indoamérica de Ecuador.*

Conflict of Interest: *Authors declare no conflict of interest.*

Funding: *This research was funded by the Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Universidad Tecnológica Indoamérica de Ecuador, Universidad Católica de Maule de Chile and Universidad de Antofagasta de Chile.*

Niveles de Hemoglobina y Anemia en Niños: Implicancias Para el Desarrollo de Las Funciones Ejecutivas

Hemoglobin And Anemia Levels In Children: Implications For The Development Of Executive Functions

Jonathan Adrián Zegarra-Valdivia,¹ Blanca Milagros Viza Vásquez^{1,2}

Resumen

Introducción: La anemia es uno de los problemas de salud pública más importantes en el mundo. En países en vías de desarrollo coexiste con la desnutrición, la falta de acceso a agua y saneamiento. En el Perú afecta a más del 40% de niños, alterando su funcionamiento cerebral y distintos procesos cognitivos durante su desarrollo, incluso hasta la vida adulta.

Objetivo: Este estudio buscó [1] conocer los niveles de hemoglobina y la presencia de anemia en niños del área rural y urbana de Arequipa, así como otros indicadores de salud física, [2] comparar el nivel de desarrollo de las funciones ejecutivas entre ambos grupos de niños, y [3] analizar si los niveles de hemoglobina predicen el desempeño cognitivo.

Método: Se evaluaron a 49 sujetos (55% del medio rural, 46% niñas). Ambos grupos iniciaban la educación básica regular, se evaluaron distintas medidas ponderales, la hemoglobina (HemoCuer®) y saturación de oxígeno. Las funciones ejecutivas se evaluaron con el test BANFE.

Resultados: Se encontraron niveles preocupantes de anemia en la zona rural de Arequipa, así como obesidad en los niños del área urbana. Distintos procesos de las funciones ejecutivas, especialmente del área neurofuncional dorsolateral se encontraron disminuidas en los niños del área rural, a pesar de tener un nivel educativo y socioeconómico similar. Finalmente, encontramos que los niveles de hemoglobina explicaban la varianza del puntaje correspondiente al área neurofuncional prefrontal dorsolateral en un 27%.

Conclusión: La anemia condiciona el desarrollo de las funciones ejecutivas en niños y niñas, generando graves consecuencias en su neurodesarrollo.

Palabras clave: Anemia; BANFE; cognición; función ejecutiva; población infantil; Perú.

Abstract

Introduction: Anemia is one of the most important health problems in the world. In developing countries; anemia coexists with malnutrition, lack of access to water, and sanitation. In Peru, more than 40% of children have anemia that affects their brain function and cognitive processes during their development, even to adult life.

Objective: This study sought (1) to know the levels of hemoglobin and the presence of anemia in children in rural and urban Arequipa, as well as other indicators of physical health, (2) compare the level of development of executive functions between both groups of children, and (3) analyzes of hemoglobin levels predict the cognitive profile.

Method: 49 subjects were evaluated (55% from rural area, 46% girls). Both groups begin regular basic education, different weight measurements were evaluated, including hemoglobin (HemoCuer®) and O₂ saturation. The executive functions were assessed with the BANFE test.

Results: Disturbing levels of anemia have been found in the rural area of Arequipa, as well as obesity in children in the urban area. Different processes of executive functions, especially from dorsolateral area have been reduced in rural children; despite having a similar educational and socioeconomic level. Finally, we found that hemoglobin levels explained the 27% of the variance; corresponding to the dorsolateral prefrontal score.

Conclusion: Anemia affects the development of executive functions in children, generating toms consequences in their neurodevelopment.

Keywords: Anemia; BANFE; cognition; executive function; child-population; Peru.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

¹Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa.

²Centro de Salud Mental Comunitario – Ministerio

Correspondencia:

Jonathan Adrián Zegarra Valdivia

Av. Venezuela S/N. Arequipa – Perú. Instituto de Investigaciones Sociales, Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Social. Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Perú.

E-mail: jzegarrav@unsa.edu.pe

Introducción

La anemia es uno de los problemas de salud pública más importantes en el Perú y el mundo. Es un trastorno causado por la carencia de micronutrientes, especialmente del hierro, lo que provoca un número reducido de eritrocitos y un menor transporte de oxígeno,¹ constituyendo así un indicador significativo del estado nutricional y de salud, especialmente de madres, lactantes y niños pequeños. La anemia no suele presentarse sola, ya que suele coexistir junto con infecciones parasitarias, enfermedades como la malaria o la desnutrición,² aunque su presencia se asocia también con la falta de acceso al agua, saneamiento e higiene.³⁻⁵

La anemia por deficiencia de hierro (ADH) suele ser el tipo más frecuente en el mundo, y afecta principalmente a países en vías de desarrollo.⁶ En el mundo, la OMS estima una prevalencia de anemia entre el 45 y 49% para niños en edad preescolar, y entre el 19 – 30% en niños de edad escolar. En Latinoamérica, se menciona que los niveles de anemia varían entre el 20 y 40% según la OMS.⁷ Sin embargo, estos promedios regionales esconden las diferencias entre países, por ejemplo, en Bolivia se estiman niveles por encima del 80%.⁸ En Ecuador, el ministerio de salud pública estima la anemia en un 39.9%.⁹ En el Perú, alcanza niveles en la población infantil de área urbana (40.0%) y rural (53.3%),¹⁰ pero en otros países como India, estos niveles pueden incrementarse incluso hasta un 70%.¹¹ Así mismo, no todas las regiones del país muestran similar prevalencia. Por ejemplo, en las regiones de Perú como la Libertad, Ucayali y Puno muestran elevados niveles de anemia (48-51%), mientras que en las regiones como Arequipa y Piura, uno de cada tres niños la presenta (30-33%).¹²

En este contexto, distintas investigaciones resaltan la importancia del hierro para una adecuada función cerebral ya que su ausencia altera el metabolismo neuronal, la actividad sináptica, la síntesis y neurotransmisión dopaminérgica, el desarrollo del hipocampo, así como el funcionamiento de los oligodendrocitos y la mielinización,¹³⁻¹⁵ al intervenir en importantes actividades celulares como el crecimiento, transporte de oxígeno, generación del ATP mitocondrial y la replicación del ADN.¹³ A pesar del intento del cerebro por compensar la deficiencia de hierro en la sangre, con el incremento de su transporte en la barrera hematoencefálica, principalmente a través de células endoteliales y astrocitos,^{16,17} su afectación suele persistir hasta la edad escolar, y posiblemente durante la adolescencia y la adultez.^{18,19}

A nivel cognitivo, distintos estudios señalan que importantes funciones como la atención y la memoria, la función motora y socio-emocional, así como el lenguaje se encuentran afectadas.^{20,21} Incluso se ha observado una disminución en las puntuaciones de test estandarizados de desarrollo infantil, que comparó niños con y sin anemia, de hasta 1.3 desviaciones estándar, afectando principal-

mente al lenguaje.^{22,23} Dentro de los distintos procesos cognitivos afectados, consideramos a las funciones ejecutivas (FE) de especial importancia, aunque en la literatura actual no existen muchos trabajos que la aborden en relación a la anemia infantil.

Las FE son un conjunto de procesos cognitivos de alto nivel, que involucran la planificación, organización, secuenciación, monitoreo y control de actos cognitivos y comportamentales.²⁴ Este concepto multifacético involucra la flexibilidad mental, el control inhibitorio, planeación, memoria de trabajo, control atencional y otras categorías cognitivas. Uno de los aspectos fundamentales de las funciones ejecutivas es su papel central en la regulación de los procesos cognitivos y la conducta,²⁵ entendiendo esta característica como independiente de la fuente de información, ya que recibe y utiliza información multisensorial (percepciones, o recuerdo de esas percepciones), que procesa de forma multinivel (atención, memoria, emociones, decisiones), y generando una respuesta adaptativa al medio (acción motora, lenguaje verbal, respuesta emocional de tolerancia, etc.²⁶

Existen distintas teorías y modelos que abordan las FE,^{24,27,28} desde los modelos de constructo unitario, hasta los modelos integradores y jerárquicos,²⁶ esta abundancia de modelos teóricos coinciden ampliamente en que la corteza prefrontal es una estructural fundamental de estos procesos, aunque no la única, y está dividida en región dorsolateral, ventro-medial, y orbitofrontal. Así mismo, coinciden en la importancia de 3 procesos: inhibición, shifting o control/cambio atencional y memoria de trabajo.²⁹ La aparición de las funciones ejecutivas gira entorno a los 3-4 años de edad, y se puede evidenciar cuando los niños pequeños pueden centrar su atención momentáneamente, y escoger entre dos opciones (dos tipos de comida o juguete de su preferencia).²⁹

Distintos estudios señalan que la conectividad cerebral, especialmente prefrontal, es intensa en la infancia y adolescencia, y suele estabilizarse en la adultez joven, es decir, la corteza prefrontal es una de las últimas áreas cerebrales en completar su desarrollo.^{30,31} Durante los primeros años de vida, distintos procesos de vital importancia ocurren para el desarrollo y posterior integración funcional de las FE, por ejemplo el crecimiento dendrítico, sinaptogénesis, mielinización, poda sináptica, etc.^{31,32} Siendo la anemia un importante problema de salud que afecta el desarrollo cerebral, consideramos que puede ser un importante factor de riesgo para la alteración de las funciones ejecutivas en el infante, ya que las áreas cerebrales y procesos metabólicos/celulares en el cerebro son especialmente sensibles y vulnerable a la carencia de nutrientes y la disminución de oxígeno.

Por otro lado, se ha estudiado que la presencia de anemia puede afectar distintos procesos cognitivos, sin embargo el estudio de las funciones ejecutivas no ha sido

extenso, además, es importante realizar investigaciones en poblaciones de Latinoamérica, para conocer como las distintas variables en el desarrollo y mantenimiento de la anemia, afectan el desarrollo cognitivo, y al cerebro. Consideramos que este es uno de los aportes de este trabajo. Además, como hipótesis general creemos que la anemia, identificada por los niveles de hemoglobina en sangre, serán un determinante del desarrollo de las funciones cognitivas.

Por eso la presente investigación tiene como objetivos [1] determinar los niveles de hemoglobina y la pre-

sencia de anemia en niños del área rural y urbana de Arequipa-Perú, así como otros indicadores de salud física, [2] comparar el nivel de desarrollo cognitivo de las funciones ejecutivas entre ambos grupos de niños, y [3] analizar si los niveles de hemoglobina predicen el nivel de desarrollo de las funciones ejecutivas.

Método

Muestra

Para este estudio se evaluaron a 49 sujetos, 27 niños provenientes de un medio rural (Cabanaconde-Caylloma) y 22 niños del medio urbano de Arequipa (parte alta del distrito de Miraflores). Ambos grupos iniciaban la educación básica regular y tenían un nivel socioeconómico similar. Se obtuvo el consentimiento informado por parte de todos los padres en ambas instituciones. Del total de la muestra, 46.9% fueron niñas, con una media de edad de 6.35 ± 0.481 . El 77.6% de los niños evaluados tuvo un peso normal mientras que el 14.3% sobrepeso, y obesidad en un 8.2%, así mismo, el 69.4% no presentaba anemia, mientras que el 18.4% mostró anemia leve y el 12.2% moderada. Mayores detalles sobre las características de los grupos evaluados pueden observarse en la Tabla 1 y 2.

Diseño y Procedimiento

Estudio ex post facto retrospectivo con dos grupos.³³ El muestreo fue de tipo no probabilístico e intencional.³⁴ Para la selección de la muestra se procedió a solicitar los permisos respectivos en los colegios a través de sus respectivos directores. Posteriormente se notificaron a los padres solicitando el consentimiento informado de los mismos. Tras la aprobación, se seleccionaron a los niños

Tabla 1. Datos Sociodemográficos de la muestra.

		Rural (%)	Urbano (%)	X ²	gl	P valor
Sexo	Femenino	55.6	36.4	1.793	1	1.81
	Masculino	44.4	63.6			
Lateralidad	Diestro	86.4	96.3	2.606	2	0.272
	Zurdo	9.1	----			
	Ambidiestro	4.5	3.7			
Escolaridad de la Madre	Primaria	22.2	4.5	3.323	2	0.19
	Secundaria	70.4	81.8			
	Superior	7.4	18.2			
IMC ^a	Bajo Peso	----	----	17.408	2	0.000**
	Normo Peso	100	50			
	Sobre Peso	----	31.8			
	Obesidad	----	18.2			
Presencia de Anemia	Sin Anemia	48.1	95.5	12.951	2	0.002*
	Anemia Leve	29.6	4.5			
	Anemia Moderada	22.2	----			

a=Categoría del IMC, X²=Chi cuadrada de Pearson, * p < 0.05; ** p < 0.01

Tabla 2. Medidas ponderales, de hemoglobina y saturación de oxígeno

	Área	M	D.E.	F	t	95% IC	
						Inferior	Superior
Edad ^a	Rural	6.41	0.50	3.759	257	0.33	0.413
	Urbano	6.27	0.45				
Talla ^b	Rural	119.45	3.47	0.344	0.641	0.525	2.8483
	Urbano	118.76	4.03				
IMC ^a	Rural	15.68	1.30	4.566	96.5	0.000**	-1.29735
	Urbano	18.02	2.25				
Peso ^a	Rural	22.41	2.43	2.601	139.5	0.002*	-1.2402
	Urbano	25.46	3.82				
Perímetro abdominal ^a	Rural	57.39	3.41	3.17	174.5	0.014*	-1.1704
	Urbano	61.10	5.37				
Frecuencia cardíaca ^a	Rural	90	10.19	0.086	219	0.116	2.776
	Urbano	93.36	11.14				
Hemoglobina ^b	Rural	13.77	0.82	1.55	-1.864	0.069	0.0334
	Urbano	14.19	0.72				
Hemoglobina corregida ^{b,c}	Rural	11.57	0.82	1.55	-7.181	0.000**	-1.1665
	Urbano	13.19	0.72				
Saturación de Oxígeno ^a	Rural	94.15	3.85	17.086	208.5	0.018*	-0.249
	Urbano	96.14	1.39				

a: Prueba de U de Mann Whitnet, b: Prueba T de Student, c: Según los datos de conversión MINSa, * p < 0.05; ** p < 0.01

considerando los siguientes puntos de inclusión/exclusión: a) Presencia de alguna enfermedad médica o niños convalécientes (por ejemplo, problemas respiratorios, estado febril o diarreas; b) alteración sensorial no corregida (problemas visuales) que impidieran la correcta ejecución a la prueba neuropsicológica; c) manejo y entendimiento de las pruebas en castellano; d) asistencia regular a los centros educativos, e) consentimiento de los padres.

La evaluación se realizó en 2 sesiones, en la primera se tomaron distintas medidas ponderales (peso, talla, perímetro abdominal, etc.), así como el test de hemoglobina (HemoCuer®, expresado en g/dl) y saturación de oxígeno. En la segunda sesión, se procedió a la evaluación neuropsicológica en un ambiente con iluminación controlada y ausente de estímulos perturbadores.

Análisis Estadístico

Se utilizó estadística descriptiva mediante frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central, además de pruebas de contraste de tipo paramétrico (T de Student) o no paramétrico (U de Mann-Whitney), dependiendo de la prueba de normalidad y la homogeneidad de varianzas (Test de Levene y Kolmogorov–Smirnov, respectivamente). Utilizamos también regresión lineal múltiple, buscando un modelo con mejor predicción y ajuste, que explique las puntuaciones en las funciones ejecutivas. Para este análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS Statistics 24 (IBM) y el software GraphPad Prism 6 (USA). Los resultados se consideraron significativos con * $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$.

Instrumento

BANFE-2: Esta batería neuropsicológica valora las funciones ejecutivas y desarrollo neuropsicológico de los lóbulos frontales a través de la aplicación de distintos sub-tests divididos en tres áreas anatómicamente diferenciadas: a) prefrontal-dorso-lateral (memoria de trabajo verbal, ordenamiento, Prueba de clasificación de cartas (flexibilidad mental, Laberintos (planeación visuo-espacial), Torre de Hanói (planeación secuencial), Resta consecutiva (secuenciación inversa), Generación de verbos (fluidez verbal)), b) Prefrontal orbito-medial (Stroop (control inhibitorio), prueba de cartas “Iowa” (procesamiento riesgo-beneficio), y laberintos (seguimiento de reglas)), y c) Prefrontal anterior (Generación de clasificaciones semánticas (productividad), comprensión y selección de refranes (comprensión del sentido figurado), curva de meta-memoria (control, juicio y monitoreo metacognitivo).

Su aplicabilidad es para niños entre 6 y 80 años. Específicamente, en este estudio se muestran las subpruebas de señalamiento autodirigido, laberintos, clasificaciones, fluidez verbal, memoria visuoespacial y torre de Hanoi, correspondientes a la corteza prefrontal dorsolateral. Por otro lado, se evalúan también la generación de clasifi-

caciones semánticas, metamemoria, juego de cartas de “Iowa,” como parte de la actividad orbitofrontal y medial anterior. Las pruebas utilizadas en el BANFE-2 son un conjunto de test neuropsicológicos ampliamente usados en la comunidad científica e internacional de la especialidad; aplicada a sujetos con daño cerebral y con el soporte de estudios por neuroimagen funcional.³⁵ Este es un procedimiento de validez convergente y clínica propuesto desde la neuropsicología.³⁶ Se ha encontrado que esta prueba muestra un coeficiente de confiabilidad de 0.80, lo que la clasifica a esta prueba como consistente.³⁷

Declaración Ética

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo a la declaración de Helsinki. Los padres de los niños participantes del estudio dieron su consentimiento informado de forma escrita. Así como las instituciones educativas.

Resultados

En la Tabla 1, se muestran distintas características de la muestra. No se encontraron diferencias en la edad de los niños evaluados ($t=257$, $p=0.33$); en su talla ($t=0.647$, $p=0.525$) o frecuencia cardíaca ($t=219$, $p=0.116$). Por otro lado, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el peso ($t=139.5$, $p=0.002^*$), IMC ($t=96.5$, $p=0.000^{**}$), perímetro abdominal ($t=174.5$, $p=0.014^*$) y saturación de oxígeno ($t=208.5$, $p=0.018^*$).

Respecto a los niveles de hemoglobina, no se encontraron diferencias con los niveles directos de hemoglobina ($t=-1.864$, $p=0.069$). Sin embargo, al realizar la corrección de los niveles de hemoglobina, según los datos de conversión del MINSa, se obtuvieron diferencias significativas ($t=-7.181$, $p=0.000^{**}$). Por otro lado, en la Tabla 2, se observan los porcentajes para el sexo ($X^2=1.793$, $p=1.81$), lateralidad ($X^2=2.606$, $p=0.272$) y escolaridad de la madre ($X^2=3.323$, $p=0.19$) sin encontrar diferencias. Respecto a la categorización del IMC y la presencia de Anemia, se encontraron diferencias significativas ($X^2=17.408$, $p=0.000^{**}$ y $X^2=12.951$, $p=0.002^*$, respectivamente).

Al comparar las diferencias en las puntuaciones de los distintos sub-test que componen el BANFE, en el área neurofuncional prefrontal dorsolateral (Tabla 3), puede observarse mejores puntuaciones en los niños del área urbana sobre el rendimiento de los niños del área rural en la planeación visuoespacial – Sub prueba de Laberintos, en tiempo y performance ($u=147.5$, $p=0.002^*$) y ($u=133$, $p=0.001^{**}$), respectivamente. En la memoria de trabajo visuoespacial auto-dirigida, respecto a cantidad de aciertos ($u=120$, $p=0.000^{**}$) y perseveraciones ($u=39$, $p=0.000^{**}$); o en la planeación secuencial y organización – Torres de Hanoi, en la ejecución temporal ($u=137.5$, $p=0.002^*$) y los errores tipo 1 o perseveraciones ($u=157.5$, $p=0.002^*$).

Tabla 3. Comparación de las puntuaciones del BANFE – sección de pruebas dorsolateral, en niños de 6-7 años del área rural y urbana de la región Arequipa.

SUB TEST - BANFE	RURAL		URBANO		Prueba no paramétrica		
	M	DS	M	DS	u	Z	P Valor
LABERINTO							
Toca total	1.59	1.366	2.77	2.544	226	-1.458	0.145
Atraviesa	0.74	0.984	1.05	1.362	278.5	-0.407	0.684
Sin salida	0.81	1.36	2	1.447	133	-3.43	0.001**
Tiempo	104.3	32.57	76.14	20.46	147.5	-3.125	0.002*
SEÑALAMIENTO AUTODIRIGIDO							
Tiempo	242.5	62.23	264.1	43.53	250.5	-0.974	0.33
Perseveraciones	6.22	4.117	2.55	1.595	120	-3.583	0.000**
Omisiones	3.11	1.805	2.36	1.733	230.5	-1.354	0.176
Aciertos	14.07	3.772	19.32	1.287	39	-5.22	0.000**
CLASIFICACION DE CARTAS							
Aciertos	46.15	2.627	53.27	5.513	75	-4.476	0.000**
Errores	7.74	2.411	6.5	2.858	235.5	-1.249	0.212
Perseveraciones	5.15	2.051	1.91	1.377	60	-4.805	0.000**
Perseveraciones	0.33	0.62	0.27	0.767	265.5	-0.901	0.368
Diferidas							
Error de mantenimiento	3.74	1.583	2.55	1.224	171	-2.626	0.009*
Tiempo	544.7	48.75	550.9	49.51	278.5	-0.372	0.71
FLUIDEZ VERBAL							
Intrusiones	0.11	0.32	0	0	264	-1.597	0.11
Perseveraciones	0.33	0.48	0.64	0.902	252	-1.059	0.289
Aciertos	7.22	2.679	9.77	2.759	139	-3.2	0.001**
TORRE DE HANOI							
Movimientos	21.52	7.501	18.27	9.437	225.5	-1.441	0.15
Error tipo 1	1.52	1.051	0.64	0.848	157.5	-2.93	0.003*
Error tipo 2	0.59	0.572	0.73	0.985	293	-0.089	0.929
Tiempo	186.7	75.51	110.1	66.63	137.5	-3.207	0.001**
MEMORIA VISUOESPACIAL							
Secuencia máxima	1.52	1.051	2.64	1.293	154.5	-2.985	0.003*
Total sustituciones	0.3	0.669	0.05	0.213	254	-1.519	0.129
Total errores	0.96	1.506	2	2.225	217.5	-1.737	0.082

M: Media, DS: Desviación estándar, * p < 0.05; ** p < 0.01

Al comparar las puntuaciones del BANFE, en el área neurofuncional orbitofrontal y medial-anterior (Tabla 4), encontramos que en la generación de categorías semánticas, los niños del área urbana presentan una mejor puntuación en el sub test de categorías concretas ($u=163$, $p=0.005^*$), no mostrándose diferencias en las categorías abstractas ($u=275$, $p=0.629$). En el juego de cartas de Iowa, -sub prueba de toma de decisiones, se observan también diferencias significativas en la puntuación total ($u=159.5$, $p=0.006^*$). Finalmente no se encontraron diferencias en ninguna de las puntuaciones del sub test de metamemoria.

La Tabla 5 muestra los modelos de regresión lineal probados con las variables de estudio que mostraron significancia estadística en las correlaciones (datos no mostrados). Se ejecutaron 3 modelos de regresión para el puntaje total dorsolateral; siendo el modelo número 3 (Niveles de hemoglobina corregida) el que mejor predice el puntaje

total de las pruebas de función ejecutiva, del área neurofuncional prefrontal dorsolateral ($R^2=0.278$, $p<0.000^{**}$), con un 27% de la varianza. En todos los modelos, los niveles de hemoglobina corregidos predecían con mayor peso las puntuaciones en el rendimiento ejecutivo dorsolateral (Tabla 6). A pesar que el nivel de predicción se incrementa al considerar ambas puntuaciones de hemoglobina (directa y corregida), consideramos que solo esta última muestra los valores más acordes a nuestra muestra. Sin embargo, ambas regresiones se muestran en la Figura 1 y 2, correspondientes para los niveles de hemoglobina directa y corregida, en relación al rendimiento ejecutivo.

Discusión

El presente estudio tuvo objetivos múltiples. Primero, determinar los niveles de hemoglobina y la presencia de anemia en niños del área rural y urbana de Arequipa-Perú,

Tabla 4. Comparación de las puntuaciones del BANFE – sección de pruebas orbitomedial y anterior, en niños de 6-7 años del area rural y urbana de la región Arequipa.

SUB TEST - BANFE	RURAL		URBANO		Prueba no paramétrica		
	M	DS	M	DS	u	Z	P Valor
Generación de Clasificaciones	1.11	1.188	1.188	1.91	163	-2.798	0.005*
Categorías concretas							
Promedio animales	4.67	4.1034	4.1034	9.245	98.5	-4.07	0.000**
Categorías funcionales	1.78	1.34	1.34	1.73	291.5	-0.115	0.908
Promedio animales	5.633	3.2599	3.2599	8.9	89	-4.22	0.000**
Categorías abstractas	1	0.92	0.92	0.82	275	-0.484	0.629
Promedio animales	4.159	3.3861	3.3861	6.545	181	-2.386	0.017*
Total categorías	4	1.109	1.109	4.45	198	-2.092	0.036
Promedio total animales	6.756	1.5184	1.5184	9.127	27	-5.448	0.000**
Puntuación total	8	2.746	2.746	7.82	281.5	-0.315	0.753
Juego de Cartas							
Puntuación total	28.22	9.669	9.669	21.73	159.5	-2.768	0.006*
Porcentaje de cartas	39.893	6.6974	6.6974	41.573	262	-0.713	0.476
Metamemoria							
Intrusiones	0.67	1.387	1.387	0.55	284	-0.315	0.753
Perseveraciones	1.96	1.808	1.808	1.77	260	-0.766	0.444
Errores positivos	3.56	4.218	4.218	5.77	209	-1.786	0.074
Errores negativos	4.59	4.218	4.218	4.45	287.5	-0.193	0.847
Total de errores	4.22	2.19	2.19	3.77	289	-0.168	0.867

M: Media, DS: Desviación estándar, * p < 0.05; ** p < 0.01

Tabla 5. Modelos de regresión lineal entre las variables ponderales, saturación de oxígeno y hemoglobina con el puntaje total del BANFE – sección de pruebas dorsolateral.

Modelo	R ²	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	P valor
1	0.311	2446.93	3	815.643	6.761	0.001**
2	0.342	2690.987	5	538.197	4.464	0.002*
3	0.278 ^a	2185.712	1	2185.712	18.054	0.000**
	0.548 ^b	4319.508	2	2159.754	27.937	0.000**

a=Al considerar el puntaje corregido únicamente, b= utilizando ambas medidas de hemoglobina, R²=Coeficiente de determinación, gl=Grados de libertad, Media, F=Prueba de Fisher DS: Desviación estándar, * p < 0.05; ** p < 0.01

Tabla 5. Coeficientes Beta e intervalos de confianza al 95% de los modelos de regresión lineal.

Modelo	Variables	Coeficiente β	P valor	IC al 95%	
				Límite inferior	Límite Superior
Modelo 1	Edad	3.73	0.274	-3.061	10.53
	IMC	9.941	0.258	-0.714	2.596
	HB ^a	5.509	0.001**	2.425	8.592
Modelo 2	EDAD	4.568	0.193	-2.391	11.528
	IMC	0.941	0.258	-0.716	2.598
	Frecuencia Cardíaca	0.17	0.272	-0.138	0.477
	SAT O ₂ %	0.563	0.303	-0.527	1.652
Modelo 3	HB ^a	4.88	0.004*	1.659	8.1
	HB ^a	5.993	0.000**	3.156	8.831
	HB ^b				

a=Nivel de hemoglobina en sangre, puntaje convertido, β=Coeficiente Beta, IC=Intervalo de Confianza al 95%, * p < 0.05; ** p < 0.01

Prefrontal Dorsolateral

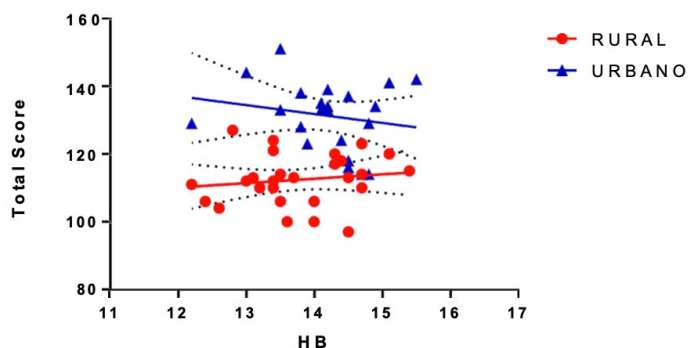


Figura 1. Regresión lineal. Puntuaciones totales para el área neurofuncional prefrontal dorsolateral y niveles sanguíneos de hemoglobina no corregida.

Prefrontal Dorsolateral

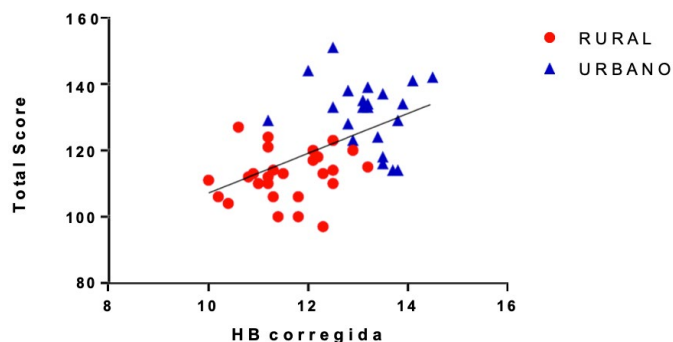


Figura 2. Regresión lineal. Puntuaciones totales para el área neurofuncional prefrontal dorsolateral y niveles sanguíneos de hemoglobina, datos corregidos según el MINSU.

así como otros indicadores de salud física. Encontramos niveles preocupantes de anemia leve (29.6%) y moderada en el área rural (22.2%); mientras que en el área urbana eran bajos (anemia leve 4.5%); estos datos representan en la totalidad de la muestra la presencia de anemia en un 30.6%; datos similares a los reportados por el INEI sobre la presencia global de la anemia en Arequipa de un 34.2% para el año 2017.¹⁰ Así mismo, se encontró un peso, perímetro abdominal, índice de masa corporal y saturación de oxígeno diferenciado entre grupos, a pesar que los niños del área rural tenían estas variables dentro del rango de normalidad, los niños del área urbana tenían indicadores de sobrepeso (31.8%) y obesidad preocupantes (18.2%). Por otro lado, no se encontró diferencias en talla o frecuencia cardíaca, encontrándose dentro del rango de normalidad. Respecto a los niveles de hemoglobina, hallamos diferencias entre ambos grupos de niños, solo a través del puntaje corregido, recomendado por el sector salud según la altitud geográfica.

Nuestro segundo objetivo fue conocer si existían diferencias en el funcionamiento ejecutivo de los niños provenientes del área rural y urbana. A pesar que ambos grupos de niños cursaban el mismo año educativo, encontramos amplias diferencias en el desarrollo del funcionamiento ejecutivo, específicamente, en el área neurofuncional prefrontal dorsolateral, que involucra procesos como la planeación visuoespacial, la memoria de trabajo visuoespacial auto-dirigida, la planeación secuencial y organización; así como en la velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, toma de decisiones (procesamiento riesgo-beneficio) y flexibilidad mental. En otros procesos como el control, monitoreo metacognitivo y juicio, propios a las áreas orbital, anterior y medial, no encontramos diferencias significativas.

Finalmente, nuestro tercer objetivo fue estudiar si los niveles de hemoglobina podrían predecir el rendimiento de la función ejecutiva. Al analizar distintos modelos de regresión y áreas neuro-funcionales, encontramos que sólo los niveles de hemoglobina explicaban la varianza del puntaje correspondiente al área neurofuncional prefrontal dorsolateral en un 27%, otros modelos que incluían la edad, el IMC, frecuencia cardíaca o la saturación de oxígeno no mostraron este poder de predicción. A pesar que en la región Arequipa, el porcentaje global de la presencia de anemia se ha reducido, esta realidad se mantiene o se ha incrementado en otras regiones del Perú, especialmente la zona oriental del país.

Los efectos de la anemia, la desnutrición, el acceso sanitario y el acceso al agua son importantes factores que condicionan el desarrollo cognitivo de niños y niñas, provocando un efecto de retardo mental posterior.¹³ En nuestro estudio, encontramos que esta población es doblemente vulnerable ya que en la misma región coexisten la obesidad y la anemia.³⁸ Sin embargo, no hallamos una asociación del sobrepeso/obesidad con ADH. Es necesario con-

siderar que la prevención de la anemia, en mujeres jóvenes y futuras madres, madres, lactantes y niños es más importante y significativa que la detección y tratamiento de la misma, ya que no se ha comprobado que los efectos a mediano y largo plazo del suplemento de hierro o de macronutrientes,³⁹ prevengan las consecuencias en el neurodesarrollo causadas por la anemia.⁴⁰

Estudios que han abordado las funciones ejecutivas en la infancia, han encontrado que a pesar del tratamiento para la anemia, y de enseñanza escolar, aquellos niños de 10 años que sufrieron anemia en su infancia rinden peor en tareas ejecutivas, especialmente de control inhibitorio,⁴¹ así como en memoria de reconocimiento, y el circuito neural del mismo,⁴² el sistema visual y auditivo.⁴³ Existe una particular controversia sobre si el tratamiento para la anemia puede combatir o no las alteraciones de la función cognitiva, ya que se ha visto que en aquellos niños que han recibido tratamiento, a pesar de mejorar su performance en tareas aritméticas, no mejoran en tareas ejecutivas como tareas de dígitos y símbolos, spam de dígitos o diseño de bloques,⁴⁴ es decir los resultados no suelen ser del todo claros ni a favor de una mejora cognitiva a largo plazo.⁴⁵ Por el contrario, distintos estudios apuntan a que los efectos pueden ser duraderos en el cerebro, ya que afectan a etapas importantes del neurodesarrollo, evidenciado por ejemplo, en una peor conectividad cerebral.¹⁸

Consideramos que nuevos trabajos deben abordar conjuntamente, la detección temprana de la anemia, así como el seguimiento posterior tras un tratamiento efectivo, analizando el desarrollo de las funciones cognitivas en infantes, y en especial de las funciones ejecutivas para corroborar no solo la afectación de las funciones cognitivas, sino sobre todo el nivel de recuperación de las mismas. Por otro lado, consideramos de gran utilidad valorar otras medidas nutricionales y metabólicas (vitamina D, IGF-1, etc.). Dentro de las limitaciones de este trabajo podemos mencionar el número de la muestra, así como la ausencia de otras medidas nutricionales/metabólicas no consideradas. Finalmente, concluimos que los niveles de hemoglobina disminuidos generan graves consecuencias en el neurodesarrollo.

Referencias

1. Salud OMD La. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad [Internet]. Ginebra; 2011. Available from: http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglob%0Ain_es.pdf
2. Alcazar L. Impacto Económico de la Anemia en el Perú. Lima - Perú: GRADE, Acción contra el Hambre.; 2012. 86 p.
3. Hutton G. Global costs and benefits of reaching universal coverage of sanitation and drinking-water supply. 2015;1-12.

4. Larsen DA, Grisham T, Slawsky E, Narine L. An individual-level meta-analysis assessing the impact of community-level sanitation access on child stunting, anemia, and diarrhea: Evidence from DHS and MICS surveys. 2017;1–13.
5. Engle-stone R, Aaron GJ, Huang J, Wirth JP, Namaste SML, Williams AM, et al. Predictors of anemia in preschool children: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. 2017;106:402–15.
6. Llanos G, José M, Zamudio G, Los JLL De, García R-. Significance of anaemia in the different stages of life. *Enferm Glob*. 2016;43:407–18.
7. WHO. Guideline: Intermittent iron supplementation in preschool and school-age children. WHO, editor. Geneva; 2011. 1-32 p.
8. Urquidi C, Vera C, Trujillo N, Mejía H. Prevalencia de anemia en niños de 6 a 24 meses de edad de tres centros de salud de la ciudad de La Paz. *Rev Soc Bol Ped*. 2006;45(3):153–6.
9. Collazo C, Pardo M, Cornejo J, Campoverde D. Prevalencia de anemia en niños del proyecto EquiDar de la región de Azuay-Ecuador. *Rev Cubana Pediatr*. 2018;90(4):1–14.
10. Instituto Nacional de Estadística e Informática - INEI. Perú: Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2017 - Nacional y Regional (ENDES). Instituto. 2017. 398 p.
11. Swaminathan S, Edward BS, Kurpad A V. Micronutrient deficiency and cognitive and physical performance in Indian children. *Eur J Clin Nutr [Internet]*. Nature Publishing Group; 2013;67(5):467–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2013.14>
12. (SIEN) S de I del EN. Estado Nutricional en niños y gestantes de los Establecimientos de Salud del Ministerio de Salud. CENTRO NAC. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD MDSDP, editor. Lima - Perú; 2018. 50 p.
13. Mills E, Xian-ping D, Fudi W, Xu H. Mechanisms of brain iron transport: insight into neurodegeneration and CNS disorder. *Futur Med Chem*. 2010;2(1):51.
14. Connor JR, Menzies SL. Relationship of Iron to Oligodendrocytes and Myelination. 1996;93:83–93.
15. Todorich B, Pasquini JM, Garcia CI, Paez PM, Connor JR. Oligodendrocytes and Myelination: The Role of Iron. 2009;478(April 2008):467–78.
16. Dang TN, Robinson ÆSR. The Pivotal Role of Astrocytes in the Metabolism of Iron in the Brain The Pivotal Role of Astrocytes in the Metabolism of Iron in the Brain. 2007;(December).
17. Taylor EM, Crowe A, Morgan EH. Transferrin and Iron Uptake by the Brain: Effects of Altered Iron Status. *J Neurochem*. 1991;
18. Algarin C, Karunakaran KD, Reyes S, Morales C, State P, Hershey MS. Differences on Brain Connectivity in Adulthood Are Present in Subjects with Iron Deficiency Anemia in Infancy. 2017;9(March):1–10.
19. Jahhanshad N, Kohannmin O, Hibar DP, Stein J, McMahon, Katie et al, Toga AW, et al. Brain structure in healthy adults is related to serum transferrin and the H63D polymorphism in the HFE gene. *Proc Natl Acad Sci*. 2012;109(14):5162–3.
20. Lozoff B. Iron deficiency and child development. 2007;28(4):560–71.
21. Larson M. FOCUS A critical rationale for preventing anemia in preschool children, and especially in children under 2 years, is the improvement of short- and long-term cognitive development Iron and Cognitive Development: What is the Evidence? *Iron and Cognitive*. 2017;71(suppl 3):25–38.
22. Hokama T, Gushi Ken M, Nosoko N. Iron deficiency anaemia and child development. *Asia-Pacific J Public Heal*. 2005;
23. Akman M, Cebeci D, Okur V, Angin H, Abali O, Akman AC. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2004;
24. Zegarra-Valdivia JA. FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO: MODELOS CONCEPTUALES. *Rev Psicol Trujillo* 16(1). 2014;16(1):108–19.
25. Verdejo-garcía A, Bechara A, Bechara AVYA. Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Direct*. 2010;22:227–35.
26. Tirapu-Ustárrroz J, García-Molina a, Luna Lario P, Verdejo García a, Ríos Lago M. Funciones ejecutivas y regulación de la conducta. *Neuropsicol la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas*. 2012;89–120.
27. Valdivieso CU. Apreciaciones generales sobre las funciones ejecutivas y algunas consideraciones especiales sobre su desarrollo en la infancia. 2009;1–10.
28. Tirapu-Ustárrroz J, García-Molina a., Luna-Lario P, Roig-Rovira T, Pelegrín-Valero C. Modelos de funciones y control ejecutivo (II). *Rev Neurol*. 2008;46(12):742–50.
29. Levine DS. Neural Network Models of Human Executive Function and Decision Making [Internet]. *Executive Functions in Health and Disease*. Elsevier Inc.; 2017. 105-127 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-803676-1.00005-2>
30. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;
31. Fiske A, Holmboe K. Neural substrates of early executive function development. *Dev Rev*. 2019;52:42–62.
32. Kalbfleisch L. Neurodevelopment of the Executive Functions [Internet]. *Executive Functions in Health and Disease*. Elsevier Inc.; 2017. 143-168 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-803676-1.00007-6>
33. Montero I, León OG. A guide for naming research studies in Psychology. *Int J Clin Heal Psychol*. 2007;7(3):847–62.

34. Hernández-Sampieri, R., Fernández-Collado, C., Baptista L. Metodología de la Investigación. 2010. 1-613 p.
35. Castro J. Perfil Neuropsicológico de la Función Ejecutiva de los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 de 18 a 55 años con un tiempo de evolución de 5 a 10 años. Universidad Central del Ecuador; 2015.
36. Stuss DT, Levine B. Adult Clinical Neuropsychology: Lessons from Studies A DULT C LINICAL N EUROPSYCHOLOGY: Lessons from Studies of the Frontal Lobes. 2014; (February 2002).
37. Flores J, Ostrosky F, Lozano A. BANFE-2. Bateria Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales. México: Manual Moderno; 2014. 1-37 p.
38. Rodríguez-Zúñiga MJ. OBESIDAD, SOBREPESO Y ANEMIA EN NIÑOS DE UNA ZONA RURAL DE LIMA, PERÚ. Medicina (B Aires). 2015;75(6):379–83.
39. Warthon-Medina M, Qualter P, Zavaleta N, Dillon S, Lazarte F, Lowe NM. The long term impact of micronutrient supplementation during infancy on cognition and executive function performance in pre-school children. Nutrients. 2015;7(8):6606–27.
40. Wang B, Zhan S, Gong T, Lee L. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia (Review). 2013;(6).
41. Algarin, Cecilia, Nelson CA, Peirano P, Westerlund A, Reyes S, et al. Iron-deficiency anemia in infancy and poorer cognitive inhibitory control at age 10 years. Dev Med Child Neurol. 2013;55:453–8.
42. Congdon EL, Westerlund A, Algarin CR, Patricio D, Gregas M, Lozoff B, et al. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years. J Pediatr. 2012;160(6):1027–33.
43. Algarín C, Peirano P, Garrido M, Pizarro F. Iron Deficiency Anemia in Infancy : Long-Lasting Effects on Auditory and Visual System Functioning. 2003;53(2):217–23.
44. Bell M, Fiszdon J, Greig T, Wexler B, Bryson G. Neurocognitive enhancement therapy with work therapy in schizophrenia: 6-month follow-up of neuropsychological performance. J Rehabil Res Dev. 2007;44(5):761–70.
45. Hermoso M, V. V, Vollhart C, Arsic A, Roman-Viñas B, Iglesia-Altaba I, et al. The Effect of Iron on Cognitive Development and Function in Infants, Children and Adolescents: Ann Nutr Metab. 2011;59:154–65.

Conflicto de intereses: Los autores de este manuscrito declaran la no existencia de conflictos de interés.

Financiamiento: Investigación financiada con recursos propios.

Contribución de autores: JZV hace contribuciones sustanciales a la concepción y el diseño del estudio. BVV administró la batería neuropsicológica. JZV y BVV trabajan juntos en el análisis e interpretación de los datos. JZV escribió el manuscrito. JZV y BVV revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Agradecimientos: Agradecemos a los directores, padres y niños que colaboraron en este estudio. Así mismo, a la Dra. Roxana Castillo, directora del Instituto de Investigaciones Sociales y del Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Social de la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, quien nos proporcionó el material neuropsicológico BANFE para su aplicación en este estudio.

Factores Clínicos y Radiológicos Relacionados Con la Progresión de la Discapacidad en Esclerosis Múltiple

Clinical And Radiological Factors Related To The Progression Of Disability In Multiple Sclerosis

Anibal Arteaga-Noriega,¹ José Zapata-Berruecos,² John Fredy Castro-Álvarez,³ Dione Benjumea-Bedoya,⁴ Angela Segura-Cardona,⁵ Difariney González Gomez⁶

Resumen

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica desmielinizante del Sistema Nervioso Central, de causa desconocida, de pronóstico variable con tratamiento de alto costo. Puede incluir alteraciones sensoriales, motoras, cognitivas y comportamentales, además de fatiga, dolor, disfunción sexual y de esfínteres. Representa una causa común de discapacidad física grave en adultos jóvenes. Se han descrito diferentes factores que contribuyen a la progresión de la discapacidad, el objetivo de este trabajo fue describir factores clínicos y radiológicos, relacionados con la progresión de la discapacidad en los pacientes con EM. Se hizo una revisión narrativa en las bases de datos PubMed, Embase, Science Direct, Scopus, y Lilacs, sobre factores clínicos y radiológicos relacionados con la progresión de la discapacidad. Se encontraron 217 artículos, luego de eliminar duplicados y revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos, quedaron 20 artículos. Se encontró que algunos factores como los niveles de vitamina D, sintomatología general, atrofia cerebral, lesiones en materia gris, entre otros están relacionados con la progresión de la discapacidad en la EM. La resonancia magnética es la prueba más importante para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. La manera más adecuada de evaluar la progresión de la discapacidad incluye la evaluación clínica, la resonancia magnética, y otras ayudas diagnósticas.

Palabras claves: Biomarcadores, Pronóstico, Personas con Discapacidad, Esclerosis Múltiple, Imagen por Resonancia Magnética.

Summary

Multiple Sclerosis is a chronic demyelinating disease of the central nervous system, of unknown cause, of variable prognosis with high cost treatment. It may include sensory, motor, cognitive and behavioral alterations, as well as fatigue, pain, sexual and sphincter dysfunction, it represents a common cause of severe physical disability in young adults. Different factors that contribute to the progression of disability have been described. This work aims to describe clinical and radiological factors related to the progression of disability in patients with multiple sclerosis. A narrative review about clinical and radiological factors related to disability progression was made in PubMed, Embase, Science Direct, Scopus, and Lilacs data bases. We found 217 articles, after removing duplicates and systematic reviews, meta-analysis and clinical trials, 20 articles were left. Some factors such as vitamin D levels, general symptoms, brain atrophy, gray matter lesions, among others, are related to disability progression in multiple sclerosis. Magnetic resonance is the most important test for diagnosis and follow-up of the disease. The most appropriate way to assess the progression of disability includes clinical evaluation, magnetic resonance imaging, and other diagnostic tests.

Keywords: Biomarkers, Prognosis, Disabled Persons, Multiple Sclerosis, Magnetic Resonance Imaging

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

¹Magister en Salud Pública. Estudiante de doctorado. Universidad CES. Grupo de Investigación en Epidemiología y Bioestadística. Colombia.

²Neurólogo. Doctor en Ciencias Clínicas. Instituto Neurológico de Colombia. Grupo de Investigación en Epidemiología y Bioestadística. Colombia.

³Doctor en Biología. Corporación Universitaria Remington. Grupo de Investigación en Salud del Adulto Mayor. Colombia.

⁴MD. Doctora en Salud Pública. Corporación Universitaria Remington. Colombia. Grupo de Investigación en Salud Familiar y Comunitaria.

⁵Doctora en Epidemiología. Universidad CES. Grupo de Investigación en Epidemiología y Bioestadística. Colombia.

⁶Doctora en Educación. Universidad CES. Grupo de Investigación en Epidemiología y Bioestadística. Colombia. Universidad de Antioquia. Facultad Nacional de Salud Pública.

Correspondencia:

Anibal Arteaga-Noriega

Universidad CES

Medellín, Antioquia Colombia.

E-mail: arteaga.anibal@uces.edu.co

Teléfono: (57) 310 4 06 37 25.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central, de causa desconocida, con tratamiento de alto costo y pronóstico impredecible.^{1,2} Es incapacitante, de inicio temprano (20-30 años) que afecta de forma significativa la calidad de vida de los pacientes, con alteraciones físico-sociales y emocionales.^{3,4} Tiene etiología autoinmune, que causan las típicas lesiones desmielinizantes y el proceso neurodegenerativo progresivo y crónico.⁵ Los síntomas son diversos, afectando la visión, la coordinación y el equilibrio, dificultades para pensar y memorizar, diferentes alteraciones motoras y sensitivas asociadas al daño en la médula espinal y una amplia gama de alteraciones derivadas del daño cerebral.⁵

El curso de la enfermedad y la sintomatología son heterogéneos, por esta razón se han reconocido varios subtipos o formas clínicas de acuerdo a los patrones generales en los que se da la aparición de los signos y síntomas.⁵ La primera manifestación clínica es conocida como brote y se representa como la aparición de síntomas y signos de disfunción neurológica central de más de 24 horas de duración atribuibles a EM en ausencia de fiebre.⁶ El brote puede quedar como un síndrome clínico aislado o pasar a una forma remitente-recurrente, subtipo más común, que afecta a aproximadamente el 85% de los pacientes y se caracteriza por un brote, seguido de un período de remisión o recuperación clínica.^{3,7} Las recaídas coinciden con la inflamación focal del SNC y la pérdida de la mielina, las cuales se pueden determinar utilizando imágenes de resonancia magnética (RM).⁸

A medida que avanza la enfermedad, el tiempo de la remisión disminuye debido a la acumulación de las alteraciones cerebrales y la pérdida de las funciones neurológicas, y aproximadamente el 80% de los pacientes llegan a desarrollar la EM secundaria progresiva de 10 a 20 años después del diagnóstico.^{3,9} En la fase secundaria progresiva, las lesiones inflamatorias ya no son características, y el deterioro neurológico progresivo es acompañado de la atrofia del SNC; es decir, una disminución del volumen cerebral y el aumento de la pérdida axonal.^{6,10} El 10% de los pacientes tienen la forma clínica primaria progresiva, que cuenta con disminución progresiva de mielina desde la aparición, una ausencia de recaídas y la ausencia de efecto de los fármacos inmunomoduladores.^{3,7}

Independientemente del tipo de presentación, la mayoría de los pacientes terminarán con algún grado de discapacidad.^{6,8} Para el cálculo de la progresión de la discapacidad de EM, el método más empleado ha sido la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDDS) o escala de Kurtzke.¹¹ Según el puntaje obtenido con la escala se puede clasificar el estadio del paciente.¹²

Se han descrito algunas características que se relacionan con la progresión de la discapacidad,^{1,8} entre las

cuales se encuentran variables epidemiológicas, clínicas y radiológicas.¹³ En la literatura se han descrito algunos factores de buen y mal pronóstico para la progresión de la discapacidad.^{3,14-16} Algunos estudios han usado modelos de simulación que ayudan a una aproximación a las realidades de los pacientes.¹⁷

Esta revisión pretende describir los factores clínicos y radiológicos, relacionados con la progresión de la discapacidad en los pacientes con esclerosis múltiple según la literatura.

Metodología

Se realizó una revisión narrativa de la literatura, en las bases de datos PubMed, Embase, Science Direct, Scopus, y Lilacs. Se incluyeron artículos publicados hasta septiembre de 2018, en inglés, español y portugués de cualquier país. En la búsqueda se incluyeron artículos sobre factores clínicos y radiológicos relacionados con la progresión de la discapacidad.

Para los artículos en inglés, se utilizaron las palabras clave seleccionadas en los Medical Subject Headings (MeSH) y, para aquellas en español, se utilizaron los mismos términos MeSH registrados en los descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). Los términos establecidos mediante operadores booleanos en los MeSH para la búsqueda fueron: multiple sclerosis AND Magnetic Resonance Imaging AND epidemiological studies; también se incluyeron los términos generales progression of disability AND clinical predictors. Posteriormente la búsqueda fue adaptada a las otras bases de datos que se mencionaron anteriormente. Se determinó la elegibilidad leyendo en primera instancia los títulos y resúmenes, y después de una preselección se leyeron en toda su extensión cada uno de los artículos.

Criterios de selección

Criterios de inclusión: estudios con diseños epidemiológicos, que investigaran factores clínicos y radiológicos relacionados con la progresión de la discapacidad en EM, cuyos participantes tuvieran edad ≥ 18 años.

Criterios de exclusión: revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos.

Adicionalmente, para reducir los sesgos de publicación, se revisó la bibliografía de los artículos seleccionados, con la finalidad de incluir estudios que no hubiesen sido encontrados en la búsqueda inicial.

Evaluación de la calidad de los estudios

Para determinar la calidad de los estudios se utilizó la guía STROBE (Tabla 1) para la comprobación de los ítems a incluir en las publicaciones de los estudios observacionales. Para cada uno de los artículos se diseñó un puntaje por ítem (en caso de no aplicar no puntuaba), en el caso

Tabla 1. Aplicación de guía STROBE a los estudios incluidos en la revisión narrativa sobre factores clínicos y radiológicos relacionados con la progresión de la discapacidad en esclerosis múltiple.

Referencia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Total	%
Rocca	1	0.5	0	1	1	0	0.5	0.5	0	0	0.5	1	1	1	1	1	0.5	0.5	1	0.5	0.5	0	13	59
Maarouf	1	1	1	1	1	1	0.5	0.5	0	0	0.7	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	16.7	76
Giffroy	1	1	1	0	0.5	0.3	0.5	0.3	0	0	0.5	0.5	1	1	1	1	0	0.5	0	0.5	1	0	13.6	61.8
Lukas,	1	1	0	0.5	0.5	0.3	0.5	0.5	0	0	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0	1	1	0	12.3	56
Llufriu	1	1	1	1	1	0.5	1	0.5	0	0	0.5	1	1	0.5	1	1	1	1	0	1	1	0	16	72.7
Filippi	1	1	1	0.5	1	0.5	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0.5	17.5	79.5
Lavorgna	1	1	1	1	1	0.5	1	0.5	0	0	1	1	0.8	1	1	1	0.5	1	0	1	1	0	16.6	75
Calabrese	1	1	0	0.5	1	1	0.5	0.5	0	0	0.8	0.5	0.3	1	1	1	0	1	0	0.5	0.5	0.5	12.6	57
Tur	1	1	1	0.5	0.5	0	0.5	0.5	0	0	0.5	0	0.3	0.5	0.5	0.5	0	1	0	0.5	1	1	10.8	49
Assunta	0.5	0.5	0	0.3	0.5	0.5	0.5	0.5	0	0	0.5	0.5	0	0.5	1	1	0	1	0	0.5	1	0	9.3	42
Yaldizli,	1	1	1	1	0.5	1	0.5	0.5	0	0	0.5	1	0.8	1	1	1	0	1	0	0.8	1	0	13.6	61.8
Fisher	1	1	1	1	1	0.5	0.8	1	0	0	0.5	1	0.5	1	0	1	0	1	1	0.5	1	0.3	15.1	68
Agosta	1	1	0	0.5	0.8	0.8	0.5	0.5	0	0	0.5	0	0.5	0.5	1	0.8	0	1	0	0.5	1	0	10.9	48
Rovaris	1	1	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0	0	0.5	0	0.6	0.5	1	0.5	0	1	0	0.8	0.8	0	9.2	41
Sastre	0.3	0.5	0	0.3	0.3	0.5	0.3	0.5	0	0	0.5	0.3	0.5	0.4	0.4	0.5	0.5	0.4	0.5	0.5	0.5	0	7.7	35
Sastre	0.6	0.8	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0	0	0.8	0.5	0.8	0.5	1	1	0.5	1	0.5	0.8	0.8	0	12.6	57
Rovaris	1	1	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0	0	0.5	0	0.6	0.8	1	0.8	0	1	0	0.8	0.8	0	11	50
Runmarker	1	1	0	0.5	0.3	0.5	0.5	1	0	0	1	0.5	0.5	1	0.5	1	1	0.5	0.5	0.8	0.6	0	12.2	55
Oliveira	1	1	1	1	1	0.5	0.5	0.5	0	0	0.5	1	0.5	0.5	0.5	1	0.5	1	0.5	1	1	0	14.5	66
Zhang	1	1	1	1	1	0.6	0.5	0.5	0	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1	0.5	1	1	1	1	0	14.6	66

de que alguno de los ítems tuviera varias calificaciones, se evaluaron de forma independiente, dándole el mismo valor a cada uno, y posteriormente se promediaron. Todos los datos que fueron relevantes de la búsqueda fueron almacenados en una tabla (Tabla 2), recogiendo las siguientes variables: autores y año de publicación, país, tipo de estudio, seguimiento, análisis estadístico, principales hallazgos.

Resultados

Hallazgos generales

En la búsqueda inicial se encontraron 217 artículos, después de eliminar los registros duplicados, se obtuvo

un total de 137 referencias. Durante la primera extracción de datos, se revisó el título y resumen de cada artículo, descartando los que no cumplían los criterios de inclusión (Ver Figura 1). En total quedaron 20 artículos, al evaluar la calidad de los artículos aceptados para la revisión mediante el cuestionario STROBE,¹⁸ las puntuaciones oscilaron entre 7,7 y 17,5, con media de 12,99 (Ver Tabla 2).

La mayoría de estudios fueron de seguimiento a una cohorte (n=9, 45%),¹⁹⁻²⁶ seguidos por los estudios de cohortes (n=8, 40%),²⁷⁻³⁴ estudios de casos y controles (n=2, 10%) (20,35) y por último un estudio descriptivo.³⁶

Tabla 2. Resumen de búsqueda en la revisión narrativa sobre factores clínicos y radiológicos relacionados con la progresión de la discapacidad en esclerosis múltiple.

Autor, Año	País	Tipo de estudio	Población	Seguimiento	Análisis estadístico	Principales hallazgos
Rocca, Sormari, Rovaris, caputo y otros. 2017	Italia	Seguimiento a una Cohorte	54 PP 27 H-27 M. Edad media-: = 51.3 Años. EDSS: Media 6.0 línea de base y 7.5 (a los 15 años)	15 años Scanner de 1.5	Regresión lineal.	Nuevas lesiones hipointensas T1 de 15 meses y porcentaje de volumen de cerebro predice cambios de discapacidad a 15 años.
Maarouf, Audoin, Pario y otros. 2016	Francia	Cohorte	89 pacientes. 57 M- 32 H 58 pacientes con EMRR duración < 10 años y 31 controles saludables emparejados EDSS Media 1.0	5 años Scanner de 3	Regresión-Anova	La acumulación de sodio en la materia gris está mejor asociada con el deterioro cognitivo que la atrofia y la acumulación total de sodio en pacientes con deterioro cognitivo.
Giffroy, Maes, Maquet, y otros. 2016	Bélgica	Análisis retrospectivo	100 pacientes 90 RR 9 SP 1PP 39 años de media EDSS Media 3.0	6.3 años Potenciales evocados visual, somatosensorial y motor	Regresión-Anova	Potenciales evocados es adecuados como biomarcador de la EM En el curso de la enfermedad dada las altas correlaciones observadas con EDSS en cualquier momento.
Lukas, Knol, Sombekke, y otros. 2014	Holanda, Suiza	Seguimiento a una Cohorte	352 pacientes 256 RR (H: 64, M:192) 73 PP (H: 33, M:40) 23 PP (H: 4, M:9) 44 años de media EDSS Media 5 en los que progresaron	2 años Scanner de 1.5	Regresión lineal	El cambio en el volumen cerebral y el porcentaje de sección transversal del cordón cervical fueron predictores significativos de la progresión en la RM. La atrofia cerebral ocurrió en todos los tipos de EM, en donde la progresión aumento después de los 24 meses.
Llufiu, Kornak, Ratiney, y otros. 2014	USA	Caso control	59 pacientes con EM (M:42-H: 17) 43 individuos sanos (M:27-H: 16) 42.4 años de media EDSS Media 2 con EM	3.5 años Scanner de 3	modelos de efectos longitudinales	La N-acetilaspártato basal en la sustancia blanca de apariencia normal tiene Poder predictivo consistente sobre la atrofia cerebral y la evolución de la discapacidad neurológica. La presencia combinada de astrogliosis y daño axonal en la sustancia blanca tiene importancia en la gravedad de la enfermedad
Filippi, Preziosa, Copetti. y otros. 2013	Italy	Cohorte	73 pacientes 20 síndrome clínico aislado 34 RR- 19 SP. (M: 49H: 24) EDSS Media 5 con EM	13 años Scanner de 1.5	Regresión lineal	el daño en la materia gris es uno de los factores clave asociados con la acumulación de discapacidad a largo plazo y deterioro cognitivo en la EM
Lavorgna, Bonavita, Ippolito y otros. 2014	Italy	Seguimiento a una Cohorte	241 pacientes 45 años de media Tiempo promedio para llegar a EDSS de 4 fue de 60 meses	9 años	Regresión logística multi variable	El volumen de materia gris de línea de base y el valor de EDSS son los mejores predictores a largo plazo de la progresión de la enfermedad en EMRR.
Calabrese Favaretto Poretto. y otros. 2012	Italy	Seguimiento a una cohorte	312 (157 RR 35 pediátricos, 45 benignos, 44 PP y 31 SP)	5 años Scanner de 1.5	Regresión lineal	El grado de daño cortical en la línea de base está asociado con la tasa de progresión cognitiva Así, el análisis de la patología cortical, puede ayudar en la identificación temprana de pacientes con peor pronóstico.
Tur, Khaleeli, Ciccarelli, y otros. 2015	Reino unido	Cohorte	47 pacientes Edad media 45 Media de escalade discapacidad 4.5	5 años Scanner de 1.5	Regresión lineal	El daño de la materia blanca y la participación de materia gris es útil en predecir la progresión.
Assunta, Mesaros Pagani y otros. 2010	Italia	Cohorte	73 paciente con 13 de control (M: 51H:22)	8 años Scanner de 1.5	Regresión logística	La atrofia talámica se correlaciona con la acumulación a largo plazo de discapacidad en pacientes con EM.
Yaldizli, Ramin, Achim y otros. 2010	Suiza	Cohorte	169 (M: 126H:43) Media de escala de discapacidad 2.97	7 Años Scanner de 1.5	Análisis de regresión lineal.	El índice del cuerpo caloso se relaciona con discapacidad a largo plazo, debe combinarse con mediciones lineales de materia gris.

Tabla 2 (continuación). Resumen de búsqueda en la revisión narrativa sobre factores clínicos y radiológicos relacionados con la progresión de la discapacidad en esclerosis múltiple.

Autor, Año	País	Tipo de estudio	Población	Seguimiento	Análisis estadístico	Principales hallazgos
Fisher, Chi Lee Nakamura y otros 2008.	USA	Cohorte	87 17 sujetos sanos de control, 7 pacientes con síndromes clínicamente aislados, 36 RR, y 27 pacientes con EM progresiva secundaria (SPMS) Media de escala de discapacidad 3.42	4 años Scanner de 1.5	Regresión logística múltiple	El daño tisular de la materia gris domina el proceso patológico a medida que avanza la EM, y subyace en el aspecto neurológico. Los correlatos de imagen de la atrofia de la materia gris indican que los mecanismos difieren en RRMS y SPMS. Estos hallazgos demostrar la relevancia clínica de la atrofia de la materia gris en la EM, y subrayar la necesidad de comprender sus causas.
Agosta, Rovaris, Pagani y otros 2006.	Italia	Seguimiento a una Cohorte	73 pacientes Edad media 43.9 EDSS basal fue > 6.0	8 años Scanner de 1.5	Modelo de regresión logística	Se sugiere que el daño sustancia gris, es uno de los factores clave asociados con la acumulación de discapacidad.
Rovaris, Judica, Gallo, y otros 2006.	Italia	Seguimiento a una Cohorte	54 pacientes (M: 27 H:27) EDSS basal fue 5.5	8 años Scanner de 1.5	Modelo de regresión logística	La Materia gris media fue predictor independiente del deterioro clínico posterior.
Sastre, Ingle, y otros 2005.	USA	Seguimiento a una Cohorte	145 pacientes	5 años	Regresión logística	El mayor incremento en la carga de lesión T1 está asociado con mayores probabilidades de empeoramiento.
Sastre, Ingle y otros 2005.	Inglaterra	Seguimiento a una Cohorte	31 (M: 18 H:13) Edad media 46 EDSS basal fue 4.5	5 años Scanner de 1.5	Modelo de regresión	Se pueden detectar cambios en el volumen gris pero no en la materia blanca en pacientes con EMPP clínicamente en periodos de tiempo tan breve como 1 año. el número de lesiones que aumentan en la línea de base predice el desarrollo de atrofia de la sustancia blanca
Rovaris, Agosta, Sormani y otros 2006.	Italia	Cohortes	73 se incluyeron pacientes de RR, PP, SCA y 16 personas sanas. (M: 51 H:22) La media de la EDSS fue de: 3 en RR, 6 en SP	Mediana de seguimiento de 4.5 años. Scanner de 1.5	Regresión logística	Lesión media relacionar cerebral después de un año y línea de base T2-hiperintensa volumen de la lesión como predictores independientes de la acumulación de discapacidad.
Runmarker Andersen y otros 1993	Suecia	Seguimiento a una cohorte	308 pacientes (M: 186 H:122)	14 años Tiempo medio para discapacidad de 6 fue de 6 años.		Edad al inicio, pacientes más jóvenes con mejor pronóstico; número de neuroanatómicos afectados, regiones, el inicio monorregional es significativamente mejor que polirregional tipo de fibras nerviosas afectadas al inicio, síntomas de fibras aferentes siendo significativamente mejor que los síntomas de fibras eferentes o síntomas mixtos. Las mujeres tienen mejor pronóstico
Oliveira, Simão y otros 2017	Brasil	Cohorte	137 pacientes (M: 152 H:66) Promedio de edad 35.67 218 controles sanos. (M: 46 H:91) Promedio de edad 42.68	EDSS sin deficiencia 291 EDSS sin deficiencia 4.41	Regresión logística binaria,	Los niveles más bajos de 25 (OH) D se asociaron con un EDSS más altos de forma independiente de variables tales como edad, sexo, índice de masa corporal, etnia, terapia de EM y formas clínicas de EM, 25 (OH) D puede contribuir con un 11.5% de aumento en EDSS.
Zhang Liu, Han 2016	China	Caso control	141 pacientes con EM definitiva en base a Los criterios de McDonald y 282 controles emparejados por edad y sexo. Edad media 46 EDSS, median (IQR) 3.3	1 año	Análisis de regresión logística condicional. y el análisis de regresión logística binaria	Los niveles bajos de 25 (OH) D en suero se asociaron con una mayor actividad y progresión en pacientes Con EM.

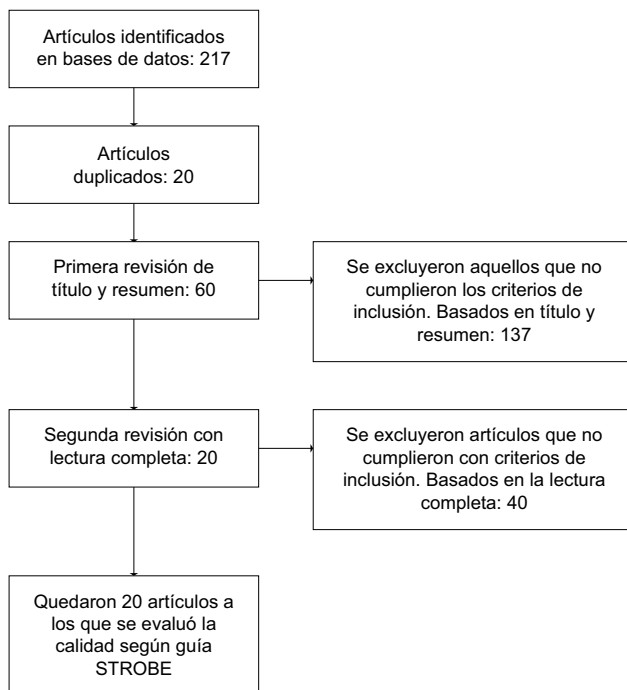


Figura 1. Resumen de búsqueda.

En cuanto a la fecha de la publicación el artículo más antiguo fue de 1993 y los más recientes del 2017, los años de mayor publicación fueron 2006, 2014 y 2016 con 3 artículos cada año, seguidos por 2005, 2010 y 2017 con 2 artículos cada año. En cuanto al idioma la totalidad de los artículos estaban escritos en inglés.

Respecto al país de origen de las investigaciones se encontró una distribución muy variada, el país en el cual se encontraron más estudios fue Italia (n=8, 40%), seguido por Estados Unidos (n=3, 15%), Inglaterra (n=2, 10%), y el resto de trabajos fueron de Francia, Bélgica, Suiza, Suecia, Brasil, China con una investigación por cada uno.

En cuanto a participantes el estudio en donde hubo menor cantidad de participantes fue de 31 y el máximo fue de 352, el total de participantes en los estudios fue de 2618, en donde la distribución por sexo fue de 997 mujeres y 504 hombre, en 8 (40%) estudios no presentaron datos de diferenciación por sexo, según los diferentes tipos de EM 631 padecieron remitente recurrente, 165 primaria progresiva y 27 con síndrome clínico aislado. La edad media de los participantes en los estudios fue de 40,3 años. El promedio de periodo de seguimiento fue de 6,75 años, con un rango de 1 - 15 años. La media de la escala EDSS fue de 3,97. El análisis estadístico que más se presentó fue la regresión lineal (n= 15, 75%).

Factores Relacionados Con la Progresión de la Discapacidad

Resonancia magnética y pronóstico de la progresión de la discapacidad

Los informes de datos de RM al inicio del estudio y 15 meses después muestran aumentos significativos de volumen de líquido en T2 y T1. Modelos clínicos mostraron que la EDSS y su cambio durante el seguimiento a largo plazo predijeron el cambio de EDSS a los 15 años mejor que los factores clínicos.¹⁹

Los resultados del estudio de pacientes con EM demuestran la importancia de la RM para detectar patologías en la médula espinal y determinar la progresión.²⁰ La RM es un marcador sustituto potencial,²⁴ siendo más efectiva para mostrar los cambios relacionados con la EM en las primeras fases de la enfermedad (EDSS ≤4), y su efectividad disminuye en etapas tardías progresivas.³³

Atrofia de la materia gris y deterioro cognitivo en EM

Estudios recientes han demostrado que la acumulación de sodio en la patogénesis de la muerte neuronal en la EM cumple un papel clave, este aumento de sodio se traduce en disfunción temprana de energía neuronal.²⁷ La atrofia de la materia gris tiene un papel importante en el pronóstico de la discapacidad física a los 13 años del inicio de la enfermedad.²⁸

Los hallazgos obtenidos sugieren que la fracción de materia gris es el mejor predictor paraclínico sobre discapacidad. Tener recaídas, mayor edad de inicio de la incapacidad, el sexo masculino, y el corto intervalo entre la primera y la segunda recaída, son predictores desfavorables para la evolución de la enfermedad.²¹ La atrofia cerebral basada en medir el índice de cuerpo calloso es un marcador importante sobre el curso de la enfermedad, y se correlaciona con discapacidad a largo plazo.³¹

La EM afecta la materia gris igual que la blanca, los hallazgos característicos en la materia gris incluyen regiones focales de desmielinización. Las lesiones focales son difíciles de detectar usando técnica de imagen convencional, pero se puede medir con plena confianza con RM, la atrofia de la materia gris aumenta con la etapa de la enfermedad.³²

El comportamiento heterogéneo y variable de la EM hace que algunos estudios mencionen que la la materia gris media fue predictor independiente del deterioro clínico posterior.²⁸ Tal vez uno de los aspectos importantes que se debe rescatar es el gradiente geográfico (prevalencia de la enfermedad mayor en los sitios más alejados de la línea del Ecuador) que tiene esta, por lo cual podría ser un factor que influya en el comportamiento que tiene la EM en diferentes escenarios.³⁵

Potenciales evocados y EM

Sirven para confirmar recaídas poco claras en aquellos pacientes con síntomas vagos, están diseñados para facilitar conducciones nerviosas centrales, es muy útil en aquellos pacientes con síndromes clínicos aislados.³⁶ Estudios indican que pueden ser una gran ayuda en las primeras fases de la enfermedad.³³

Lesiones de materia blanca y EM

Pacientes con alta carga de lesión cortical a la línea de base muestran una evolución tórpida y una progresión significativa de atrofia a los 5 años, con disfunción cognitiva frecuente.²² La N-acetilaspártato basal en la sustancia blanca de apariencia normal tiene poder predictivo consistente sobre la atrofia cerebral, la presencia combinada de astrogliosis y daño axonal en la sustancia blanca tiene importancia en la progresión, los resultados de la RM deben ser llevados objetivamente a la valoración clínica.³⁷

En la EMPP se ha destacado el daño de la materia blanca con la participación de materia gris.²⁹ La atrofia talámica se correlaciona con la acumulación a largo plazo de discapacidad en pacientes con lesiones de materia blanca.³⁰ Desde la temporalidad se ha descrito que los principales cambios en EMPP se pueden detectar en periodos cortos (un año), pero estos cambios generalmente se detectan de manera precoz en el volumen de la sustancia gris, el número de lesiones que aumentan en la línea de base predice el desarrollo de atrofia de la sustancia blanca.²⁵

Niveles de vitamina D y EM

Los niveles más bajos de 25 (OH) vitamina D se han asociado con puntajes en la EDSS más altos de forma independiente de variables tales como edad, sexo, índice de masa corporal, etnia, terapia para EM, y formas clínicas de EM, una disminución de 25 (OH) vitamina D puede contribuir con un 11,5% de aumento en el puntaje en la EDSS.³⁴ Los niveles de vitamina D, se han asociado con el diagnóstico de EM.³⁵

Síntomas generales y pronóstico

Entre los aspectos que se han mencionado se encuentran edad al inicio (pacientes más jóvenes con mejor pronóstico); número de sitios neuroanatómicos afectados, el inicio monorregional es significativamente mejor que el polirregional, y tipo de fibras nerviosas afectadas al inicio. El sexo femenino pese a ser el más prevalente tiene mejor pronóstico que el sexo masculino, el inicio cerebeloso o sintomatología esfinteriana, brotes con sintomatología prolongada o alto número de brotes especialmente en los primeros 5 años son indicadores de mal pronóstico.³⁸ El tipo de EM también es un factor que puede predecir la discapacidad, ya que el inicio de la patología con EMPP puede llevar a tener un valor más alto en la EDSS.³⁴

Discusión

La combinación entre los trastornos que afectan el sistema inmune, factores geográficos y genética individual podría influir en la forma en cómo se desarrolla la EM y en la forma en cómo se responde al tratamiento.³⁸ Los brotes y la progresión de la discapacidad son dos eventos que pueden estar relacionados,³⁹ ya que los primeros pueden llevar a consecuencias en la segunda.⁴⁰

Los estudios de simulación han indicado factores de mal pronóstico para la progresión de la discapacidad, entre ellos se encuentran una mayor edad (más de 40 años),⁴¹ no debutar la enfermedad con neuritis óptica y EMPP.^{38,42-45} El grado de recuperación después de la primera recaída, el tiempo para una segunda recaída y el número de exacerbaciones durante los primeros 5 años después del diagnóstico,^{44,46,47} son características que se han relacionado como fuertes predictores del grado de discapacidad, pero solo cuando la EDSS alcanza una puntuación de 4, ya que después de ese tiempo pierde su valor predictivo.⁴⁸⁻⁵⁰

El estudio de los factores pronósticos de la EM es un tema variable. Sin embargo, lo primero que se debe mencionar es el origen de la patología, ya que la teoría geográfica sigue siendo muy probable, de los más aceptados son los niveles de vitamina D, ya que esta depende en gran medida de la exposición al sol.⁴⁹ Además, se ha relacionado en gran medida con el déficit que ocasiona la enfermedad.

Una de las principales ayudas es la RM, la cual muestra anomalías focales o confluentes en la materia blanca en más del 95% de los pacientes.⁷ Las lesiones cerebrales características captadas por RM pueden aparecer en personas sin síntomas clínicos de la enfermedad, y muchas personas mayores de 50 años tienen lesiones cerebrales de sustancia blanca no específicas.¹⁷ Con el desarrollo de la RM ha mejorado el diagnóstico y la identificación de lesiones en la progresión de la discapacidad.¹⁸ La combinación entre biomarcadores y el estudio de RM ayuda a evaluar el componente neurodegenerativo y la captación de la atrofia cerebral demostrando ser el indicador con mejor predicción en la práctica clínica diaria.³⁷

Investigaciones que existen en las bases de datos, utilizan métodos de regresión multivariantes, regresión de Cox que toman variables dependientes del tiempo a un evento específico que puede ser el valor de una escala de discapacidad.¹⁶ Otro de los métodos de estadísticos usando simulación, los cuales simulan las probabilidades que tienen los pacientes de pasar por varios estados; estos estados son definidos de acuerdo con las diferentes formas de la enfermedad: recaída pura (sin secuelas), recaída con secuelas, progresión, muerte y pérdida.⁵¹

En cuanto a la metodología usada por los estudios, se encuentra que gran parte de la población de interés para su desarrollo fue en promedio de 40,3 años de edad, esto se correlaciona con las estadísticas mundiales que indican que la enfermedad afecta a gran parte de los adultos jóvenes, el otro dato a destacar que se relaciona con las estadísticas es que el número de mujeres es mayor que el de hombres.

Actualmente, no hay un medio o prueba que pueda diagnosticar con exactitud la enfermedad, ni mucho menos la progresión de la discapacidad, pero la combinación de biomarcadores, clínica y RM puede ser la herramienta más útil para tener una mejor posibilidad de abordaje.⁴⁴

Conclusión

La epidemiología puede ayudar a relacionar todos los factores clínicos y radiológicos para llegar a un mejor manejo de la enfermedad, otra herramienta importante para apoyarse es la estadística ya que mediante la simulación inicialmente se puede conseguir una aproximación de los elementos que se necesitan al momento de atender a la población con EM.

La RM es la manera más adecuada de diagnóstico, seguimiento y evaluación de la progresión de la discapacidad, pero no sólo las valoraciones que se hagan por este método son las que definen la evolución de la enfermedad. Las comparaciones entre exámenes de laboratorio y valoración clínica son la manera más adecuada de valorar a los pacientes, el seguimiento con estos tres parámetros debe ser evaluado de manera constante para así obtener mejores resultados.

Referencias

1. Ascherio A, Munger KL, Lünemann JD. The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 5 de noviembre de 2012;8(11):602-12.
2. Arcos-Burgos M, Palacio G, Sánchez JL, Londoño AC, Uribe CS, Jiménez M, et al. Multiple sclerosis: association to HLA DQalpha in a tropical population. *Exp Clin Immunogenet*. 1999;16(3):131-8.
3. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F, LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol*. 2008;15(9):916-21.
4. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D, University of British Columbia MS Clinic Neurologists. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*. 8 de octubre de 2002;59(7):1006-10.
5. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. junio de 2000;47(6):707-17.
6. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. mayo de 2009;132(5):1175-89.
7. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 15 de julio de 2014;83(3):278-86.
8. Kearney H, Altmann DR, Samson RS, Yiannakas MC, Wheeler-Kingshott CAM, Ciccarelli O, et al. Cervical cord lesion load is associated with disability independently from atrophy in MS. *Neurology*. 27 de enero de 2015;84(4):367-73.
9. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN- β in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(9):504-12.
10. Compston A, Lassmann H, McDonald I. Chapter 1 - The story of multiple sclerosis. En: *McAlpine's Multiple Sclerosis (Fourth Edition)*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2006. p. 3-68.
11. Waldner H, Collins M, Kuchroo VK. Activation of antigen-presenting cells by microbial products breaks self tolerance and induces autoimmune disease. *J Clin Invest*. 2004;113(7):990-7.
12. Villa A, Kölliker RA. Immunopatogenia de la EM. *Acta Neurol Colomb*. 2011;9:1-12.
13. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):545-58.
14. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain J Neurol*. febrero de 1993;116 (Pt 1):117-34.
15. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain J Neurol*. marzo de 2006;129(Pt 3):606-16.
16. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and Progression of Disability in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 16 de noviembre de 2000;343:1430-8.
17. Alioum A, Commenges D. MKVPCI: a computer program for Markov models with piecewise constant intensities and covariates. *Comput Methods Programs Biomed*. febrero de 2001;64(2):109-19.
18. Von Elm E. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit*. 2008;22(2):144-50.
19. Rocca MA, Sormani MP, Rovaris M, Caputo D, Ghezzi A, Montanari E, et al. Long-term disability progression in primary progressive multiple sclerosis: a 15-year study. *Brain J Neurol*. 1 de noviembre de 2017;140(11):2814-9.

20. Lukas C, Knol DL, Sombekke MH, Bellenberg B, Hahn HK, Popescu V, et al. Cervical spinal cord volume loss is related to clinical disability progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. abril de 2015;86(4):410-8.
21. Lavorgna L, Bonavita S, Ippolito D, Lanzillo R, Salemi G, Patti F, et al. Clinical and magnetic resonance imaging predictors of disease progression in multiple sclerosis: a nine-year follow-up study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. febrero de 2014;20(2):220-6.
22. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, Alessio S, Bernardi V, Romualdi C, et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. octubre de 2012;135(Pt 10):2952-61.
23. Rovaris M, Judica E, Gallo A, Benedetti B, Sormani MP, Caputo D, et al. Grey matter damage predicts the evolution of primary progressive multiple sclerosis at 5 years. *Brain J Neurol*. octubre de 2006;129(Pt 10):2628-34.
24. Sastre-Garriga J, Ingle GT, Rovaris M, Téllez N, Jasperse B, Altmann DR, et al. Long-term clinical outcome of primary progressive MS: predictive value of clinical and MRI data. *Neurology*. 23 de agosto de 2005;65(4):633-5.
25. Sastre-Garriga J, Ingle GT, Chard DT, Cercignani M, Ramió-Torrentà L, Miller DH, et al. Grey and white matter volume changes in early primary progressive multiple sclerosis: a longitudinal study. *Brain J Neurol*. junio de 2005;128(Pt 6):1454-60.
26. Agosta F. Magnetization transfer MRI metrics predict the accumulation of disability 8 years later in patients with multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*. 2006;129:2620-2627.
27. Maarouf A, Audoin B, Pariollaud F, Gherib S, Rico A, Soulier E, et al. Increased total sodium concentration in gray matter better explains cognition than atrophy in MS. *Neurology*. 17 de enero de 2017;88(3):289-95.
28. Filippi M, Preziosa P, Copetti M, Riccitelli G, Horsfield MA, Martinelli V, et al. Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS. *Neurology*. 12 de noviembre de 2013;81(20):1759-67.
29. Tur C, Khaleeli Z, Ciccarelli O, Altmann DR, Cercignani M, Miller DH, et al. Complementary roles of grey matter MTR and T2 lesions in predicting progression in early PPMS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. abril de 2011;82(4):423-8.
30. Rocca MA, Mesaros S, Pagani E, Sormani MP, Comi G, Filippi M. Thalamic damage and long-term progression of disability in multiple sclerosis. *Radiology*. noviembre de 2010;257(2):463-9.
31. Yaldizli O, Atefy R, Gass A, Sturm D, Glassl S, Tettenborn B, et al. Corpus callosum index and long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol*. agosto de 2010;257(8):1256-64.
32. Fisher E, Lee J-C, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol*. septiembre de 2008;64(3):255-65.
33. Rovaris M, Agosta F, Sormani MP, Inglese M, Martinelli V, Comi G, et al. Conventional and magnetization transfer MRI predictors of clinical multiple sclerosis evolution: a medium-term follow-up study. *Brain J Neurol*. octubre de 2003;126(Pt 10):2323-32.
34. Oliveira SR, Simão ANC, Alfieri DF, Flauzino T, Kallaur AP, Mezzaroba L, et al. Vitamin D deficiency is associated with disability and disease progression in multiple sclerosis patients independently of oxidative and nitrosative stress. *J Neurol Sci*. 15 de octubre de 2017;381:213-9.
35. Zhang Y, Liu G, Han X, Dong H, Geng J. The association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with multiple sclerosis severity and progression in a case-control study from China. *J Neuroimmunol*. 15 de agosto de 2016;297:127-31.
36. Giffroy X, Maes N, Albert A, Maquet P, Crielaard J-M, Dive D. Multimodal evoked potentials for functional quantification and prognosis in multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 1 de junio de 2016;16.
37. Llufriu S, Kornak J, Ratiney H, Oh J, Brenneman D, Cree BA, et al. Magnetic resonance spectroscopy markers of disease progression in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 1 de julio de 2014;71(7):840-7.
38. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain J Neurol*. febrero de 1993;116 (Pt 1):117-34.
39. Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain J Neurol*. junio de 1980;103(2):281-300.
40. Pérez-Cerdá F, Sánchez-Gómez MV, Matute C. The link of inflammation and neurodegeneration in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Demyelinating Disord*. 7 de julio de 2016;1(1):9.
41. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. abril de 1988;45(4):435-7.
42. Trojano M, Avolio C, Manzari C, Calò A, De Robertis F, Serio G, et al. Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. marzo de 1995;58(3):300-6.

43. Riise T, Grønning M, Fernández O, Lauer K, Midgard R, Minderhoud JM, et al. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol Scand.* marzo de 1992;85(3):212-8.
44. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain J Neurol.* diciembre de 1989;112 (Pt 6):1419-28.
45. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and Progression of Disability in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 16 de noviembre de 2000;343(20):1430-8.
46. Phadke JG. Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain J Neurol.* diciembre de 1990;113 (Pt 6):1597-628.
47. Phadke JG. Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in north east Scotland. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1987;50(5).
48. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain J Neurol.* febrero de 1989;112 (Pt 1):133-46.
49. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* 1999;122 (Pt 4):625-39.
50. Douglas M. The benign form of multiple sclerosis. A study based on 241 cases seen within three years of onset and followed up until the tenth year or more of the disease. *Brain: A Journal of Neurology.* 1961;84(2).
51. Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak.* 1983;3(4):419-58..

Multiple Sclerosis: A Review Of The Clinical Practice Guidelines

Esclerosis Múltiple: Una Revisión de Las Guías de Práctica Clínica

Komal Abdul Rahim¹, Dione Benjumea-Bedoya², Anibal Arteaga-Noriega³

Abstract

Neurological disorders are considered as one of the serious issues worldwide. While, many of the disorders have cure, there are still neurological diseases that lacks of curative treatment. Multiple sclerosis is one of them. It doesn't have any cure, and therefore the prognosis of the disease is not so good. For this reason, the attention of the healthcare providers is mostly on the clinical management of the patients suffering from multiple sclerosis. The available literature for the clinical guidelines is into various dimensions, with a central focus to care the patients according to the evidence-based recommendations and rationales. A narrative review methodology is used to identify, evaluate, and analyze the available clinical guidelines worldwide. In total, ten clinical guidelines were found out of which only two fulfilled the quality guideline criteria. A quality guideline is the one in which four components are present: systematic review, meta-analysis, expert feedback and levels of recommendations. 2/10 clinical guidelines is a very less number which clearly indicates that there are many loop holes that need to be fixed in order to have a good pool of clinically evident recommendations.

Keywords: Practice Guideline, Multiple Sclerosis, Evidence-Based Practice, GRADE Approach.

Resumen

Los trastornos neurológicos se consideran uno de los problemas graves en todo el mundo. Si bien, muchos de los trastornos tienen cura, aún existen enfermedades neurológicas que carecen de tratamiento curativo. La esclerosis múltiple es una de ellas, no tiene cura y, por lo tanto, esta enfermedad no tiene buen pronóstico. Por esta razón, la atención del personal de salud se centra en el manejo clínico de los pacientes que padecen de esclerosis múltiple. La literatura disponible sobre las guías clínicas tiene varias dimensiones, con un enfoque principal en la atención de los pacientes de acuerdo con las recomendaciones y los fundamentos basados en la evidencia. Se utilizó una metodología de revisión narrativa para identificar, evaluar y analizar las guías clínicas disponibles en todo el mundo. En total, se encontraron diez guías clínicas de las cuales solo dos cumplieron con los criterios de la guía de calidad. Una guía de calidad es aquella en la que están presentes cuatro componentes: revisión sistemática, metaanálisis, opinión de expertos y niveles de recomendaciones. Dos de 10 guías clínicas es un número muy pequeño que indica claramente que hay muchos vacíos que deben ajustarse para tener un buen conjunto de recomendaciones basadas en la evidencia clínica.

Palabras clave: Guía de Práctica Clínica, Esclerosis Múltiple, Práctica Clínica Basada en la Evidencia, Enfoque GRADE.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, demyelinating disease of the central nervous system in which the myelin sheath (insulating covers around the axons) gets damaged in the brain and the spinal cord.¹ The underlying cause of the disease is related to genetics and the environmental fac-

tors which includes smoking, low levels of vitamin D, obesity and sedentary lifestyle.² Genetics doesn't mean that the disease is hereditary transferred; it means that it is caused by some genetic variations in the genes, but some studies have shown a 1-5% familial tendencies for having MS, and the risk even increases up to 25% in monozygotic twins.³

¹Nursing Student, Intern Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.

²MD, PhD in Public Health, Associate Professor. Grupo de Investigaciones Biomédicas. Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.

³Mater in Public Health and Health Planning, Associate Professor. Grupo de Investigación en Salud Familiar y Comunitaria. Corporación Universitaria Remington, Medellín. Colombia. PhD Student, Grupo de Investigación en Epidemiología y Bioestadística, CES University, Medellín, Colombia.

Correspondence:

Dione Benjumea-Bedoya
Corporación Universitaria Remington, Calle 51 # 51 - 27 piso 17,
Parque de Berrío, Medellín, Colombia.
Telephone: +57 3007759022
E-mail: dione.benjumea@uniremington.edu.co
dionebenjumea@gmail.com

It is observed that the disease starts appearing in people of 20-40 years of age.⁴ Caring for patients who are suffering from MS is a real challenge. It is been identified that 2.5 million people are affected worldwide, and amongst them women are affected the most.⁴ A person with MS lives seven years fewer than someone who doesn't have the disease.⁵

It is in our knowledge that MS doesn't has a cure, but it is not fatal at the same time. For every person, the care of MS differs. For caring these patients, practical guidelines are developed to select the treatment modality. It is important to note that not every person requires all the care aspects.⁶

While we see that the disease is progressive and can lead to disability, there is still not that much literature available to guide the evidence-based practice for all the health care professionals. The absence of enough clinical guidelines leads to great variation in the choice of treatment for caring MS patients. The literature is very limited to few clinical guidelines. Therefore, the purpose of this review was to identify the gaps in the existing guidelines in order to serve as a baseline to propose new guidelines, to identify the available guidelines worldwide, evaluate the quality of the guidelines, and to analyze the levels of recommendations.

Methodology

We performed a narrative review. At first, a literature review was done to identify the clinical guidelines available for MS in all aspects (disease-modifying therapies, diagnostic tests, other treatment options). To find this out, PubMed and Google Scholar were used by looking for keywords "clinical guidelines and multiple sclerosis," "multiple sclerosis guidelines," and "practice guidelines and multiple sclerosis." Then, the clinical guidelines were screened if they were recent (under 5 years). After that, a quality evaluation was done to see if the guideline is worth paying attention to and whose findings are evidence-based. For this, the clinical guidelines were screened if the authors have done or mentioned systematic review, meta-analysis, expert feedback, and levels of recommendations. Those who fulfilled the criteria for a good quality guideline, were then screened to know the questions they answered in their guidelines. For this, summary was developed that includes the guideline questions, and recommendations with their level.

Results

A flow chart with the summary of guidelines found is presented in the figure. During the first step of the review ten clinical guidelines related to MS were found.

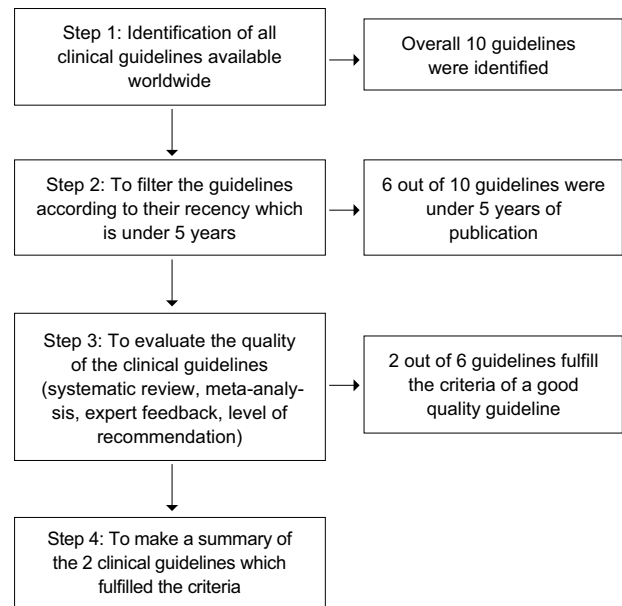


Figure 1. Summary flow chart of the review of Clinical Practice Guidelines related to Multiple Sclerosis.

The names of the clinical guidelines are listed below:

1. Practice Guideline: Disease-modifying Therapies for Adults with Multiple Sclerosis (2018).⁷
- 2.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis (2018).⁸
3. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients (2015).⁹
4. Multiple sclerosis: Management of multiple sclerosis in primary and secondary care (2014).¹⁰
5. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis.¹¹
6. Summary of evidence-based guideline: Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis (2014).¹²
7. Guidelines on use of anti-IFN- β antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN- β antibodies in multiple sclerosis (2005).¹³
8. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis (2006).¹⁴
9. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses (2005).¹⁵
10. Guidelines on the clinical use for the detection of neutralizing antibodies (NABs) to IFN beta in multiple sclerosis therapy: report from the Italian Multiple Sclerosis Study group (2013).¹⁶

Table 1. Summary of the Evaluation of the Clinical Guidelines for Multiple Sclerosis.

Title	Evaluation			Levels of Recommendations
	Systematic Review	Meta-Analysis	Expert Feedback	
Practice Guideline: Disease-modifying Therapies for Adults with Multiple Sclerosis (7)	Mentioned about the systematic review	Meta-analysis done for every drug	Expert panel was present to develop the DMT (disease modifying therapy) guidelines	Graded recommendations as level A, B and C
ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis (8)	1. Mentioned that they had done systemic review 2. Mentioned that they used PICO strategy to formulate/ translate the questions	Meta-analysis was done for RCT	Panelist of expert was present for consensus	Graded recommendations as strong, weak and consensus statement
MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients (9)	Experts discussed data from research published in English, and to consider the recommendations contained in previous papers related to the use of MRI in patients with MS.	No meta-analysis mentioned	International panel sat in Spain to discuss the use of MRI in MS patients	No levels of recommendations mentioned
Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis (11)	No systematic review or PICO strategy mentioned	No meta-analysis mentioned	No expert panel mentioned	No levels of recommendations mentioned
Multiple sclerosis Management of multiple sclerosis in primary and secondary care (10)	Systematic review was done with PICO strategy	Meta-analysis was done	No expert panel mentioned	No levels of recommendations mentioned
Summary of evidence-based guideline: Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis (12)	No systematic review or PICO strategy mentioned	No meta-analysis mentioned	Expert panel was selected for the consensus	Levels of recommendations mentioned as level A, B, C and U

All these guidelines ranged from the year 2005 to 2018. The second step of the review was to screen the guidelines according to their recency under 5 years. Upon doing this, 6 out of 10 articles were falling under the criteria of 5 years, and correspond to the first 6 first guidelines listed above.

The third step was to evaluate the quality of the guidelines. A good quality guideline refers to the one whose content is evidence-based. The best evidences comes from meta-analysis, systematic reviews, and clinical trial studies (randomized control trials- RCTs).¹⁷ It is possible to give your recommendation a level based on the evidences you get. Therefore, the guidelines were evaluated for the presence of the systematic review, meta-analysis, expert feedback and levels of recommendations. The table shows the evaluation of the clinical guidelines.

To define the questions of the systematic review, a strategy known as PICO is used.¹⁸ PICO stands for population, intervention, comparison and outcome. As you can see in the table that only two of the clinical guidelines fulfilled the criteria for a good quality guideline. Those two guidelines are:

1. Practice Guideline: Disease-modifying Therapies for Adults with Multiple Sclerosis (2018)⁷
- 2.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis (2018)⁸

It is always considered important for a clinical guideline to be reviewed by a panel of expert before publication for good quality.¹⁹ This step also helps the authors to decide the level of recommendation with everyone's consensus. The use of systematic review has now become a standard in the development of clinical guidelines, still it does not assure us the confidence we have on a particular recommendation on the basis of the evidences, nor does it tell us the applicability. To overcome this issue, a system of GRADE is present.²⁰ GRADE stands for grading of recommendations, assessment, development and evaluation. It is a tool used by the expert panel to decide the grade of recommendation as strong or weak. A strong recommendation is the one with high evidences from the literature and the RCTs, and in which the benefit outweighs the downside. Whereas, if there is balance between the benefit and downside, the recommendation is considered weak.¹² According to British Committee for Standards in Hematology (2014):

- Grade A: There is a very low possibility that new research would have an impact on the confidence of the estimated effect.
- Grade B: There is a possibility that new research can change the confidence of the estimated effect.
- Grade C: There is a high possibility that new re-

search would have a significant impact on the confidence of the estimated effect. This recommendation doesn't hold any evidences from literature, but they come more from the clinical significance.

- Grade U: The recommendation is coming from no evidence.

However, this grading is not universal, and one can define the level of recommendation according to their relevance of the study.

The next step for the review was to develop a summary of these guidelines that includes the questions answered in the guidelines and the recommendations.

Practice Guideline: Disease-modifying Therapies for Adults with Multiple Sclerosis (2018)

This guideline basically focuses on the actions of clinicians when dealing with multiple sclerosis patients regarding initiating, switching and stopping the DMTs (disease-modifying therapies). DMTs refers to the medicines that can modify/change the course of the disease.²¹ There were total 20 recommendations mentioned out of which only 3 of them were Level A. Thirteen of them were Level B and 4 of them were level C. This issue shows us that the confident evidence-based recommendations are very few.

ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis (2018)

This guideline focuses on the overall pharmacological management of the patients with multiple sclerosis that also includes the DMTs. In this guideline, 21 recommendations were mentioned out of which only 3 recommendations were strong. Nine of them were weak and 9 of them were consensus statement. Consensus statement are the ones which are clinically significant based on the expert opinions.²² This guideline also lacks the confident evidence-based recommendations.

Discussion

A good quality guideline does not mean that they follow the same pattern; even the 2 out of 10 clinical guidelines which were of good quality have some variations. Please refer the below mentioned key to refer these two guidelines:

Guideline 1= Practice Guideline: Disease-modifying Therapies for Adults with Multiple Sclerosis (2018)⁷

Guideline 2=ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis (2018)⁸

In one of the guidelines, the strength of the recommendation is graded as level A, B, C and U which is also presented in the result section of the article and it was suggested by the expert panel to grade the recommendations as this. Whereas, in other guideline, the recommendations are graded as strong, weak and consensus statement which was drafted by guideline chairs in a meeting with the methodologists.

It is important to note that only mentioning the fact that you have done systematic review is not enough. In guideline 1, the authors have mentioned that the recommendations are coming from the systematic review of the literature, but they have not provided the readers with a complete set of step by step approach they have taken to suggest the overall recommendations for starting, switching and stopping the DMTs. However, in guideline 2, the authors have mentioned that the recommendations are coming from the systematic review and the randomized control trials, and they have also given the readers with a complete set of information as to what was done on each step.

Furthermore, the guideline 1 narrates that recommendations were agreed upon through a Delphi consensus. Delphi consensus is a method in which multiple rounds of questionnaire is being sent out to the experts, and the answers are then shared amongst the group after each round.²³ On the contrary, the guideline 2 narrates that they have used 3 rounds of nominal group technique to reach to the consensus over a recommendation. Nominal group technique is a well-established, structured, multistep group meeting method which is basically use to develop and prioritize the opinions or responses of the questions answered by the experts.²⁴ In medical and healthcare services, three kinds of methods are used to achieve the consensus known as Delphi consensus, nominal group consensus and the consensus development conference,²⁴ and it is up to the team as to what method fulfills their interest best.

The main thing to take into account is the compatibility of the objective with the content of the article. When doing so, it was found out that in guideline 1, the main objective was to formulate recommendations for DMTs in MS patients, yet they have not talked much about the first line therapy which could be used to stop the progression of the disease. The recommendations are more focused on the actions of the clinicians, but not on the drugs particularly. This guideline also highlights the complexity of the decision making when choosing a DMT for a patient suffering from multiple sclerosis. Likewise, in guideline 2, their main objective was to formulate a guideline for the pharmacological treatment of the patients with MS, they have only talked about the DMDs (disease modifying drugs) and not the other categories of the drugs. They could have talked about the symptomatic treatment of the patients with MS because this is also counted as a pharmacological management. Furthermore, in guideline 1, they have mentioned the need to have future researches to improve the decision making for DMTs in MS patients and gave direction in terms of conducting more clinical trials and comparative studies to better the outcomes of the MS patients. On the other hand, guideline 2 does not talk about any of the areas for future researches despite of the fact that only 3 out of 21 recommendations were strong, and thus gives us a clear-cut indication that there

is a large room for having more studies to develop the evidence-based recommendations with greater strength.

There is a lot of literature regarding the management of MS, but those are not in cooperated in the form of clinical guidelines. The American Academy of Neurology conducted a systematic review for the literature from 1970-2013 to search for the evidences in rehabilitation management of MS patients. They find out the possible recommendations, but still in need to look upon through future researches.²⁵ The findings from this review could be in cooperated to get a comprehensive view of the MS management.

A systematic review was conducted in Europe published in 2019, to gather the best evidence-based guidelines for the upper limb assessment for people suffering from neurological conditions. They found over 552 records out of which only 34 actually fulfilled the criteria. There criteria for inclusion was also the based on 4 components: systematic review, meta-analysis, expert feedback, and levels of recommendations. This shows that how important these 4 components are for an evidence-based guideline. Out of these 34 guidelines, there were only six guidelines which recommended the specific measures of body structure and function, seven mentioned the global scales without upper limb assessment specifications, and nine guidelines mentioned the importance of global upper limb assessment conducted by trained healthcare professionals. They further mentioned that if the findings of this review would not be given specific attention by the international core set, the data from this review would be wasted.²⁶

Another systematic review was conducted in Australia published in 2018, to gather the best evidenced based guidelines for managing patients with stroke and traumatic brain injuries. They had their own inclusion criteria for the studies which included systematic review, meta-analysis and levels of recommendations. They also had a panel of experts who were responsible to choose the recommendations. There were two independent reviewers to select the recommendations. They included 20 clinical guidelines which had approximately 2088 recommendations out of 427 papers available. The important to note here is the fact that they also gave importance to these 4 components. Also, they highlighted the significance of quality guidelines to be included for a better evidence based practice.²⁷

It is known that MS leads to decline in the cognitive ability. It is one of the components in the loss of the productive life. There is a need to include the cognitive assessment in the RCTs and clinical, neuroimaging use to learn more about the bases of neural deficits, required to developed interventions coming from a evidence based research.²⁸

Conclusion

MS is an emerging disease, grabbing everyone's attention as this disease could be quite disabling if progresses. Surprisingly, there is not enough literature to give

us the evidence-based clinical guidelines for the disease. Moreover, the literature which is available, only few of them fulfills the criteria for a good quality clinical guideline. A good clinical guideline is the one which is coming from an evidence-based research, and in which the authors have used systematic reviews, meta-analysis, feedback from the expert panel and allocation of the levels of recommendations. Surprisingly, only 2 out of 10 clinical guidelines falls under a good quality category. This suggests that there are many loop holes in the development of clinical guidelines for caring patients with MS.

Recommendations

We need to work on the development of more practical guidelines to improve the disease outcome, and also to have a uniformity in the treatment modalities. For this, the focus of the research should be on the use of randomized control trials to generate the best evidence-based clinical guidelines for MS patients. Case-control and cohort studies could also be used to get a good quality guideline. These researches could cover the other parts of the management for example, doing assessment, giving medicines, planning rehabilitation measures, and finding more diagnostic measures and treatment modalities for MS patients. If the future researches fulfill the gap which we have in the guidelines, maybe the prognosis of the disease could become better.

References

1. Goldenberg MM. Multiple Sclerosis Review. *Pharm Ther.* 2012 Mar;37(3):175–84.
2. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet.* 2018 Apr 21;391(10130):1622–36.
3. Rolak LA. Multiple Sclerosis: It's Not The Disease You Thought It Was. *Clin Med Res.* 2003 Jan;1(1):57–60.
4. Huang W-J, Chen W-W, Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Exp Ther Med.* 2017 Jun;13(6):3163–6.
5. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2013 Jul 9;81(2):184–92.
6. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases.* 2015 Jul 16;3(7):545–55.
7. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018 Apr 24;90(17):777–88.
8. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological

- treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):215–37.
9. Wattjes MP, Rovira À, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, de Stefano MP, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):597–606.
 10. National Clinical Guideline Centre (UK). Multiple Sclerosis: Management of Multiple Sclerosis in Primary and Secondary Care [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 [cited 2019 Jun 6]. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248064/>
 11. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 2015 Aug 1;15(4):273–9.
 12. Wright S, Yadav V, Bever C, Bowen J, Bowling A, Weinstock-Guttman B, et al. Summary of evidence-based guideline: complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014 Oct 14;83(16):1484–6.
 13. Sørensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr K-M, Palace J, et al. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2005 Nov;12(11):817–27.
 14. Filippi M, Rocca MA, Arnold DL, Bakshi R, Barkhof F, Stefano ND, et al. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2006;13(4):313–25.
 15. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: Report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol*. 2005 Dec;12(12):939–46.
 16. Bertolotto A, Capobianco M, Amato MP, Capello E, Capra R, Centonze D, et al. Guidelines on the clinical use for the detection of neutralizing antibodies (NAbs) to IFN beta in multiple sclerosis therapy: report from the Italian Multiple Sclerosis Study group. *Neurol Sci*. 2014 Feb 1;35(2):307–16.
 17. Impellizzeri FM, Bizzini M. Systematic review and meta-analysis: a primer. *Int J Sports Phys Ther*. 2012 Oct;7(5):493–503.
 18. Santos CM da C, Pimenta CA de M, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007 Jun;15(3):508–11.
 19. Rosenfeld RM, Shiffman RN. Clinical Practice Guideline Development Manual: A Quality-Driven Approach for Translating Evidence into Action. *Otolaryngol Neck Surg*. 2009 Jun 1;140(6_suppl):S1–43.
 20. Bhaumik S. Use of evidence for clinical practice guideline development. *Trop Parasitol*. 2017 Jul 1;7(2):65.
 21. Angelis FD, John NA, Brownlee WJ. Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *BMJ*. 2018 Nov 27;363:k4674.
 22. De Boeck K, Castellani C, Elborn JS. Medical consensus, guidelines, and position papers: A policy for the ECFS. *J Cyst Fibros*. 2014 Sep 1;13(5):495–8.
 23. Carreño M. The Delphi Technique: “When Two Heads Think Better than One” in the Development of Guidelines for Clinical Practice. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2009 Mar;38(1):185–93.
 24. Søndergaard E, Ertmann RK, Reventlow S, Lykke K. Using a modified nominal group technique to develop general practice. *BMC Fam Pract* [Internet]. 2018 Jul 18 [cited 2019 Jun 7];19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6052560/>
 25. Jones DE, Sutliff MH, Halper J, Armstrong MJ, Brown TR, Haselkorn JK, et al. Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016 09;87(6):646.
 26. Burrige J, Alt Murphy M, Buurke J, Feys P, Keller T, Klamroth-Marganska V, et al. A Systematic Review of International Clinical Guidelines for Rehabilitation of People With Neurological Conditions: What Recommendations Are Made for Upper Limb Assessment? *Front Neurol* [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 10];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2019.00567/full>
 27. Jolliffe L, Lannin NA, Cadilhac DA, Hoffmann T. Systematic review of clinical practice guidelines to identify recommendations for rehabilitation after stroke and other acquired brain injuries. *BMJ Open*. 2018 Feb 1;8(2):e018791.
 28. Motyl J, Kadrnozkova L, Dusankova JB, Anelova M, Uher T, Vaneckova M, et al. Cognition as a Disability Progression Marker: Two-Years Follow-Up of People with Multiple Sclerosis (P5.2-015). *Neurology*. 2019 Apr 9;92(15 Supplement):P5.2-015.

Conflict of Interest Statement: *The authors, Komal Abdul Rahim, Dione Benjumea-Bedoya and Anibal Arteaga-Noriega, have no conflict of interest to declare.*

The Utility Of Earlobe Crease For The Detection Of Sub-Clinical Atherosclerosis.

La Utilidad Del Pliegue Del Lóbulo de la Oreja Para la Detección de Aterosclerosis Subclínica.

Aldo F. Costa, MD

Abstract

Traditionally a crease in the ear has been considered a visible marker of atherosclerosis. There is strong evidence of its association with coronary heart disease (CHD) revealed in several retrospective and prospective studies. However, the usefulness of the earlobe crease (ELC) as a marker of atherosclerotic diseases of other vascular beds, especially in the intracranial or extracranial carotid vasculature, is not clear. A non-systematic search of studies evaluating the association between ELC and atherosclerosis was performed. Observational studies that explored the association of ELC with atherosclerosis in many vascular beds were reviewed. Most studies presented methodological limitations, selection bias, and relatively small sample sizes. Discrepancies were found between studies, mainly due to the interaction of age in the association pathway. In a population cohort study, age was the main modifier of the effect of ELC with atherosclerosis in different vascular beds. The role of ELC as a marker of atherosclerosis remains unclear, at least for extra-coronary atherosclerosis.

Keywords: Earlobe crease, atherosclerosis, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases.

Resumen

Tradicionalmente el pliegue del lóbulo de la oreja (PLO) ha sido considerado un marcador visible de aterosclerosis. Existe evidencia de su asociación con enfermedad coronaria, puesta de manifiesta en varios estudios tanto retrospectivos como prospectivos. Sin embargo, la utilidad del pliegue como marcador en enfermedades ateroscleróticas de otros lechos vasculares no es clara. Se realizó una búsqueda no sistemática de estudios que evalúen la asociación entre el PLO y aterosclerosis. Se encontraron estudios observacionales que exploraron la asociación de PLO con enfermedad aterosclerótica en varios lechos vasculares. La mayoría de estudios presentaron limitaciones metodológicas, sesgo de selección y tamaños muestrales relativamente pequeños. Se encontraron discrepancias entre los estudios, principalmente por la interacción de la edad en la vía de asociación. En un estudio de cohorte poblacional la edad fue el principal modificador del efecto del PLO con la aterosclerosis en los diferentes lechos vasculares. El rol del PLO como sustituto de aterosclerosis permanece sin dilucidarse, al menos para la aterosclerosis extra-coronaria.

Palabras clave: Pliegue de la oreja, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

Introduction

Atherosclerosis is defined as the degeneration of the vascular wall because of aging and other factors that promote endothelial dysfunction.¹ The inner wall of medium size and large vessels is covered by a layer of cells that function as a real endocrine tissue that takes parts in the regulation of biochemical processes that preserves the anti-thrombotic environment within vascular beds.²

Endothelial dysfunction plays a pivotal role in many pathophysiological processes that end in cardiovascular and cerebrovascular events. Before vascular diseases lead to clinical manifestations, asymptomatic changes progressively occur in vessels known as sub-clinical atherosclerosis.³

Introduction of modern imaging studies and surrogate biomarkers allows the detection of sub-clinical atherosclerosis.

rosclerosis.^{4,5} However, for underserved populations, the availability of such techniques might be limited or absent.

In this view, several inexpensive reliable markers of atherosclerosis have gained increasing interest in recent years. Population-based studies have evaluated several potential markers of asymptomatic atherosclerosis aimed to detect asymptomatic atherosclerotic degeneration and prevent vascular events in different settings. In Latin America, few population-based studies have addressed this issue and information is scarce.⁶

Diagonal earlobe crease (ELC) first described by Frank has been historically appointed as a marker for coronary heart disease (CHD).⁷ It is defined, in its classical pattern, as an appreciable diagonal wrinkle starting from ear tragus extending posteriorly to the free border of the earlobe in (Figure 1).⁸ Association with other atherosclerotic diseases remains controversial and evidence might be biased.

This review aims to present historical information about earlobe crease, its role as an atherosclerosis marker and to describe new results of a population-based study conducted in a rural Ecuadorian village.

Searching Method

A non-systematic review of the literature that included Medscape, EMBASE and Latindex databases was carried out, by the use of the following search terms: 1. ((Earlobe crease) OR (Diagonal earlobe crease) OR (“Frank’s sign”)) AND (atherosclerosis OR cardiovas-



Figure 1. Diagonal earlobe crease extending from tragus to earlobe freeboard.

cular disease) 2. ((Earlobe crease) OR (Diagonal earlobe crease) OR (“Frank’s sign”)) AND (Stroke OR cerebrovascular disease OR small vessel disease) 3. ((Earlobe crease) OR (Diagonal earlobe crease) OR (“Frank’s sign”)) AND “coronary heart disease.” Articles written in English or Spanish were included with no article type restriction. References within the selected studies were also reviewed.

Historical Perspective

Frank described a diagonal ELC in 1979. In his paper, he noticed that 19 out of 20 consecutive patients with ELC presented one or more risk factors for CHD. However, identification of ELC in CHD comes from observations in antique Rome. Emperor Hadrian (76 to 138 A.D) governed Rome Empire from 117 to 138 A.D until his death in 138 A.D because of a long-standing chronic heart failure presumably of an atherosclerotic origin according to descriptions of historian Dio Cassius.⁹ In all the artistic representations of Emperor Hadrian, a diagonal earlobe crease is always present. In other paintings of Italian Renaissance art, an ELC can be appreciated in older people suggesting that ELC was a well-known sign of aging.¹⁰



Figure 2. Earlobe crease variants. Vertical incomplete (A) and complete (B). Diagonal incomplete (C) and complete (D).

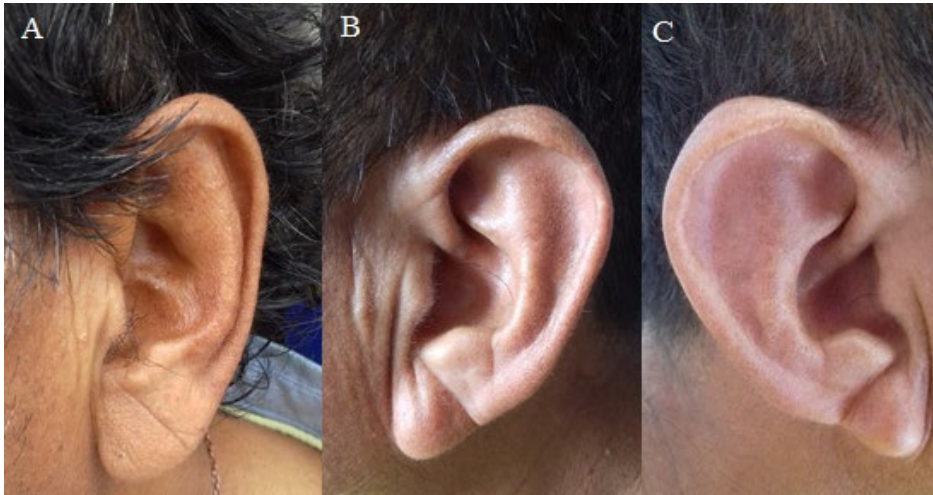


Figure 3. Ear lobe crease graded as: A) mild, B) moderate and C) severe.

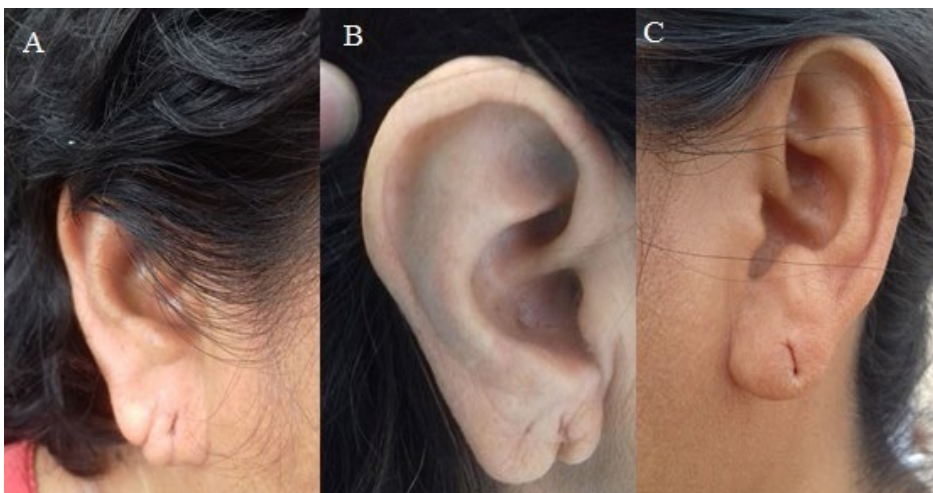


Figure 4. Earlobe unclassifiable morphology such as earlobe morphology variant (A) malformation caused by earring use (B) and deep earring mark (C).

With these observations, it is likely that atherosclerosis is not a modern disease although; it is undebatable that the prevalence of atherosclerotic diseases, related to contemporary lifestyles, is increasing worldwide. Supporting this hypothesis, one study of 137 mummies of whom 34% had any kind of atherosclerotic calcified arteries in computed tomography (CT) scans, suggested that unrecognized intrinsic factors other than lifestyle play a role in atherosclerosis.¹¹ Interestingly, the mean age at death was 36 years old and was positively correlated with atherosclerosis.

Epidemiology of Earlobe Crease

It is well-known that the prevalence of ELC is directly proportional to age and is more prevalent in men than in women.¹² The difference across races remains controversial given limited evidence.

Earlobe crease may be complete or incomplete, vertical or diagonal, unilateral or bilateral (Figure 2) and it can be categorized in mild, moderate and severe depending on the deepness of the crease (Figure 3).

However, a complete deep diagonal bilateral crease is the most common pattern used in current studies.

In a Chinese population, ELC prevalence was 62.4% and the mean age of the study population was 63 years.¹³ In Japanese adults ELC prevalence was 9.7%; the mean age was 52 years and prevalence of ELC increased with age. However, in a larger Japanese study with 3835 patients with a mean age of 48.46 ± 11.60 years, the prevalence was even higher (20.89%).¹⁴ A large study in Spain showed a bilateral ELC prevalence of 35% in patients aged 18 years or more (mean 67.5 ± 16.5).¹⁵ In the Copenhagen City Heart Study, ELC prevalence ranged from 4% in the third decade of life to approximately 50% in men aged 70 years or more.⁸ Variability of prevalence could be related to poorly defined methods of crease classification and heterogeneous definition of ELC by each author.

In Ecuador, our group has explored the ELC in the general population using the Atahualpa Project, an ongoing cohort study. Atahualpa is a small village located in a rural coastal region of Ecuador with optimal characteristics for the practice of epidemiological studies.^{16,17}

Seven hundred and nineteen residents from Atahualpa aged 40 or more were evaluated and photographs were obtained from 1438 ears. Of these 719 patients, 68 (9%) wore earrings and were excluded (Figure 4).

Among the remaining 651 patients, (mean age 59.5 ± 12.7 years old; 50% men) 204 (31%) had an ELC. ELC was more frequently bilateral (53%), complete (54%), mild (75%) and diagonal (79%). Only 22% and 4% were classified as moderate or severe crease, respectively. In 4% of patients ELC, the pattern of the crease was unclassifiable. Diagonal ELC was associated with increasing age (β coefficient: 0.037, $p = <0.001$) and male sex (OR 2.5, CI: 1.7 – 3.6; $p = <0.001$) in our cohort.

Potential Pathogenetic Pathways

There is no accepted hypothesis that fully explains the interplay between ELC and atherosclerosis. Results from histopathological studies have shown degeneration of the elastin layer in individuals with ELC compared with individuals without it. This suggests a possible role for elastic fibers in the etiology of ELC.¹⁸ These changes in the earlobe might reflect similar changes in the elastic properties of the vessel wall. Another less accepted hypothesis states that irrigation of earlobe, as well as coronary circulation, is terminal and lacks from collaterals resulting in the chronic degenerative process.

However, some studies have shown that bilateral ELC but not unilateral crease associates with atherosclerosis and endothelial dysfunction, complicating, even more, the understanding of a possible pathogenetic pathway.¹⁹⁻²¹ There are no longitudinal data that explores the rationale behind this observation thus, ELC and atherosclerosis could be merely a coincidence of two processes product of aging.

Four post-mortem studies had evaluated the association between coronary atherosclerosis and ELC. Cumberland and colleagues reported the first one in 1987. They evaluated 800 consecutive autopsies and determined a significant association between the presence of the diagonal crease and coronary atherosclerosis defined as a narrowing on at least one major coronary artery greater than 75%.²²

After that report, three more autopsies studies (sample size ranges from 100 to 520 subjects) found that ELC was not only significantly associated with coronary atherosclerotic disease but the strongest risk factor for coronary heart disease, cardiovascular death independently of age.²³⁻²⁵

Taking all this evidence together, it is difficult to define a definitive pathway that fully explains this association and perhaps those associations rely on multiple causal pathways.

Earlobe Crease And Its Association With Coronary Heart Disease

Since Frank's first report several studies including post-mortem, cross-sectional, case-control studies, prospective studies, and even systematic reviews have addressed the association between ELC and CHD.

Autopsies reports have consistently confirmed a positive association between the earlobe and coronary arteries narrowing. One post-mortem study examined 800 corpses

and found a positive correlation between the presence of the diagonal earlobe crease and >75% of lumen obstruction in at least one major coronary artery.²² Other smaller post-mortem studies showed an independent association between the earlobe and coronary atherosclerosis.²³⁻²⁵

In one case-control study that recruited 100 cases and 100 control subjects, the presence of ELC (unilateral or bilateral) increased the odds of having angiographic proven CHD by 5.63 (CI 95%: 2.917-10.938; $p = <0.00$). Nonetheless, controls were selected from surgical, medical and neurology units of the hospital and CHD were ruled out based only on patient interview and examination.²⁶ Other case-control studies compared ELC presence in 100 patients. Fifty subjects from each group were recruited through convenience sampling. ELC was more prevalent in patients with CHD ($p = < 0.05$). In a multivariate logistic regression left ELC did not reach statistical significance for CHD prediction (OR: 1.02, CI 95%: 1.00–1.04; $p = 0.047$).²⁷ No angiography was performed in controls of any of the previously described studies. Thus, classification and Berkson's bias could be present, and those results should be taken with caution.

In 1996, Elliot et. al. described the results of a prospective study with patients admitted to the coronary unit. Baseline information such as earlobe crease (no crease, unilateral, bilateral), demographics, anthropometrics, prior myocardial infarction (MI) and traditional risk factors (hypertension, diabetes, obesity, family history) was obtained from medical records. Over 10 years, 96 cardiac deaths occurred (24%, 36%, and 46% of the 0, 1 and 2 ELC, respectively). Adjusted-Cox proportional hazards showed an independent association of ELC with cardiac events (OR: 1.53, 95% CI: 1.06 – 2.20; $p = 0.02$). Remarkable aspects of this study are the prospective design and the age-independent association. Moreover, in a subset of patients undergoing angiography, the number of ELC was positively correlated with the number of coronary diseased arteries.

Wu, et al. replicated the 1996 Elliot study with a similar methodology in Chinese population.¹³ Four hundred forty-nine subjects including 199 subjects without coronary artery disease (CAD) and 250 cases of CAD were prospectively enrolled. All of them underwent cardiac catheterization at baseline. People with earring or piercing marks were excluded. In univariate analysis ($p = < 0.001$) and multivariate analysis (OR: 3.41, 95% CI: 2.24 - 5.20; $p < 0.001$) ELC was an independent predictor of CHD.

Earlobe Crease And Extra-Coronary Atherosclerosis

Since ELC correlates with coronary artery disease, it would be interesting to explore its association with atherosclerosis at different vascular beds. The present review focuses on carotid atherosclerosis and peripheral artery disease. Cerebrovascular disease and ELC association including intracranial atherosclerosis are discussed separately.

Earlobe crease and carotid intima-media thickness

Five studies have addressed this relationship between ELC and carotid intima-media thickness (cIMT), three cross-sectional and two case-control studies. All of them showed positive results regarding the association. Despite positive results some limitations could potentially biased results. Çelik et. al recruited 130 (65 cases and 65 controls).²⁸ The cIMT was measured in the common carotid artery (CCA) at 1 cm of bifurcation. The cIMT was higher in patients with ELC compared to controls (0.88 ± 0.14 vs. 0.69 ± 0.14 mm, respectively, $p = 0.0001$). For statistical analysis, the authors used unpaired sample tests despite the case-control design. In multivariate analysis, authors only mention that cIMT was independently associated with ELC in the multivariate analysis, but no odds ratios or p values are reported. Moreover, authors stratified individuals by age groups and conclude that "in the age groups, no significant difference was noted in carotid IMT between ELC cases and controls", but all p values for each age group comparison was significant. It is not clear what authors meant with that conclusion regarding age stratification analysis.

Glavic et. al carried out another case-control study with 60 subjects (30 cases and 30 controls) and measured the cIMT in the CCA, at 1.5 cm of bifurcation.²⁹ Authors analyzed cIMT as a categorical data and compared with ELC using Chi-square test ($X^2 = 1,279$; $p = 0.001$). McNemar's test, a paired sample test, to detect distribution differences across groups could be more appropriate for such comparison.

Ziyrek et. al conducted a cross-sectional study with 130 patients.³⁰ cIMT was measured in CCA, at 1 cm of bifurcation. The authors determined that IMT was higher in the ELC group (0.85 ± 0.16 vs. 0.60 ± 0.15 ; $p < 0.0001$) and found an independent association in regression analysis. Shrestha et. al, as well as Rerkimitr et. al, also evaluated association between ELC and cIMT using a cross-sectional design in 212 and 147 patients, respectively. In both studies cIMT was only measured in the CCA, 10 mm proximal to carotid bulb. In the first mentioned study, patients with ELC had significantly higher carotid cIMT than controls (0.90 ± 0.24 vs 0.77 ± 0.15 , $p < 0.001$),³¹ whereas in the other one, no association with cIMT was found in the diagonal ELC sub-group despite the fact that cIMT was higher in anterior tragal crease group (0.79 ± 0.25 vs. 0.66 ± 0.10 [no p-value reported]).³²

As disclosed by authors, relatively small sample size, selection bias, limited assessment of the cIMT, and heterogeneity of cIMT cutoff values account for major limitations of these studies.

Recently, the Atahualpa cohort study explored the possible association between cIMT at the population level.³³ Community dwellers aged 40 or more were asked to participate and 594 were included. In general,

we found a statistically significant association between ELC and increased cIMT (OR, 1.67; 95% IC 1.04 – 2.69; $p = 0.033$) which disappeared when age and cardiovascular risk factors were added to multivariate models. Despite previous studies, age and cardiovascular risk factors were better predictors of cIMT increase than ELC by itself.

Earlobe crease and atherosclerosis of peripheral arteries

Korkmaz et al. assessed the association of ELC and vascular parameters of peripheral resistance in two separate studies.

The first one consisted of 180 asymptomatic hypertensive patients: 75 with ELC and the remaining 75 without ELC.³⁴ Cardiac-ankle vascular index (CAVI) in both groups was measured and the mean was compared between them.

The authors found a statistically significant difference of CAVI in those patients with ELC compared to those who did not have ELC (9.8 ± 2.1 vs. 8.6 ± 1.6 , $p < 0.001$). Linear regression analysis demonstrated ELC (95% CI: 0.61–1.74, $p = 0.009$), age (95% CI: 0.03–0.09, $p < 0.001$) and male gender (95% CI: 0.48–1.55, $p = 0.03$) as independent risk factors of CAVI. Authors state that changes in the ratio of collagen to elastin, a mechanism believed to explain elastic changes in the earlobe, might be a possible explanation for increased arterial stiffness in subjects with ELC.

The second study explored the association between peripheral artery disease (PAD) defined as an ABI < 1.0 and the presence of ELC in 253 consecutive patients from hospital cohort (mean age 71 ± 10).³⁵

Patients with PAD ($n = 56$; 22%) had a higher prevalence of ELC than individuals with normal Ankle-Brachial Index (ABI). ABI values in patients with ELC were lower than without ELC (1.06 ± 0.12 vs 1.11 ± 0.12 , $p < .001$). The ELC (95% CI: 3.3-21.9; $p = 0.001$) and age (95% CI: 0.87-0.99; $p = 0.02$) were independent determinants of abnormal ABI in multivariate logistic regression.

The authors also stratified the whole sample into four groups according to their ABI measurement. Thus, 98 were categorized as normal (ABI 1.1-1.29), 99 as lower normal (ABI 1.0-1.09), 38 as borderline PAD (ABI 0.9-0.99) and 18 as true PAD. Total cohort ELC prevalence was 53.8% ($n = 136$) and the prevalence of ELC increased with ABI.

In the Atahualpa Project, 294 patients underwent earlobe and ABI evaluation.³⁶ We could not find an independent association between ELC and ABI. Using adjusted logistic regression models, there was no association between ELC and abnormal ABI (OR: 1.71; 95% CI: 0.89 – 3.26; $p = 0.104$). In line with other findings in this population, age was the only significant covariate ($p < 0.001$). These results might not be comparable with previously mentioned studies because of different ABI cutoff value for defining PAD. Compared with other studies strengths of our study were a relatively small chance of selection

bias and a larger number of patients. However, as in other findings from the Atahualpa Project, results cannot be extrapolated to other different populations.

Earlobe Crease And Cerebrovascular Disease

Studies about ELC and cerebrovascular diseases (CVD) are heterogeneous and inconclusive. Case reports have revealed the coexistence of cerebrovascular disease in the form of atherosclerosis of intracranial arteries or overt stroke.^{37,38} However, the mere coexistence of two factors does not imply association, much less causation.

Based on these first anecdotal descriptions, various higher-quality studies have been carried out evaluating the association of CVD and ELC.

First, our group evaluated the association of calcifications of the carotid siphon as a marker of intracranial atherosclerosis and the presence of ELC. In this series of 651 subjects in the community, the ELC was marginally associated with intracranial atherosclerosis ($p=0.06$) in univariate regression models. This non-significant association disappeared completely when age was introduced to the model. Despite the relatively large sample, the ethnicity of these patients may suggest that results of this study cannot be extrapolated to other populations of a different ethnic origin. However, the results of this study

propose age as an important confounding factor when assessing the association between ELC and CVD.³⁹

Studies found in the literature range from case reports to cross-sectional studies with prospective patient recruitment. Most studies have methodological limitations that make their results difficult to interpret (Table).

Such is the case of studies with selection bias (including only patients with stroke),⁴⁰ small sample size,^{41,42} and methodological deficiencies such as applying statistical tests to independent samples after matching cases with hospital controls.

There is the only study that included a significant number of patients ($n = 1000$) to find differences in CDV distribution between the group with ELC and without ELC.⁴³ This study showed a significant association in both univariate and multivariate analyses. However, even though patients were recruited consecutively for the evaluation of ELC, clinical data including history of cardiovascular diseases were obtained from hospital's medical records. Confirmation of clinical manifestations or imaging findings was not reported potentially overestimate CVD rates.

Cerebral small vessel disease, a heterogeneous subtype of stroke which affects small vessels and capillaries of the brain, is an under-recognized etiology of cognitive decline and dementia.^{44,45} Its relative high prevalence in South American populations has raised the interest in the

Table 1. Studies addressing ELC and cerebrovascular disease association.

Author (year)	Article type	Sample	Results	Limitations
Zapata-Wainberg et al. (2013) ³⁸	Case report	1 patient	A left posterior cerebral artery stroke in a patient with ELC.	Descriptive single patient report.
Rodriguez-Lopez et al. (2015) ⁴³	Cross-sectional prospective.	N=1000; 349 (34.9%) with bilateral ELC.	IS: 19% vs. 10% ($p<0.001$); HS: 3% vs 2% ($p=0.7$) and TIA: 7% vs 5% ($p=0.19$). Significant association only with IS in univariate (OR 1.97[1.41-75]; $p<0.001$) and multivariate regression (OR 1.67[1.1-2.51]; $p=0.015$).	Information bias and real cardiovascular state not investigated.
Nazzari et al.(2017) ⁴⁰	Cross-sectional prospective.	N=241 stroke/TIA patients; 190 (78.8%) with ELC.	Frank's sign prevalence among stroke patients: 88.6% and in TIA patients: 73.2%.	No comparison between stroke and non-stroke subjects.
Levine et al. (1993) ⁴¹	A prospective study, preliminary results.	N=348; 116 stroke patients and 232 non-stroke controls.	135 (39%) presented ELC. IS was present in 50% of patients with ELC compared to 22% in patients without ELC ($p<0.005$).	Unpaired statistical tests used for the paired sample. No multivariate analysis performed. Small sample size with few cases.
Korkmaz(2018) ⁴²	Cross-sectional perspective.	N=285; 52 (19%) with WMH and 233 (81%) without WMH.	Higher prevalence of WMH in subjects with ELC ($p<0.001$). Multivariate model showed an independent association of ELC and WMH (CI:0.098-0.783; $p<0.001$)	Direction and magnitude of association were not reported.

Abbreviations: IS, ischemic stroke; HS, hemorrhagic stroke; TIA, transient ischemic attack; CI, confidence intervals; OR, odds ratio; WMH, white matter hyperintensities

search for biomarkers that effectively selects candidates for the practice of neuroimaging studies.⁴⁶

In this view, using the Atahualpa Project, we aimed to evaluate the association between cognitive decline and ELC in 629 dwellers. Patients with ELC presented worse cognitive performance as evaluated by the Montreal Cognitive Assessment ($p=0.001$). However as described above, the introduction of age in the model made such significance to disappear.⁴⁷ In contrast with our findings, Lee et al. published results from a cross-sectional hospital-based study including 714 Korean patients (243 with normal cognition and 471 with impaired cognition). The presence of ELC was positively associated with cognitive impairment in univariate ($p<0.001$) and multivariate-adjusted models ($p=0.007$). Categories of cognitive impairment were also associated with univariate models with ELC, but only dementia (vs. normal cognition) showed a significant association in multivariate models. Taking into consideration the dementia etiology ELC was independently associated with vascular dementia, but not Alzheimer's disease. Patients with cognitive impairment were regrouped in a factorial fashion according to the positivity of amyloid- β ($A\beta$) on positron emission tomography (PET) and white matter lesions severity. The presence of ELC increased 7-fold the odds of having severe white matter lesions and positive $A\beta$ combination even after adjusting for age ($p<0.001$). Such discrepancies with the results of the Atahualpa project perhaps rely on different ethnic origin populations. Further studies that better explores the role of ELC in small vessel disease are needed.

Conclusion

ELC seems to be an independent marker of coronary atherosclerosis demonstrated in several studies. However, its association with atherosclerosis involving other vascular beds remain controversial. Results from a cohort study in Amerindians have shown an important interaction of age in the association between ELC and atherosclerosis in the carotid arteries, intracranial arteries, and ABI in contrast with other relative small sample studies conducted in different populations where the association is independent of age. The role of ELC in cerebrovascular disease is even more obscure given the scarcity of the data regarding this association. Large cross-sectional study found a significant correlation between ELC and cognitive decline, as well as, with markers of small vessel disease in the brain. However, other population-based study attributed this association to older age. These findings support the hypothesis that atherosclerosis may obey to different pathogenetic mechanisms in different parts of the vascular tree, but there is no sufficient evidence to state that ELC is a marker only for CHD and no for atherosclerosis in other vascular beds. More studies are needed to establish the role of ELC in extra-coronary atherosclerosis.

References

1. Hansson, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 352, 1685–1695 (2005).
2. Ungvari, Z. et al. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. *Nat. Rev. Cardiol.* 15, 555–565 (2018).
3. Bisioendial, R. J. et al. Measurement of subclinical atherosclerosis: beyond risk factor assessment. *Curr. Opin. Lipidol.* 13, 595–603 (2002).
4. Sillesen, H. et al. Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: comparison with other tests for subclinical arterial disease in the High Risk Plaque BioImage study. *JACC Cardiovasc. Imaging* 5, 681–689 (2012).
5. Naqvi, T. Z. & Lee, M.-S. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc. Imaging* 7, 1025–1038 (2014).
6. Del Brutto, O. H. et al. The Search Of Surrogates For Neuroimaging Studies For Research Purposes: The Atahualpa Project Experience. *Rev. Ecuat. Neurol.* 26, 128–134.
7. Frank, S. T. Aural sign of coronary-artery disease. *N. Engl. J. Med.* 289, 327–328 (1973).
8. Christoffersen, M. & Tybjaerg-Hansen, A. Visible aging signs as risk markers for ischemic heart disease: Epidemiology, pathogenesis and clinical implications. *Ageing Res. Rev.* 25, 24–41 (2016).
9. Petrakis, N. L. Diagonal earlobe creases, type A behavior and the death of Emperor Hadrian. *West. J. Med.* 132, 87–91 (1980).
10. Galassi, F. M. et al. Palaeopathology of the earlobe crease (Frank's sign): New insights from Renaissance art. *Int. J. Cardiol.* 236, 82–84 (2017).
11. Thompson, R. C. et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. *Lancet Lond. Engl.* 381, 1211–1222 (2013).
12. Wu, X.-L., Yang, D.-Y., Zhao, Y.-S., Chai, W.-H. & Jin, M.-L. Diagonal earlobe crease and coronary artery disease in a Chinese population. *BMC Cardiovasc. Disord.* 14, 43 (2014).
13. Wu, X.-L., Yang, D.-Y., Zhao, Y.-S., Chai, W.-H. & Jin, M.-L. Diagonal earlobe crease and coronary artery disease in a Chinese population. *BMC Cardiovasc. Disord.* 14, 43 (2014).
14. Kang, E. H. & Kang, H. C. Association Between Earlobe Crease and the Metabolic Syndrome in a Cross-sectional Study. *Epidemiol. Health* 34, e2012004 (2012).
15. Rodríguez-López, C. et al. Earlobe Crease Shapes and Cardiovascular Events. *Am. J. Cardiol.* 116, 286–293 (2015).
16. Del Brutto, O. H. et al. Door-to-door survey of major neurological diseases in rural Ecuador--the Atahualpa Project: methodological aspects. *Neuroepidemiology* 23, 310–316 (2004).
17. Del Brutto, O. H., Mera, R. M., Castillo, P. R. & Del Brutto, V. J. Key findings from the Atahualpa Project: what should we learn? *Expert Rev. Neurother.* 18, 5–8 (2018).
18. Elliott, W. J. & Karrison, T. Increased all-cause and cardiac morbidity and mortality associated with the dia-

- gonal earlobe crease: a prospective cohort study. *Am. J. Med.* 91, 247–254 (1991).
19. Oda, N. et al. Relation of the Bilateral Earlobe Crease to Endothelial Dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 119, 1983–1988 (2017).
 20. Evrengül, H. et al. Bilateral diagonal earlobe crease and coronary artery disease: a significant association. *Dermatol. Basel Switz.* 209, 271–275 (2004).
 21. Iorgoveanu, C., Zaghoul, A., Desai, A., Krishnan, A. M. & Balakumaran, K. Bilateral Earlobe Crease as a Marker of Premature Coronary Artery Disease. *Cureus* 10, e2616 (2018).
 22. Cumberland, G. D., Riddick, L. & Vinson, R. Earlobe creases and coronary atherosclerosis. The view from forensic pathology. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* 8, 9–11 (1987).
 23. Ishii, T. et al. Earlobe crease and atherosclerosis. An autopsy study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 38, 871–876 (1990).
 24. Edston, E. The earlobe crease, coronary artery disease, and sudden cardiac death: an autopsy study of 520 individuals. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* 27, 129–133 (2006).
 25. Patel, V. et al. Diagonal earlobe creases and atheromatous disease: a postmortem study. *J. R. Coll. Physicians Lond.* 26, 274–277 (1992).
 26. Kamal, R. et al. Diagonal Earlobe Crease as a Significant Marker for Coronary Artery Disease: A Case-control Study. *Cureus* 9, e1013 (2017).
 27. Kwai-Ping Suen, L., Lau, Y.-K., Ma, H.-C., Lai, K.-W. & Holroyd, E. Predictive value of auricular diagnosis on coronary heart disease. *Evid.-Based Complement. Altern. Med. ECAM* 2012, 706249 (2012).
 28. Celik, S., Erdoğan, T., Gedikli, O., Kiriş, A. & Erem, C. Diagonal ear-lobe crease is associated with carotid intima-media thickness in subjects free of clinical cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 192, 428–431 (2007).
 29. Glavic, J., Cerimagic, D., Lovrencic-Huzjan, A., Vukovic, V. & Demarin, V. Frank's sign as a risk factor for cerebrovascular disease. *Atherosclerosis* 196, 477–478 (2008).
 30. Ziyrek, M., Şahin, S., Özdemir, E., Acar, Z. & Kahraman, S. Diagonal earlobe crease associated with increased epicardial adipose tissue and carotid intima media thickness in subjects free of clinical cardiovascular disease. *Turk Kardiyol. Dernegi Arsivi Turk Kardiyol. Derneginin Yayin Organidir* 44, 474–480 (2016).
 31. Shrestha, I. et al. Diagonal ear-lobe crease is correlated with atherosclerotic changes in carotid arteries. *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.* 73, 1945–1949 (2009).
 32. Rerknimitr, P. et al. Anterior Tragal Crease Is Associated With Atherosclerosis: A Study Evaluating Carotid Artery Intima-Media Thickness. *Angiology* 68, 683–687 (2017).
 33. Del Brutto, O. H., Mera, R. M., Costa, A. F., Castillo, P. R. & Matcha, G. On the association between earlobe crease and the carotid intima-media thickness: A population-based study. *Heliyon* 5, e01556 (2019).
 34. Korkmaz, L. et al. Association between Diagonal Earlobe Crease and Cardio-Ankle Vascular Index in Asymptomatic Hypertensive Patients. *Med. Princ. Pract.* 22, 530–534 (2013).
 35. Korkmaz, L. et al. Earlobe Crease May Provide Predictive Information on Asymptomatic Peripheral Arterial Disease in Patients Clinically Free of Atherosclerotic Vascular Disease. *Angiology* 65, 303–307 (2014).
 36. Del Brutto, O. H., Mera, R. M., Costa, A. F., Zambrano, M. & Sedler, M. J. The Association between Earlobe Crease (Frank's Sign) and Abnormal Ankle-Brachial Index Determination Is Related to Age: A Population-Based Study. *Int. J. Vasc. Med.* 2018, 1–4 (2018).
 37. Del Brutto, O. H. & Costa, A. F. Diagonal Earlobe Crease Revealing Intracranial Atherosclerosis. *J. Neurosci. Rural Pract.* 9, 256–257 (2018).
 38. Zapata-Wainberg, G. & Vivancos, J. Bilateral Earlobe Creases. *N. Engl. J. Med.* 368, e32 (2013).
 39. Del Brutto, O. H., Costa, A. F. & Mera, R. M. Intracranial Atherosclerosis And The Earlobe Crease (Frank's Sign). A Population Study. *Rev. Ecuat. Neurol.* 27, 20–24 (2018).
 40. Nazzal, S., Hijazi, B., Khalila, L. & Blum, A. Diagonal Earlobe Crease (Frank's Sign): A Predictor of Cerebral Vascular Events. *Am. J. Med.* 130, 1324.e1-1324.e5 (2017).
 41. Levine, R. L. & Daly, R. F. Diagonal earlobe creases and ischemic stroke: Preliminary report. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 3, 106–111 (1993).
 42. Korkmaz, H. A. A. Relationship between the earlobe crease and brain white matter abnormalities in apparently healthy subjects. *Turk J Med Sci* 6.
 43. Rodríguez-López, C. et al. Earlobe Crease Shapes and Cardiovascular Events. *Am. J. Cardiol.* 116, 286–293 (2015).
 44. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 9, 689–701 (2010).
 45. de Groot, J. C. et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann. Neurol.* 47, 145–151 (2000).
 46. Del Brutto, O. H., Mera, R. M., Del Brutto, V. J., Zambrano, M. & Lama, J. White matter hyperintensities of presumed vascular origin: a population-based study in rural Ecuador (The Atahualpa Project). *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.* 10, 372–375 (2015).
 47. Del Brutto, O. H., Mera, R. M., Zambrano, M. & Costa, A. F. The association between earlobe crease (Frank's sign) and cognitive performance is related to age. Results from the Atahualpa Project. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 79, 104–107 (2018).

Acknowledgments: Dr. Oscar H. Del Brutto who contributed with unpublished original data and pictures for this review.

Disclosure: Nothing to disclose.

Funding: None.

Estimulación Eléctrica en Niños y Adolescentes Con Parálisis Cerebral: Una Revisión Sistemática

Electrical Stimulation In Children And Adolescents With Cerebral Palsy: A Systematic Review

Raul Sulla-Torres¹, Ruben Vidal-Espinoza², Jaime Pacheco-Carrillo³, Jorge Apaza-Cruz⁴, Jose Sulla-Torres⁵,
Cristian Luarte-Rocha⁶, Marco Cossio-Bolaños⁷, Rossana Gomez-Campos⁷

Resumen

Objetivos: Analizar los rangos de edad más investigados en niños con parálisis cerebral (PC). Identificar las regiones anatómicas tratadas mediante electro-estimulación (EE). Determinar la frecuencia y duración de los protocolos utilizados en los estudios efectuados entre el 2009 al 2019.

Metodología: Se efectuó un estudio bibliográfico de revisión sistemática sobre el uso de EE en niños con PC en los últimos 10 años. Se consideró la búsqueda en la base de datos Pub Med. Se utilizó la técnica de la observación para extraer la información y se registraron los indicadores en una ficha de evaluación (tipo de estudio, muestra, región anatómica tratada, sujetos investigados, frecuencia y duración de las terapias).

Resultados: La mayoría de los estudios han desarrollado los tratamientos con EE en las piernas y en los extensores del codo y la muñeca y un estudio -al mismo tiempo- en rostro y piernas. Las edades investigadas oscilan desde 1 hasta los 16 años. Los protocolos han sido utilizados desde 3 hasta 5 veces por semana, y van desde 2 semanas hasta 12 semanas. El tiempo de administración de la EE osciló entre 20 a 60 minutos.

Conclusión: Para conseguir beneficios positivos es necesario desarrollar programas desde 3-5 veces por semana y cada sesión en periodos de 20 a 60 minutos. Esta sistematización podría contribuir a una organización eficaz en futuros programas de intervención y en la estimulación de otras regiones anatómicas poca exploradas.

Palabras clave: Estimulación eléctrica, parálisis cerebral, intervenciones, niños y adolescentes.

Abstract

Objectives: To analyze the most investigated age ranges in children with cerebral palsy. To identify the anatomical regions treated by electro stimulation. To determine the frequency and duration of the protocols used in the studies carried out between 2009 to 2019.

Methodology: A systematic review of the literature on the utilization of electro stimulation in children with cerebral palsy in the last 10 years was carried out. The search was considered in the Pub Med database. The observation technique was used to extract the information and the indicators were recorded in an evaluation form (type of study, sample, anatomical region treated, subjects investigated, frequency and duration of therapies).

Results: Most of the studies have developed the treatments with electro stimulation in the legs and extensors of the elbow and the wrist and one study -at the same time- in the face and legs. The ages investigated ranged between 1 and 16 years. The protocols have been used from 3 to 5 times per week and in a range of 2 to 12 weeks. The time of administration of the electro stimulation ranged between 20 to 60 minutes.

Conclusion: To obtain positive benefits it is necessary to develop programs from 3-5 times per week and each session in periods of 20 to 60 minutes. This systematization could contribute to an efficient organization in future intervention programs and in the stimulation of other anatomical regions less explored.

Keywords: Electrical stimulation, cerebral palsy, interventions, children and adolescents.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

¹Universidad Católica Santa María, Arequipa, Perú

²Universidad Católica Silva Henríquez, Santiago, Chile

³Universidad del Bio Bio, Chillán, Chile

⁴Departamento Académico de Ingeniería Electrónica, facultad de Ingeniería Mecánica Eléctrica, Electrónica y Sistemas, Universidad Nacional del Altiplano, Puno, Perú

⁵Universidad Nacional de San Agustín, Arequipa, Perú.

⁶Universidad San Sebastián, Concepción, Chile

⁷Universidad Católica del Maule, Talca, Chile

Correspondencia:

Rossana Gómez-Campos

Avenida San Miguel N° 3605

Facultad de Ciencias de la Educación

Universidad Católica del Maule. Talca, Chile

E-mail: rossanaucamp@gmail.com

Introducción

La parálisis cerebral (PC) se caracteriza por la debilidad muscular, alteración de la coordinación de los músculos y espasticidad de las extremidades.¹ Además, son acompañados por alteraciones de la sensibilidad, cognición, comunicación, percepción, trastornos de la conducta y convulsiones.²

Este trastorno neurológico pediátrico está fuertemente asociado con cuestiones de salud pública e inclusive con la presencia de múltiples incapacidades y diversos niveles de dependencia.³ Estos pacientes muestran una gran heterogeneidad (por ejemplo, diplejía, hemiplejía, marcha atáxica y marcha espástica, todos con síntomas más o menos graves).⁴

De hecho, la investigación de la PC en los últimos años se ha profundizado en niños y adolescentes, especialmente en programas de intervención,⁵⁻⁸ puesto que la meta de cualquier programa de tratamiento para la PC es maximizar la función y minimizar el desarrollo de problemas secundarios, disminuir el número de caídas, mejorar la participación en actividades con otras personas, mejorar su apariencia estética, desarrollar sus habilidades cognitivas, habilidades sociales, estado emocional e independencia funcional.⁹

En ese sentido, la EE es considerada una técnica mínimamente invasiva, la que puede ser utilizada desde una perspectiva funcional, neuromuscular y terapéutica.¹⁰ Esta consiste en aplicar una corriente eléctrica de intensidad suficiente para provocar estimulación funcional, neuromuscular y estimulación terapéutica.¹¹ Por lo general se utilizan para modificar los impedimentos y las limitaciones de la actividad muscular en niños con PC.⁴

En consecuencia, ante la necesidad de tratar la alta frecuencia y los múltiples problemas que caracterizan a los niños con PC, como por ejemplo, mejorar la rigidez y reflejos exagerados (espasticidad), estimular los músculos antagonistas, fortalecer los músculos en general y mejorar el tiempo de movimiento coordinado,¹¹ es necesario que los profesionales de las ciencias de la salud y los investigadores en general asuman estos desafíos con el propósito de mejorar el estado de salud de esta población altamente vulnerable.

En consecuencia, conocer los grupos etarios más estudiados, las regiones anatómicas estimuladas y la frecuencia y duración de los tratamientos desarrollados por medio de EE en niños con PC podrían contribuir en la planificación de acciones que tengan que ver con la implementación de futuros programas de intervención.

Por lo tanto, los objetivos del estudio son: a) analizar los rangos de edad más investigados, b) identificar las regiones anatómicas tratadas mediante electro-estimulación y c) determinar la frecuencia y duración de los

protocolos utilizados en los estudios efectuados entre el 2009 al 2019 en la base de datos Pub Med.

Métodos

Tipo de estudio

Se efectuó un estudio bibliográfico de revisión sistemática sobre el uso de EE en niños con PC en los últimos 10 años. Se consideró la búsqueda de información desde los años 2009-2019. Todos los estudios están publicados en idioma inglés que se han efectuado en todo el mundo. Las palabras clave utilizadas fueron: electric stimulation, vest, cerebral palsy, children. Se excluyeron investigaciones que fueron desarrolladas fuera del rango de años considerado, incluyendo hasta el 30 de abril 2019. Se excluyeron los estudios que no habían utilizado ningún tipo de EE.

Técnicas e instrumentos

Se utilizó la técnica de la observación para sistematizar los artículos originales. Se elaboró una ficha de observación para registrar la información. Los indicadores utilizados fueron, tipo de estudio, muestra, región anatómica tratada, sujetos investigados, frecuencia y duración de las terapias.

Procedimiento de búsqueda bibliográfica

Se utilizó la base de datos de Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos denominada Pub Med (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), cuyas temáticas están asociadas al campo de las ciencias de la salud. Este periodo de búsqueda de información tuvo como duración una semana desde el 1 al 19 de mayo 2019. La mejor información de búsqueda de coincidencia fue: MeSH Terms: cerebral palsy; research design; electric stimulation; child.

El proceso de selección de estudios se basó en las sugerencias descritas por Liberati et al¹² siguiendo las cuatro fases del flujograma denominado PRISMA. La figura 1 muestra todo el proceso desarrollado.

En la primera etapa se identificó un total de 26 artículos a nivel internacional (Pub Med), los que fueron considerados como posibles estudios potenciales para la sistematización. En la segunda etapa (tamizaje) se procedió a la lectura del total de los resúmenes y la metodología de los estudios. En la tercera etapa se identificaron los estudios como elegibles los que pasaron a ser incluidos (n= 15). En general, se incluyeron los estudios que tenían que ver con las palabras claves utilizadas en el estudio y un rango de edad máximo de 16 años, los que al final se redujeron a nueve estudios. Se excluyeron los estudios mixtos (cualitativos y cuantitativos) y revisiones sistemáticas y de meta-análisis.

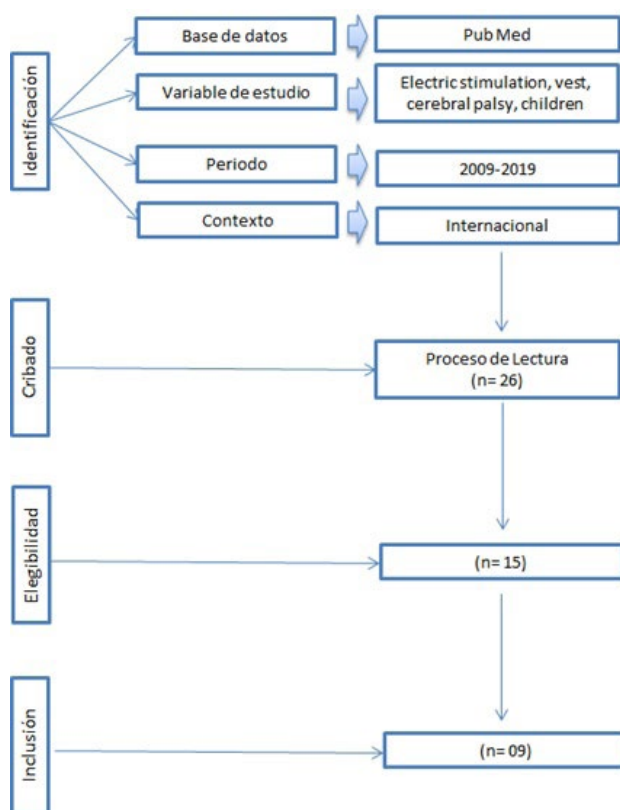


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para sistematización de artículos originales 2009-2019.

Análisis de estudios

El proceso de organización de los datos de cada uno de los artículos se digitó en plantillas de Excel. A partir de ello, se sistematizó la información por medio de análisis cualitativos y/o cuantitativos. Se describieron los datos en tablas y se organizaron por medio de frecuencias (f). Estos indicadores permitieron cuantificar de forma descriptiva los nueve estudios según año, tamaño de muestra, región anatómica tratada, rango de edad, y protocolo utilizado (frecuencia y duración).

Resultados

Los estudios efectuados desde 2009 hasta 2019 se encuentran descritos en la tabla 1. Los nueve estudios han desarrollado estudios experimentales (programas de intervención) utilizando EE para tratar a niños y adolescentes con PC en una región anatómica específica.

En general, la mayoría de los estudios han desarrollado los tratamientos con EE en las piernas (gastrocnemio) (n=4) y en los extensores del codo y la muñeca (n=4) y un estudio en el rostro y al mismo tiempo en las piernas.

Los rangos de edad investigados durante los años 2009 a 2019 se muestran en la figura 2. Las edades investigadas según los nueve estudios oscilan desde 1 hasta los 16 años. Nótese que 5 estudios han efectuado sus investigaciones en niños comprendidos desde 1 hasta los 6 años. Los otros 4 estudios han investigado en edades superiores hasta los 11, 14 y 16 años, respectivamente.

En cuanto a los protocolos utilizados para las terapias con EE se muestran en la figura 3, que indica que han sido utilizados desde 3 hasta 5 veces por semana, y van desde 2 semanas hasta 12 semanas en su mayoría, salvo el estudio Xu et al que efectuó 48 semanas. En general, el tiempo de administración de la EE en los niños con PC osciló entre 20 a 60 minutos.

Nº	Estudios	Rango de edades															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	Solopova et al																
2	Xu et al																
3	Zhao et al																
4	Karabay et al																
5	Yildizgören et al																
6	Xu et al																
7	Seifart et al																
8	Postans et al																
9	Rodríguez-Reyes et al																

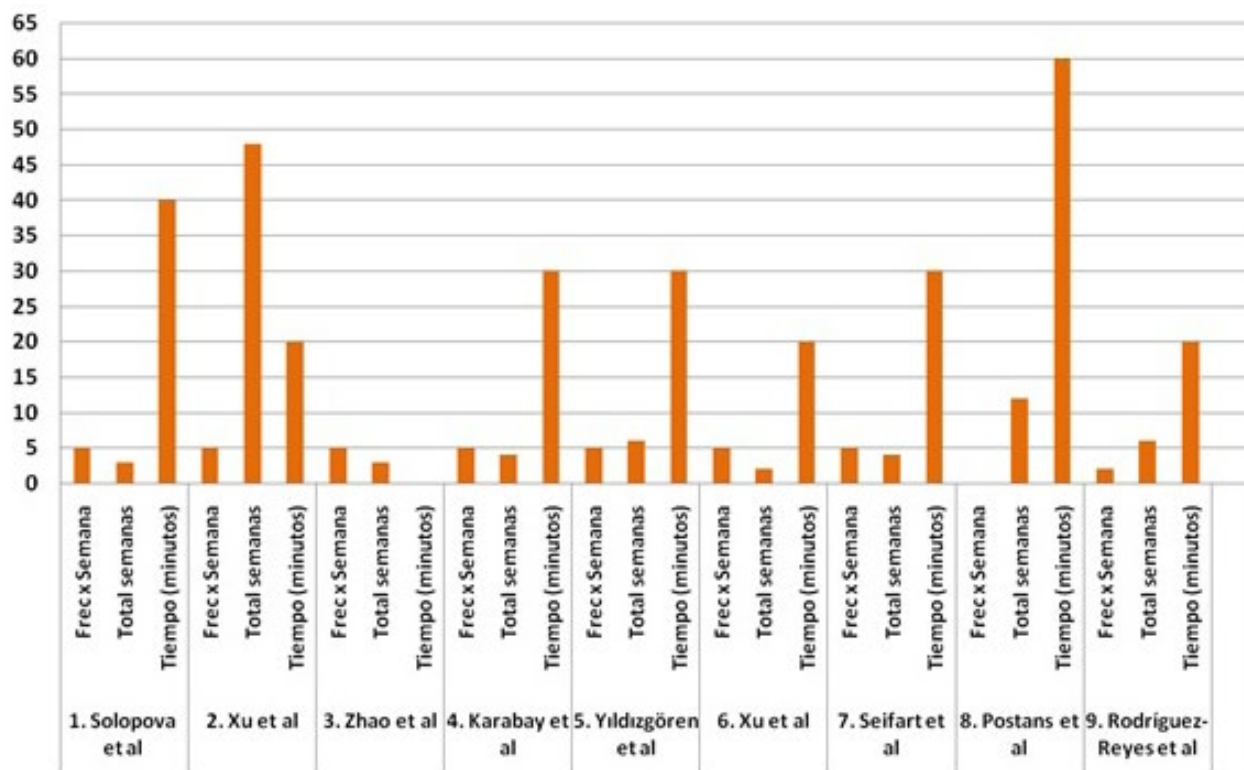
Figura 2. Rango de edades utilizadas por las investigaciones 2009-2019 que aplican terapias de EE con PC

Tabla 1. Estudios experimentales que han utilizado electro-estimación en niños y adolescentes con parálisis cerebral.

Nº	Autores	Año	Tipo de estudio	Tamaño Muestra	Región Anatómica tratada
01	Solopova et al	2017	Experimental	GE= 13 / GC= 15	Femur y Gastrocnemio
02	Xu et al	2015	Experimental	GE= 23/ GE = 22/ GE= 22	Brazo y Manos
03	Zhao et al	2015	Experimental	G.Es = 21 / G. SE= 19	Rostro y Piernas (gastrocnemio)
04	Karabay et al	2015	Experimental	GE= 14 / GC= 14	Gastrocnemio
05	Yildizgören et al	2014	Experimental	GE= 12 / GC= 12	Muñeca
06	Xu et al	2012	Experimental	GE= 13/ GC= 15	Muñeca
07	Seifart et al	2010	Experimental	GE= 08 / GC= 07	Piernas Gastrocnemio
08	Postans et al	2010	Experimental	GE= 6	Muñeca y codo
09	Rodríguez-Reyes et al	2009	Experimental	GE= 10	Muñeca y Codo

Leyenda: GE: Grupo experimental, GC: Grupo Control, Es: Espasmo, SE: Sin espasmo.

Figura 3. Protocolos utilizados para EE en niños y adolescentes con PC durante los años 2009-2019.



Discusión

Los resultados del estudio han demostrado que en los 10 últimos años (Pub Med) el rango de edad más investigado oscila dese 1 hasta los 16 años. Además 5 estudios de los 9 identificados han considerado en sus muestras a niños de ambos sexos de 1 hasta los 6 años, inclusive hay dos estudios que han incluido edades tempranas y avanzadas.

Estas preferencias podrían deberse al hecho que los programas de intervención en muestras con PC por lo general se deben realizar precozmente, puesto que esto podría ayudar a estimular más rápidamente el cerebro inmaduro¹³ y minimizar deficiencias motoras e incapacidades comúnmente encontradas en esta población.¹⁴

De hecho, los estudios sistematizados en general se han centrado en su mayoría a mejorar no sólo las funciones corporales y habilidades funcionales, sino en optimizar la coordinación, contracturas, el dolor, el estrés y la sensibilidad.^{5-8,15-19}

En general, investigar en niños y adolescentes en fase de crecimiento es relevante, y mejor aun cuando se trata de edades tempranas, ya que los niños tienen la posibilidad de recibir estimulación y atención adecuada y a tiempo, con lo cual, es posible mejorar la independencia funcional, aliviar la carga familiar y consecuentemente la calidad de vida.

Este tipo de intervenciones favorece a los niños para que puedan integrarse y desarrollarse dentro del medio familiar y social con más facilidad,²⁰ sin embargo,

es necesario destacar que cuando se trabaja con niños con PC se debe considerar a la familia, puesto que juega un papel relevante en el inicio de las terapias, organización de los planes, esperanza y visión de futuro.²¹

En cuanto a las regiones anatómicas de EE, los resultados sistematizados mostraron que los nueve artículos reportaron beneficios positivos en niños con PC, en especial cuando han sido estimulados específicamente en el gastrocnemio, músculos faciales, los extensores del codo y la muñeca.^{5-8,15-19} Estas evidencias reflejan en general que las regiones anatómicas preferidas por la mayoría de los estudios fueron las extremidades superiores e inferiores.

Estos resultados observados hacen suponer que los programas de intervención desarrollados están interesados en el control y reflejo de enderezamiento, mejoramiento de la marcha cuando se estimulan las extremidades inferiores^{10,22} y por el contrario, cuando se estimulan las extremidades superiores, los programas están orientados al fortalecimiento muscular e incremento de rango articular de forma general²³ y más específicamente para mejorar las funciones como sujetar, agarrar, mover los brazos y soltar objetos.²⁴

La EE en niños con PC, tanto en las extremidades superiores, como en inferiores podría jugar un papel relevante en el presupuesto familiar,²⁵ siempre que exista la iniciativa de instituciones que promociónen estos programas de intervención para las familias con miembros que padecen de PC.

Esta política podría contribuir al desarrollo de la autonomía, al mejoramiento de la convivencia familiar y social, y a la adopción de una rutina diaria que facilite la interacción con el entorno donde se desarrollan.²⁶

Respecto a la frecuencia y duración de las intervenciones desarrolladas, las nueve investigaciones han evidenciado resultados alentadores en sus diseños experimentales (aleatorizados), puesto que, a pesar de presentar diversas metodologías para la localización de los puntos anatómicos, intensidad, y duración en los tiempos de tratamiento (extremidades superiores e inferiores), han reportado resultados positivos en niños y adolescentes con PC.

Estos programas de intervención por medio de EE en su mayoría se realizó entre 20 a 60 minutos por sesión y por lo general fueron efectuadas desde 3 a 5 veces por semana. Las duraciones de los programas fueron desde las dos hasta las 12 semanas en su mayoría, aunque hubo un estudio que consideró hasta 48 semanas.

En general, el tiempo de la EE de forma integral según Díaz-Reina²⁷ es alrededor de los 20-30 minutos, aunque De la Cámara, Pardos²⁸ considera 20 minutos aproximadamente. Tiempos de más minutos podrían ocasionar problemas metabólicos en la musculatura y ocasionaría fatiga e incomodidad en los niños.

Además, la frecuencia semanal varió de tres a seis veces por semana, hasta un máximo de seis a ocho semanas.²⁹ De hecho, los resultados de las investigaciones son muy variados, lo que definitivamente impide estandarizar la frecuencia y duración. Lo que sí parece ser evidente es que las intervenciones y/o terapias en los niños con PC no deben ser inferiores a tres veces por semana, cuyos estímulos podrían oscilar entre 20-30 minutos por día. La extensión del programa va depender de las condiciones en que se desarrollen y podrían extenderse hasta 12 semanas aproximadamente.

En suma, esta investigación evidenció información relevante para que futuros estudios puedan diseñar programas de intervención en niños y adolescentes con PC, independientemente del tipo de EE.⁴ Por ejemplo, la estimulación funcional (para estimular la superficie de los músculos y/o nervios que tienen un control motor), la estimulación neuromuscular (estimula la superficie de los músculos que generalmente es de alta intensidad y la duración corta para el propósito de iniciar una contracción y un movimiento subsiguiente) y la estimulación terapéutica (niveles por debajo del umbral que se puede aplicar de forma continua durante un largo período de tiempo). Es ampliamente utilizada y difundida por los profesionales de la fisioterapia y la rehabilitación en diversos tratamientos, que van desde la reparación de tejidos, entrenamiento en pacientes, aumento de fuerza, alivio del dolor (analgésico), mejoramiento de la apariencia estética, desarrollar sus habilidades cognitivas, habilidades sociales, estado emocional e independencia funcional.^{9,30-32}

Algunas limitaciones deben ser descritas en esta revisión. Por ejemplo, se buscó información de una sola base de datos (Pub med), esto podría limitar la cantidad de investigaciones originales efectuadas durante los últimos diez años; además, no se pudieron homogeneizar las investigaciones sistematizadas debido a la heterogeneidad de la muestra y las terapias desarrolladas según necesidades de los pacientes. Futuras revisiones deben considerar estos aspectos para especificar la información de los investigadores y profesionales de las ciencias de la salud.

En conclusión, estos resultados sugieren que para conseguir beneficios positivos en niños con PC por medio de la EE en el gastrocnemio y los extensores del codo y la muñeca es necesario desarrollar programas desde 3 hasta 5 veces por semana y cada sesión en periodos de 20 a 60 minutos. No obstante es necesario analizar a profundidad el tipo de trastorno de los pacientes, esta sistematización podría contribuir a una organización eficaz en futuros programas de intervención y en la estimulación de otras regiones anatómicas poca exploradas por los investigadores.

Referencias

1. Stackhouse SK, Binder-Macleod SA, Lee SC. Voluntary muscle activation, contractile properties, and fatigability in children with and without cerebral palsy. *Muscle and Nerve* 2005; 31(5): 594- 601.
2. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007; 109: 8-14.
3. Baltor MRR, Dupas G. Experiences from families of children with cerebral paralysis in context of social vulnerability. *Revista Latino-Americana de Enfermagem* 2013;21(4):956-63
4. Caurough JH, Naik SK. Children with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis on gait and electrical stimulation. *Clinical Rehabilitation* 2010; 24: 963-978
5. Solopova IA, Sukhotina IA, Zhvansky D, Ikoeva GA, Vissarionov SV, Baidurashvili AG, Edgerton VR, Gerasimenko YP, Moshonkina TR. Effects of spinal cord stimulation on motor functions in children with cerebral palsy. *Neurosci Lett.* 2017; 3(639):192-198. doi: 10.1016/j.neulet.2017.01.003.
6. Xu K, He L, Mai J, Yan X, Chen Y. Muscle Recruitment and Coordination following Constraint-Induced Movement Therapy with Electrical Stimulation on Children with Hemiplegic Cerebral palsy: A Randomized Controlled Trial. *PlosOne* 2015; 10(10):e0138608. doi:10.1371/journal.pone.0138608.
7. Yıldızgören MT, Nakipoğlu Yüzer GF, Ekiz T, Özgirgin N. Effects of neuromuscular electrical stimulation on the wrist and finger flexor spasticity and hand functions in cerebral palsy. *Pediatr Neurol.* 2014;51(3):360-4. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.05.009. Epub 2014 May 21.

8. Seifart A, Unger M, Burger M. Functional Electrical Stimulation to Lower Limb Muscles After Botox in Children With Cerebral Palsy. *Pediatr Phys Ther* 2010;22:199–206
9. Díaz-Martínez L, Arellano Saldaña M, del Valle Cabrera MG, Miranda Duarte A, Rodríguez Reyes G, Montero Aldo A. Utilidad de la estimulación eléctrica neuromuscular posterior a la aplicación de toxina botulínica en niños con hemiparesia espástica. *Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación* 2005; 17: 16-22
10. Postans NJ, Granat MH. Effect of functional electrical stimulation, applied during walking, on gait in spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 46–52
11. Merrill DR. Review of electrical stimulation in cerebral palsy and recommendations for future directions. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2009, 51 (Suppl. 4): 154–165
12. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med* 2019;6:e1000100. doi:10.1371/journal.pmed.1000100.
13. Lima CLA, Fonseca LF. Parálisis Cerebral: neurologia, ortopedia, reabilitação. Rio de Janeiro (RJ): Editora Guanabara Koogan; 2008.
14. Lacerda TTB, Magalhães LC. Análise da validade dos itens do Movement Assessment of Infants - MAI - para crianças pré-termo. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant* 2006; 6(3):297-308.
15. Zhao X, Chen M, Du S, Li H, Li X: Evaluation of stress and pain in young children with cerebral palsy during early developmental intervention programs: a descriptive study. *Am J Phys Med Rehabil* 2015;94:169Y179
16. Ilkay Karabay, Tuna Go khan, Unsal-Malas F, Kara M, Tiftik T, Erso M, Ozcakar L. Short-term effects of neuromuscular electrical stimulation on muscle architecture of the tibialis anterior and gastrocnemius in children with cerebral palsy: preliminary results of a prospective controlled study. *Am J Phys Med Rehabil* 2015;94:728Y733
17. Xu K, Wang L, Mai J, He L. Efficacy of constraint-induced movement therapy and electrical stimulation on hand function of children with hemiplegic cerebral palsy: a controlled clinical trial. *Disability & Rehabilitation*, 2012; 34(4): 337–346.
18. Postans N, Wright P, Bromwich W, Wilkinson I, Farmer S, Swain I. The combined effect of Dynamic splinting and Neuromuscular electrical stimulation in reducing wrist and elbow contractures in six children with Cerebral palsy. *Prosthetics and Orthotics International*, 2010; 34(1): 10–19
19. Rodríguez-Reyes G, Alessi-Montero A, Díaz-Martínez L, Miranda-Duarte A, Pérez-Sanpablo A. Botulinum Toxin, Physical and Occupational Therapy, and Neuromuscular Electrical Stimulation to Treat Spastic Upper Limb of Children With Cerebral Palsy: A Pilot Study. *Artif Organs* 2010;34 (3): 230-234.
20. Gutiez P, Ruiz E. Orígenes y Evolución de la Atención Temprana. Una Perspectiva Histórica de la Génesis de la Atención Temprana en Nuestro País. *Agentes Contextos y Procesos. Psicología Educativa* 2012; 18(2): 107-122.
21. Rosenbaum P, King S, Law M, King G, Evans J. Family-Centred Service. *Physical & Occupational Therapy In Pediatrics*. 1998;18(1):1-20
22. Semenova KA. The problem of rehabilitation treatment of children with cerebral palsy, *Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S.S. Korsakova*, 2012; 2(7): 9.
23. Alon G, Lewitt AF, McCarty PA. Functional electrical stimulation (FES) may modify the poor prognosis of stroke survivors with severe motor loss of the upper extremity: A preliminary study. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87:627-36.
24. Powell J, Pandyan AD, Granat M, Cameron M, Stott DJ. Electrical stimulation of wrist extensors in post-stroke hemiplegia. *Stroke* 1999;30:1384-9
25. Poletto M, Koller SH. Contextos ecológicos: promotores de resiliência, fatores de risco e de proteção. *Estud Psicol.* 2008;25(3):405-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-166X2008000300009>
26. Morilla C, Tanuri CA, Scarpellini AC, dos Santos P. Family resources and promotion of development of children with cerebral palsy. *J Hum Growth Dev.* 2017; 27(2): 166-174
27. Díaz-Reina D. El uso de la electroterapia en niños con parálisis cerebral, equipos utilizados y programación. *Mov.Cient.* 2009;3(1):82-87.
28. De la Camara, M, Pardos I. Revisión de los beneficios físicos de la electroestimulación integral. *Apuntes. Educación Física y Deportes* 2016; 123: 28-33
29. Salazar AP, Pagnussat A, Alves Pereira G, Scopel G, Lukrafka JL. Neuromuscular electrical stimulation to improve gross motor function in children with cerebral palsy: a meta-analysis. *Braz J Phys Ther.* 2018, <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2019.01.006>
30. Sluka KA, Bailey K, Bogush J, Olson R, Ricketts A. Treatment with either high or low frequency TENS reduces the secondary hyperalgesia observed after injection of kaolin and carrageenan into the knee joint. *Pain.* 1998; 77(1):97-102.
31. Russo TL, França CN, Castro CES, Salvini TF. Alterations of the chronaxie, reobase and accommodation in denervated skeletal muscle submitted to electrical stimulation. *Rev Bras Fisioter.* 2004;8(2):169-75.
32. Sheffler LR, Chae J. Neuromuscular electrical stimulation in neurorehabilitation. *Muscle Nerve.* 2007;35(5):562-90.

Financiamiento: A la Universidad Católica de Santa María de Arequipa por los fondos para la investigación de proyectos a través del Vicerrectorado de Investigación

Desempeño en Funciones Ejecutivas de Adultos Mayores: Relación Con su Autonomía y Calidad de Vida

Executive Functions Performance In Old Adults: Relationship With Autonomy And Quality Of Life

Dra. Nancy Lepe-Martínez¹, Lic. Francisca Cancino-Durán², Lic. Fernanda Tapia-Valdés², Lic. Pamela Zambrano-Flores²,
Lic. Patricia Muñoz-Veloso², Dra. Ivonne Gonzalez-San Martín³, Dr. Carlos Ramos-Galarza⁴

Resumen

A lo largo del ciclo vital, el ser humano es capaz de controlar de manera consciente sus pensamientos, emociones y conducta de manera que se ajusten a las demandas del entorno, lo que se va perdiendo con la vejez, afectando la vida independiente y autónoma de las personas, impactando negativamente su calidad de vida. El propósito de esta revisión es determinar las funciones ejecutivas que se ven más deterioradas con el paso de los años. Se usó el método de revisión narrativa para recopilar los artículos que abordaban la relación entre funciones ejecutivas y calidad de vida en adultos mayores sin daño cognitivo grave. Los resultados muestran que las funciones ejecutivas que más se afectan con los años son la atención, memoria operativa y fluidez verbal, implicadas en la búsqueda y actualización de información; flexibilidad cognitiva, responsable de generar modificaciones en la conducta, pensamiento y razonamiento, fundamentales en el funcionamiento cognitivo eficiente. Además, se reporta un enlentecimiento en el razonamiento, déficit inhibitorio, déficit de transmisión y sensorio-perceptivo. Se concluye que las funciones ejecutivas son sensibles al proceso de envejecimiento y afectan progresivamente la autonomía y calidad de vida de los adultos mayores. Se cree relevante generar programa de mantenimiento de estas funciones cognitivas, como una forma de promover un envejecimiento exitoso.

Palabras claves: Funciones ejecutivas, adulto mayor, calidad de vida, autonomía en adultos mayores.

Abstract

Throughout the life cycle, the human being is able to consciously control his thoughts, emotions and behavior in a way that adjusts to the demands of the environment, which is lost with old age, affecting the independent and autonomous life of people, negatively impacting their quality of life. The purpose of this review is to determine the executive functions that are most impaired over the years. The narrative review method was used to collect articles that addressed the relationship between executive functions and quality of life in older adults without severe cognitive impairment. The results show that the executive functions that are most affected over the years are attention, working memory and verbal fluency, involved in the search and updating of information; cognitive flexibility, responsible for generating modifications in behavior, thinking and reasoning, fundamental in efficient cognitive functioning. In addition, a slowdown in reasoning, inhibitory deficit, transmission deficit and sensory-perceptive is reported. It is concluded that executive functions are sensitive to the aging process and progressively affect the autonomy and quality of life of older adults. It is considered relevant to generate a maintenance program for these cognitive functions, as a way to promote successful aging.

Keywords: Executive functions, older adults, quality of life, autonomy in older adults.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

¹Académica Facultad de Ciencias de la Educación, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

²Carrera de Educación Especial, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

³Centro Interdisciplinario de Innovación Educativa (CIED) Universidad Santo Tomás, Chile

⁴Académico Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador.

Correspondencia:

Dra. Nancy Lepe-Martínez
Avenida San Miguel 3605, Talca, Chile.
E-mail: nlepe@ucm.cl

Introducción

Las Funciones Ejecutivas (FE) comprenden un conjunto de habilidades cognoscitivas cuyo principal objetivo es facilitar la adaptación en las distintas etapas de la vida a situaciones nuevas y complejas, más allá de las conductas consideradas habituales y automáticas. Éstas comprenden estrategias cognitivas, tales como la solución de problemas, formación de conceptos, planeación y memoria de trabajo.¹ Específicamente las FE se relacionan con destrezas para establecer metas, flexibilidad del pensamiento, inhibición de respuestas automáticas para ejecutar otra más ajustada al contexto, como también con la capacidad de desarrollar planes de acción, la autorregulación del comportamiento y la fluidez verbal.² Se pueden entender como las rutinas responsables de la monitorización y regulación de los procesos cognitivos durante la realización de tareas cognitivas complejas.³

Las definiciones de FE son muy variadas y pocas veces se encuentran coincidencias entre estas. Sin embargo, existen criterios supra ordinales que permiten comprender mejor el cómo abordarlas, es decir, desde la perspectiva ontológica (lo que las FE son),⁴ pragmática (lo que hacen)⁵ y nominales (aludiendo a que constructo se trata).⁶ A este escenario se suma la complejidad de ser un concepto que en el contexto de la literatura neuropsicológica aborda el estudio de fenómenos cercanos a la psicología funcionalista, hacen necesario tener presente los criterios que la definen y como esto influye en la revisión.

Desde lo ontológico las FE se han definido como los “procesos que asocian ideas, movimientos y acciones simples y los orientan a la resolución de conductas complejas.”⁴ Del mismo modo Lezak,⁶ las define como las “capacidades mentales esenciales para llevar a cabo una conducta eficaz, creativa y aceptada socialmente” (p. 673). Estas abarcan en la práctica una serie de procesos cognitivos entre los que destacan la anticipación, elección de objetivos, planificación, selección de la conducta, autorregulación, autocontrol y uso de la retroalimentación o más bien conocido como feedback.⁵

Desde el punto de vista funcional se puede afirmar que en el córtex prefrontal se encuentran las funciones cognitivas más complejas y evolucionadas del ser humano, a las que se les atribuye un papel esencial en actividades tan importantes como la creatividad, la ejecución de actividades complejas, la toma de decisiones y el juicio ético y moral.^{7,8} La FE se encuentran en estas áreas cerebrales prefrontales involucradas en las estrategias cognitivas, tales como la solución de problemas, formación de conceptos, planeación y memoria de trabajo.¹

Por otro lado, las FE mantienen una relación jerárquica con capacidades cognitivas como atención y memoria, ejerciendo un control de su funcionamiento para adecuarlo a las metas conductuales de las personas. Lezak⁹ fue la primera en sistematizar el concepto de dife-

renciándolo de las capacidades cognitivas básicas como la memoria, la atención y el lenguaje. Para Lezak¹⁰ las FE se preguntan por el cómo de una conducta, a diferencia de las capacidades básicas que se preguntan por el qué de la conducta. Se trata de un proceso que comienza con la identificación de sus necesidades por parte de una persona, le sigue la planificación de la conducta para satisfacerlas y luego la ejecución de esta.

En relación con los procesos que integran las FE, se pueden dividir en procesos fríos y calientes. Los procesos fríos se relacionan más con respuestas que implican habilidades cognitivas desprovistas de contexto, los procesos calientes se vinculan a respuestas afectivas a situaciones que son significativa, es decir la capacidad de regulación de las emociones.¹¹

Según Lezak¹² la conducta humana está estructurada por tres grandes sistemas que interactúan estrechamente entre sí, el *sistema cognitivo* que facilita la adquisición y el procesamiento de la información por medio de diferentes dominios cognitivos; como la atención, memoria, lenguaje, percepción y pensamiento. Mientras que el *sistema emocional* está relacionado con las emociones, sentimientos y motivaciones que le dan un matiz especial tanto a la cognición como a la conducta. Por último, el *sistema de funciones ejecutivas* se encarga de funciones de coordinación como la planeación, la organización y la verificación de acciones y de estrategias que facilitan la expresión de la conducta ajustada socialmente.

Funciones Ejecutivas

Memoria de trabajo

La memoria implica un conjunto de habilidades que permiten registrar, almacenar y recuperar la información cuando la situación lo demanda, es una función cognoscitiva muy compleja y tiene un papel relevante para el adecuado funcionamiento de otros procesos cognoscitivos. Estas habilidades de la memoria dependen de diferentes sistemas cerebrales descritos en diversos modelos clasificatorios: tiempo, modalidad de la información y conciencia entre otros. En relación con el tiempo, puede ser clasificada en memoria de corto y largo plazo, con relación a la modalidad de información, la memoria se clasifica en verbal o visual, y en relación con la consciencia en memoria explícita o implícita. Del mismo modo, los dos grandes sistemas que clasifican a la memoria son la memoria no declarativa y declarativa.¹³

La memoria que interviene en la realización de importantes tareas cognitivas tales como la comprensión del lenguaje, lectura y el pensamiento es la memoria de trabajo que se define como un sistema que mantiene y manipula temporalmente la información.¹⁴ Figueroa, Lagos y García¹⁵ afirman que la memoria de trabajo tiene una capacidad de almacenamiento limitada, que posibilita la retención, seguimiento y manipulación de la infor-

mación, empleando para ello estrategias de codificación, almacenamiento, mantenimiento, control, inhibición y digitalización de la información.

Las etapas de la memoria son la codificación, almacenamiento y recuerdo o evocación.¹³ En la codificación se realiza el registro de la información en el cerebro, la atención y concentración permite incorporar la información en la memoria a corto plazo, desde ahí la información puede ser trasladada al almacén de largo plazo, las principales estrategias usadas para el registro de la información son la repetición y asociación de significados. En la etapa de almacenamiento a la información se le asigna un significado en la estructura del conocimiento, lo que facilita la recuperación de la información cuando sea necesario, tanto la codificación como el almacenamiento son fundamentales para el proceso de aprendizaje. El proceso de recuperación permite traer a un estado presente la información guardada en la memoria de corto o largo plazo, lo que permite usar la información para resolver una tarea específica.

La memoria de trabajo forma parte de los subsistemas de memoria no declarativa, caracterizada por ser consciente y estar conformada por sistemas de la cognición, destacando que es un almacén temporal y de procesamiento activo de la información, siendo su función no almacenar datos, sino manipularlos. Baddeley¹⁶ definió la memoria de trabajo como un almacén temporal que permite la manipulación de la información para llevar a cabo un amplio rango de actividades cognitivas complejas. Su capacidad de almacenamiento es limitada, ya que la información se desvanece y desaparece en segundos al concluir la tarea.

La estructura de la memoria de trabajo. Se estructura en cuatro subsistemas: el primero relacionado encargado del mantenimiento y manipulación de la información auditivo verbal (bucle fonológico); el segundo de naturaleza espacial, encargado del mantenimiento y manipulación de la información visual y espacial, (agenda visoespacial); el tercero encargado de entregar los recursos atencionales a los diferentes subsistemas (ejecutivo central); por último, retén episódico, que ha sido incorporado recientemente, que se encarga del almacenamiento simultáneo de información de los dos primeros componentes y de la memoria a largo plazo de modo que se crea una representación multimodal y temporal de la situación actual, de modo que se crea una representación multimodal y temporal de la situación actual.¹³

Fluidez verbal

La fluidez verbal en su sentido más amplio consiste en la capacidad de producir un lenguaje espontáneamente fluido, sin excesivas pausas que reflejen dificultades de acceso al léxico. El correcto funcionamiento de esta habilidad requiere de la participación de las capacidades de almacenamiento semántico, de recuperación de la información y la indemnidad de las FE.¹⁷ En síntesis, la fluidez,

es la velocidad y precisión en la búsqueda y actualización de la información, así como la producción de elementos específicos en un tiempo eficiente; es un importante atributo de la corteza prefrontal y se relaciona con la FE de productividad.¹⁸ Además de cumplir una función compleja que implica diferentes procesos cognitivos para la producción lingüística, compromete la capacidad de producción verbal controlada y programada, estrategias de búsqueda, organización y eliminación de respuestas previamente dadas,¹⁹ también utiliza procesos cognitivos como la atención, la memoria de trabajo, la flexibilidad, la velocidad de procesamiento de la información, la iniciativa y el monitoreo de producción, el funcionamiento ejecutivo y la activación del lóbulo frontal.²⁰

Dentro de los tipos de fluidez verbal se encuentran la fluidez verbal semántica y la fluidez verbal fonológica. La fluidez verbal-semántica presenta incrementos continuos al menos hasta los 14-15 años de edad. La fluidez verbal depende más que otras FE de las influencias lingüísticas, psicolingüísticas y cognitivas siendo más sensible a las variables de escolaridad y demanda educativa.²¹

Flexibilidad cognitiva

La flexibilidad cognitiva es considerada por Diamond²² como “el proceso ejecutivo responsable de generar modificaciones en las conductas y pensamientos en contextos dinámicos de las personas, sujetos a rápidos cambios y fluctuaciones, dependiendo de las demandas del entorno” (p. 23). Por ello, la posibilidad de cambiar eficiente y velozmente cuando las circunstancias lo demandan constituye un rasgo esencial del comportamiento adaptativo y ajustado a los objetivos. Sin embargo, la posibilidad de adaptarnos a los cambios del ambiente no sólo requiere de flexibilidad cognitiva, sino también de otros procesos de control ejecutivos como la memoria de trabajo y la inhibición.

Uno de los métodos más utilizados para evaluar la flexibilidad cognitiva es el paradigma de cambio de tarea, procedimiento que se caracteriza por una disminución en el desempeño de los ensayos que implica un cambio en relación con los ensayos donde la tarea se repite, siendo la inhibición el principal mecanismo explicativo de esta materia. Es en esta línea que una de las propuestas teóricas más difundidas es la Teoría de la Inercia de la Tarea, que consistente en la presencia del coste del cambio, deriva de la activación persistente de los procesos establecidos durante la ejecución de los ensayos de la tarea anterior. Por lo tanto, propone que el coste de cambio depende más de la tarea desde la que se cambia, que de la tarea hacia la que se cambia.²³

Por último, la flexibilidad cognitiva es considerada un componente ejecutivo que resulta imprescindible para la adaptación del individuo al medio y por ende para el logro de las distintas metas conductuales. Es por ello, el

análisis de cualquier factor o proceso que puede afectar su desarrollo o funcionamiento constituye un tema de interés para la investigación actual. En este sentido, la función inhibitoria ocupa un rol protagónico para todas las actividades que debe desarrollar el ser humano en relación con las demandas establecidas por su entorno dependiendo de las tareas establecidas a desarrollar.²³

Control inhibitorio

Existe cierto consenso en considerar a la inhibición como un constructo multidimensional o no unitario. Es por esto, que en la literatura se distingue entre distintos procesos inhibitorios con características funcionales y operativas discriminadas.²⁴⁻²⁵ En este sentido, la taxonomía más difundida, es el Modelo Inhibitorio Tripartito²² que distingue tres procesos inhibitorios: inhibición comportamental, inhibición cognitiva e inhibición perceptual. La principal función de la inhibición comportamental es la supresión de respuestas prepotentes. Mientras este proceso contribuye al control del comportamiento los otros dos procesos inhibitorios –la inhibición cognitiva y perceptual- se aplican a la cognición, pues intervienen de manera activa regulando la activación o inhibición de representaciones y pensamientos.

La inhibición cognitiva, es la responsable de disminuir el nivel de activación de las representaciones mentales prepotentes, de los pensamientos de carácter intrusivo o, lo que es lo mismo de la información irrelevante de la memoria de trabajo.²² En líneas generales, este término se refiere a un proceso de control que interviene reduciendo la accesibilidad de aquellas representaciones de la memoria que resultan irrelevantes y que generan interferencia sobre las que se consideran relevantes para el logro de las metas actuales.²⁶ Por último, la inhibición perceptual es el mecanismo que permite focalizar la atención en los estímulos, atenuando la interferencia vinculada a la presencia de otros estímulos presentes en el ambiente. Este proceso inhibitorio cumple un rol fundamental en la atención selectiva funcionando incluso para algunos autores como términos equivalentes debido a su rol principal en la atenuación del efecto de interferencia de distractores externos en un contexto de competencia estimular.^{22,27}

Funciones ejecutivas a lo largo del ciclo vital

Las FE son las funciones que tardan más tiempo en desarrollarse, estas están presentes durante todo el ciclo de la vida. Se dice que, durante los primeros años de vida, el niño parece vivir en un tiempo presente con reacciones solamente a estímulos que se encuentran en su alrededor inmediato. Posteriormente, es capaz de representar estímulos del pasado, planear el futuro, y analizar un problema desde distintos parámetros, buscando soluciones apropiadas a cada uno de ellos,²⁸ esta capacidad para planear y solucionar problemas establece el inicio de las

FE. Se ha encontrado que es hacia los 5 meses de edad cuando el bebé sabe que un juguete continúa existiendo aun cuando está fuera de su vista. Sin embargo, es a partir de los 9 meses de edad aproximadamente que buscará de manera activa el juguete.²⁹

En pruebas de acción-inhibición se encontró que la capacidad para inhibir respuestas es significativamente es mejor en niños de 9 y 12 años, comparados con niños de 6 a 8 años. La superioridad del control atencional en niños de 9 a 11 años, fue corroborada por Brocki y Bohlin.³⁰ La incapacidad para inhibir respuestas automáticas, en niños pequeños no parece ser el resultado de una falta de comprensión de las reglas de una tarea particular, sino más bien a su falta de control de respuestas automáticas. Livesey y Morgan³¹ estudiaron el desempeño de niños de 4 y 5 años en pruebas de acción-inhibición y encontraron que a pesar de que los participantes eran capaces de realizar una discriminación verbal entre las instancias de acción e inhibición y que entendían las reglas de la actividad, sin embargo, no eran capaces de realizar la tarea correctamente al no poder inhibir la respuesta motora inapropiada.

La planeación es la capacidad para identificar y organizar una secuencia de eventos con el fin de lograr una meta específica.³² Desde los 3 años el niño entiende que es capaz de formular propósitos verbales simples relacionados con eventos familiares, siendo también apto para poder solucionar problemas y desarrollar estrategias para prevenir problemas futuros.³³ Este tipo de planeación se complejiza más a la edad de 7 y 11 años, quienes desarrollan un plan de acción mucho más organizado y eficaz.³⁴

La flexibilidad cognoscitiva se define como la habilidad para cambiar rápidamente de una respuesta a otra empleando estrategias alternativas. Implica normalmente un análisis de las consecuencias de la propia conducta y un aprendizaje de sus errores.³⁵ Se estima que la flexibilidad cognoscitiva aparece entre los 3 y los 5 años cuando al niño se le facilita cambiar de una regla a otra, por ejemplo, en tareas de clasificación de objetos.³⁶ Algunos autores creen que, hasta los 7 años el niño continúa presentando dificultades en pruebas de clasificación en las que se debe mantener acceso mental a varias reglas para poder hacer cambios de una regla a otra durante el desempeño de la tarea.³⁷ De Luca y colaboradores³⁸ encontraron que la habilidad para cambiar de una estrategia a otra alcanza el nivel del adulto hacia entre los 8 y los 10 años.

En cuanto a la fluidez verbal, se puede dividir en fluidez verbal fonológica (o alfabética) y semántica. La primera exige la producción de palabras que se inician con un fonema o letra y la segunda requiere que las palabras generadas pertenezcan a una categoría semántica (ejemplo: animales). Algunos autores sugieren que la fluidez verbal se mantiene sin cambio por la edad gracias a que depende de una fuente de conocimiento verbal que se mantiene intacta con el paso de los años.³⁹ Siendo poco sensible al paso del

tiempo y solamente se hacen evidentes en la octava década de la vida.⁴⁰ Las habilidades de fluidez verbal semántica y fonológica parecen alcanzar su máximo desarrollo entre la adolescencia y la adultez temprana.

Concepto de Adulto Mayor

Qué es ser adulto mayor

La Organización Mundial de la Salud⁴¹ postula que el concepto de adulto mayor está dado por el envejecimiento natural de las personas a partir de los 60 años. Se espera que para el año 2020, el número de personas de esta edad o más, será superior al de niños menores de 5 años. En este sentido, es un desafío garantizar sistemas sanitarios y sociales que respondan a las características de los cambios demográficos a nivel mundial.

En Chile, el Ministerio de Salud y Protección Social⁴² define a las personas adultas mayores como aquellos sujetos de derecho, socialmente activos, con garantías y responsabilidades respecto de sí mismas, su familia y su sociedad, son su entorno inmediato y con las futuras generaciones. Respecto al proceso de envejecimiento humano individual, Alonso, Sansó, Díaz-Canel, Carrasco y Oliva⁴³ mencionan que éste se entiende producto de la suma de dos tipos de envejecimiento: el primario, intrínseco o por se y el secundario. El envejecimiento primario es el proceso o grupo de procesos responsables del conjunto de cambios observados con la edad en los individuos de una especie y no relacionados con la presencia de enfermedad. Se centra en los mecanismos genéticos, moleculares y celulares que intervienen en el proceso de envejecimiento y que, de expresarse adecuadamente, condicionan lo que se ha denominado "envejecimiento con éxito."

El envejecimiento secundario, hace referencia al que se produce en los seres vivos cuando son sometidos a la acción de fenómenos aleatorios y selectivos, que ocurren a lo largo del tiempo de vida y que interactúan con los mecanismos y cambios propios del envejecimiento primario para producir el "envejecimiento habitual." Los principales indicadores de este envejecimiento secundario son los problemas de salud de carácter crónico y los cambios adaptativos para mantener la homeostasis del medio interno. La investigación en esta área abarca tanto las causas, prevención, desarrollo, manifestación, pronóstico y tratamiento de la enfermedad y de sus consecuencias, como lo relacionado con hábitos y estilos saludables de vida.

Sea cual sea el tipo de envejecimiento considerado, la característica fundamental común a cualquiera de ellos es la pérdida de la reserva funcional, que condiciona una mayor susceptibilidad a la agresión externa, al disminuir los mecanismos de respuesta y su eficacia para conservar el equilibrio del medio interno. Esta disminución de la respuesta se manifiesta inicialmente sólo bajo circunstancias de intenso estrés para luego pasar a manifestarse ante mínimas agresiones.⁴³

Según se pierde la reserva funcional, la susceptibilidad es mayor, aumentando la posibilidad de que cualquier cosa desencadene en una pérdida de función, discapacidad y dependencia. En general, las políticas internacionales van orientadas a un cambio en la concepción de la vejez, considerando a ésta como una etapa de vida activa, en la que se puede lograr el máximo de autonomía individual y la posibilidad de la autorrealización.⁴⁴

El proceso de envejecimiento del organismo humano no debe reducirse a un mero proceso biológico, se debe analizar en el contexto de la naturaleza compleja del hombre que es un ser biológico/cultural/social/mental y espiritual integradamente.⁴⁵ A esto se debe agregar que existe una gran variación entre individuos, pues cada persona envejece de modo diferente por las características físicas y fisiológicas, por su estructura de personalidad e historia de vida, y por el contexto socioeconómico en el que se desarrolla.⁴⁶ El envejecimiento está comúnmente relacionado con el deterioro cognitivo. Por ello, es necesario investigar los elementos que pueden contribuir a las intervenciones preventivas en la rehabilitación cognitiva, con el objetivo de preservar la calidad de vida de las personas de edad avanzada.⁴⁷

Funciones Ejecutivas en Adultos Mayores

En el envejecimiento se producen cambios cognitivos, psicológicos y afectivos. Esta etapa de la vida se asocia generalmente a una disminución en la capacidad de la memoria y aprendizaje; un incremento en la tasa de olvido y una disminución en la capacidad para adquirir nueva información. Uno de los aspectos más sobresalientes en la memoria de los ancianos es la dificultad para recordar hechos recientes, a pesar de describir con relativa facilidad eventos antiguos, particularmente aquellos relacionados con situaciones emocionales.^{48,49,50}

Como consecuencia de este proceso de envejecimiento, se producen cambios en el funcionamiento cognitivo, precisamente en aquellas funciones más complejas, cambios que se manifiestan en un enlentecimiento del procesamiento de la información, disminución en la capacidad atencional, declives en aspectos de la memoria y en las denominadas FE.^{48,49,50}

Las FE se consideran fundamentales en esta etapa de la vida, ya que permiten que la persona sea autónoma, tome diversas decisiones, planifique y programe sus actividades diarias. Las FE son habilidades cognitivas sensibles al proceso de envejecimiento, ya que los procesos cognitivos mediados por el lóbulo prefrontal sufren un deterioro con la edad, lo que no sucede con habilidades mediadas por áreas cerebrales más posteriores.^{51,52}

Es importante recalcar que aquellos adultos mayores que están constantemente activos cognitivamente, es decir, tienen alguna actividad laboral, mantienen un interés por aprender actividades nuevas o practican algún deporte, presentan mejores rendimientos respecto a aquellos que

no lo hacen o no consideran estas actividades en su vida. Investigaciones demuestran que las FE son las más sensibles al proceso de envejecimiento.⁵³ De hecho, se observa una vulnerabilidad especial del lóbulo prefrontal a los efectos de la edad, por lo que se afirma que los procesos mediados por el lóbulo frontal son los primeros en sufrir deterioro con la edad avanzada.⁵⁴

Las FE y el aprendizaje, muestran cambios con el paso de los años. De hecho, los resultados de las pruebas neuropsicológicas que evalúan el funcionamiento ejecutivo de muchos adultos mayores sanos presentan, en general, indicios de disfunción, incluyendo excesiva rigidez mental, alteración de la atención, enlentecimiento del procesamiento de la información y dificultades para la toma de decisiones, modificaciones que inevitablemente inciden para que el proceso de aprendizaje se realice de manera diferente a etapas anteriores de la vida.⁵³

En síntesis, las FE son parte de las funciones cognitivas más complejas y exteriorizan cambios en el envejecimiento. Las actividades de estas funciones cumplen un papel fundamental en el funcionamiento cognitivo, ya que contribuyen a que la persona aprenda, tome decisiones, se proyecte, planifique, se maneje autónomamente, entre otras habilidades importantes para el ejercicio cotidiano.⁵⁵

Funciones ejecutivas descendidas en adultos mayores

Con el paso del tiempo, las actividades diarias a realizar van disminuyendo en cantidad y esfuerzos, lo que hace que el cerebro se encuentre menos estimulado y activo, lo que limita su funcionamiento. Una de las habilidades en deterioro más frecuentes es la pérdida de capacidad para inhibir el procesamiento automático de estímulos familiares incompatibles con la tarea en curso, como sucede en las situaciones que requieren atender sólo a una parte de la información concurrente, debiendo ser ignorada la información distractora competitiva.^{56,57,58,59}

También se evidencia en esta etapa de la vida deterioro de la capacidad para coordinar la ejecución simultánea de dos tareas,^{60,61} alteración relacionada con la incapacidad para inhibir el procesamiento automático de estímulos, dado que ambas implican descontrol de la atención, en un caso para concentrarla de forma selectiva y en otra para distribuirla de manera coordinada al enfrentarse a dos fuentes de información. A esto se le debe agregar todos los estímulos externos presentes al momento de la ejecución de las tareas, lo que pone una mayor dificultad para poder hacerlo de manera eficiente.

Estudios han detectado pérdida en la capacidad de razonamiento, tanto inductivo como deductivo,^{62,59} en la memoria operativa o de trabajo,^{63,64,65} en la fluidez verbal⁶⁶ y de plasticidad o flexibilidad cognitiva,^{67,68} entre otras disfunciones ejecutivas.

Algunas de las habilidades y/o destrezas que se encuentran en proceso de descenso en adultos mayores son

la velocidad de procesamiento, donde se produce un enlentecimiento en el procesamiento de la información cuando los adultos mayores son sometidos a diversas tareas, lo que los hace emitir respuestas de manera más lenta. Un enlentecimiento evidente es el procesamiento sintáctico, donde el tiempo utilizado en el proceso lector de oraciones con diferente estructura sintáctica aumenta respecto de la misma lectura en personas jóvenes⁶⁹ (Pp. 78).

Otra habilidad que empieza a presentar descenso en esta etapa de la vida es el control inhibitorio, el envejecimiento debilita los procesos inhibitorios que regulan la atención sobre los contenidos de la memoria operativa. Ello afecta a una amplia gama de actuaciones cognitivas entre las cuales se incluyen la comprensión y producción del lenguaje.^{70,71} La memoria, no solo debe activar y procesar ciertas unidades de información, sino también debe filtrar los contenidos no pertinentes para que no se produzca interferencia o confusión. Para ello, deben operar simultáneamente dos funciones: una función de acceso, que restringe el ingreso de información irrelevante a la memoria operativa y una función de supresión, que elimina la información que ha dejado de ser útil o que estuvo en estado de latencia y que finalmente no se utiliza. Si estos mecanismos inhibitorios de la atención se debilitan, puede suceder que mientras se está procesando la información surjan pensamientos intrusivos o se hagan asociaciones no relevantes, elementos que, al competir por recursos de procesamiento, reducen la capacidad funcional de la memoria de trabajo afectando la comprensión y el recuerdo.⁷²

Se produce, además, disminución de la capacidad de la memoria operativa, entendida como un sistema de memoria de recursos limitados, capaz de almacenar, manipular y evocar información, la que experimenta una disminución en su capacidad de trabajo, hecho que impone limitaciones a la habilidad de las personas mayores para comprender o producir oraciones semántica o sintácticamente complejas.^{73,74,75} Se requieren recursos de memoria sea para planificar el contenido o generar las ideas, mantener activas las representaciones gramaticales, fonológicas u ortográficas durante la codificación y mantener el control ejecutivo de todo el proceso.

Estudios en esta materia, muestran que sujetos mayores obtienen tasas más bajas de desempeño que los jóvenes en tareas que requieren comprensión o recuerdo inmediato de oraciones de estructura sintáctica compleja. Se evidencia, además una tendencia general de los mayores a producir oraciones gramaticalmente más simples, cuando escriben o participan en conversaciones o son entrevistados. Estos resultados han sido interpretados como indicadores de esa declinación. Esos estudios han medido la capacidad de la memoria operativa usando básicamente la prueba de amplitud de memoria de Daneman y Carpenter.⁷⁶

En los adultos mayores se produce también déficit en la transmisión. En este sentido, la teoría del déficit de

transmisión⁷⁷ se basa en un modelo conexionista localista que concibe el lenguaje como una vasta red de conexiones entre unidades organizadas en un subsistema fonológico y un subsistema semántico, donde muchos de los cambios cognitivos asociados al envejecimiento podrían deberse al debilitamiento de las conexiones entre las representaciones en la memoria. Así lo sugieren los datos sobre procesamiento semántico existentes, los que muestran que los mayores tienen representaciones semánticas tan ricas como los jóvenes.⁷⁸ Diferente es la situación en el sistema fonológico, donde las conexiones entre las unidades son singulares y por ello más vulnerables a los déficits de transmisión. Un buen ejemplo es el fenómeno conocido como en la punta de la lengua, algo frecuente en adultos mayores, que puede ser explicado por déficit en la recuperación de unidades fonológicas de la palabra que se quiere decir.⁷⁹

Finalmente, es posible encontrar también en adultos mayores un descenso sensorio-perceptivo. La teoría del déficit sensorio-perceptivo o de la señal degradada⁸⁰ plantea que la declinación de los procesos sensoriales y perceptivos asociada al envejecimiento, principalmente relacionados con la audición y visión, producen entradas erróneas o incompletas de información, lo que afecta la codificación fonológica y ortográfica. Esto se debe a fallas en la selección léxica, lo que afecta la comprensión y producción del lenguaje.

Tabla 1. Resumen características evidenciables de FE descendidas en adultos mayores.

Habilidades en descenso	Características
Enlentecimiento	Dificultad en la velocidad de procesamiento al momento de una tarea.
Déficit inhibitorio	Dificultad en los procesos de atención, afectando la comprensión y producción del lenguaje. Dificultad en la reducción de la capacidad funcional de la memoria de trabajo afectando la comprensión o el recuerdo.
Disminución de la capacidad de la memoria operativa	Disminución en la capacidad de trabajo de la memoria. Requiere recursos de memoria para planificar el contenido y generar ideas.
Déficit de transmisión	Debilitamiento de las conexiones entre las representaciones en la memoria.
Déficit sensorio-perceptivo	Declinación de procesos sensoriales y perceptivos asociada principalmente, a la audición y visión. Produce falla en el proceso de selección léxica y en procesos subsiguientes sumados a una declinación en los procesos de percepción que influyen en la comprensión y producción del lenguaje.

Fuente: Elaboración propia.

Funciones Ejecutivas y Calidad de Vida en Adultos Mayores

Las FE se ven afectadas con el envejecimiento, trayendo consigo una disminución en la flexibilidad mental, menor precisión y lentitud al cambiar de actividad, reducción del razonamiento práctico ante tareas complejas y disminución en la capacidad de solución de problemas lógicos por la presencia de desorganización y redundancia en el pensamiento.⁸¹ Así mismo, resultados de pruebas neuropsicológicas que evalúan el funcionamiento ejecutivo de adultos mayores sanos muestran que se encuentran indicios de disfunción, incluyendo excesiva rigidez mental, alteración de la atención, enlentecimiento del procesamiento de la información y dificultades para la toma de decisiones, modificaciones que inevitablemente inciden en el proceso de aprendizaje, lo obliga a que el aprendizaje se realice de manera diferente a etapas anteriores de la vida.⁵³

El deterioro en la FE afecta de manera directa a la calidad de vida del adulto mayor, definido según Ardilla⁸² como “un estado de satisfacción general, derivado de la realización de las potencialidades de la persona” considerando aspectos como lo son el bienestar físico, psicológico y social. La dimensión social y psicológica del adulto mayor, puede verse afectada por la connotación negativa de la vejez, que genera exclusión por parte de la sociedad. De esta manera, se dice que el adulto mayor pierde el rol que desempeñaba dentro de su círculo, por lo que se tiende a acoplar a grupos sociales, los que son más fragmentados debido a las condiciones de la edad. Así pues, a nivel psicológico se desarrolla una crisis del desarrollo acompañada por una serie de preocupaciones que exigen un alto nivel de adaptación por parte del adulto mayor.⁸³

En el ámbito social, aquellos adultos que continúan realizando una actividad laboral, mantenido el interés por aprender, demuestran tener un mejor rendimiento en la prueba de fluidez verbal que aquellos que no realizan ningún tipo de actividad, lo que implicaría que los primeros almacenarían un nivel más elevado de conceptualización y abstracción del pensamiento que los segundos, por ende, tendrían mayor capacidad para encontrar una estrategia eficiente de resolución de una tarea o un problema que les permita la adaptación a la nueva situación⁸⁴; por lo que la participación social y las relaciones interpersonales genera un efecto positivo en el individuo.

Manes y Torralva,⁸⁵ miembros del Instituto de Neurología Cognitiva (INECO), han manifestado por medio de sus investigaciones que el adulto mayor puede mantenerse activo cognitivamente, siendo capaz de seguir aprendiendo, gracias a la neuroplasticidad. Sumado a ello, las estrategias de aprendizajes ayudan a procesar la información de manera significativa, generando en los adultos mayores sentimientos de autoeficacia.⁸⁶

En una investigación sobre correlación entre el control inhibitorio y la memoria,⁸⁷ en una muestra de 73 adultos mayores con una edad media de 72,44 años. Los resultados indican que la memoria a Corto Plazo (MCP) fue similar en los cuatro grupos; y en cuanto a la Memoria a Largo Plazo (MLP) las medias de los adultos mayores de 86 a 93 años fueron mayores. En la memoria sensorial (MS) las medias fueron semejantes, siendo menores las del grupo de 69 a 76 años. Sin embargo, en la memoria operativa (MO) las medias de los grupos 2 y 3 (69–76 y 77–85) resultaron significativamente bajas con respecto a los otros dos grupos. También llama la atención que los mejores resultados fueron para los adultos mayores de 86 a 93 años. Con respecto al Control Inhibitorio (CI) los dos grupos intermedios también mostraron los resultados más bajos. En esta variable resultó realmente interesante que las medias del grupo de adultos mayores de 86 a 93 años, contrario a lo que pudiera esperarse, fueron significativamente mayores que las de los grupos restantes.

Los resultados mostraron correlaciones directas entre control inhibitorio y memoria sensorial tanto verbal como visuo-espacial. Además, existió una correlación positiva con la memoria operativa visuo-espacial altamente significativa; sin embargo, no se encontraron correlaciones significativas con la memoria operativa verbal. Se halló una correlación negativa entre el control inhibitorio y el número de errores en el reconocimiento de palabras cuando existe relación semántica, lo que puede explicar la relación entre control inhibitorio y memoria de trabajo verbal, pues al existir un mejor control inhibitorio (expresado en una mayor puntuación en PC) será menor el número de errores relacionados semánticamente, lo que implica un mejor funcionamiento de la memoria de trabajo verbal.⁸⁷

González, Rubio y Grasso,⁸⁸ utilizaron pruebas de memoria donde se daba estimulación y se les exponía aun ambiente enriquecedor, las cuales fueron aplicadas a 70 adultos mayores cuyas edades comprendían desde los 60 hasta los 85 años, de ambos sexos, encontrando que al realizar una evaluación dinámica (con el uso de la mediación) los adultos mayores pueden mejorar su rendimiento cognitivo y beneficiarse de las intervenciones y ayudas de un experto evaluador. En este estudio se observó que las intervenciones utilizadas fueron altamente significativas y lograron diferenciar a los sujetos que las recibieron de aquellos que no las recibieron. Ello indicaría que, ante condiciones de estimulación óptima, los adultos mayores evidencian un rendimiento cognitivo mayor.

En lo que respecta la calidad de vida de los adultos mayores, Melguizo, Acosta y Castellano,⁸⁹ aplicaron una encuesta de tipo descriptiva a 514 adultos mayores de los cuales se obtuvo los siguientes resultados; los hombres reportaron un mejor bienestar físico y emocional, mien-

tras que las mujeres reportaron un mejor autocuidado y plenitud espiritual. Se menciona, además, que, si se favorece y se capacita a los adultos mayores a generar sus propios ingresos, se podría esperar una mejor percepción acerca de su calidad de vida.

Aguilar, de los Ángeles y Herrera,⁹⁰ en un estudio aplicado a 48 personas adultos mayores, con edades comprendidas entre los 60 y 89 años. Los resultados revelaron que los componentes de la FE más comprometidos fueron la memoria de trabajo y la planeación, mientras los más conservados, la flexibilidad mental y fluidez verbal tanto en su expresión fonológica como semántica. Si bien el presente estudio no tuvo en cuenta un análisis distinguiendo grupos etarios, fue posible observar disminuida la capacidad para prever o anticipar el resultado de la respuesta a fin de solucionar la tarea, concebir cambios a partir de las circunstancias presentes, analizar alternativas, sopesar y hacer elecciones.

Ball, et al.⁹¹ publicaron en Norteamérica un estudio en donde se evaluaron si 3 intervenciones de entrenamiento cognitivo en memoria, razonamiento inductivo y velocidad del procesamiento de información mejoran la capacidad mental y el funcionamiento diario de 2.832 adultos mayores independientes entre los 65 y 94 años, quienes residen en viviendas para ancianos y centros comunitarios de seis áreas metropolitanas de los Estados Unidos. Los resultados apoyan la eficacia y la durabilidad de las intervenciones de entrenamiento cognitivo en la mejora de las habilidades cognitivas específicas.

Montejo⁹² estudió los resultados de un programa de entrenamiento en memoria con el método de la Unidad de Memoria del Ayuntamiento de Madrid (UMAM) en una población de 1.083 sujetos mayores de 65 años con alteraciones de memoria, a los cuales les realizó una evaluación pre-entrenamiento, otra post y una más a los seis meses. Se concluyó que el método multifactorial de entrenamiento de memoria UMAM produjo una mejoría objetiva y subjetiva de la memoria en mayores con alteraciones de ésta, manteniéndose la mejoría a los 6 meses.

Valencia, López, Tirado, Zea, Lopera y Rupprecht⁹³ en la ciudad de Medellín, realizaron un estudio con el objetivo de evaluar los efectos cognitivos de un entrenamiento combinado de memoria y psicomotricidad denominado “Independencia en la Vejez”, en una muestra de 95 adultos mayores sanos (49 en el grupo de intervención y 46 en el grupo control), antes y después del programa de entrenamiento de 20 sesiones. Los resultados mostraron efectos positivos del entrenamiento, específicamente en la atención selectiva y la velocidad de procesamiento de información.

Un estudio realizado por Garamendi, Delgado y Amaya,⁹⁴ quienes desarrollaron un programa de entrenamiento con el propósito de demostrar que éste mejora el

deterioro cognitivo en 68 sujetos, con una edad igual o mayor de 60 años de ambos sexos, que presentan deterioro en la Prueba de Mini-Examen Cognoscitivo de Lobo (MEC) y/o en la Evaluación Neuropsicológica Breve en español (NEUROPSI). A los participantes se les aplicó un programa de ejercicios prácticos de estimulación cognitiva durante 20 sesiones de 60 minutos por sesión. Los resultados evidencian que los adultos mayores mostraron un porcentaje de mejoría en la prueba de MEC de 15.2% y en la prueba Neuropsi un 16.33%. Así pues, se pudo concluir que el deterioro cognitivo mejoró con la aplicación del programa de ejercicios prácticos de estimulación cognitiva en adultos mayores.

Comentarios Finales

El estudio de las FE ha demostrado que éstas se desarrollan de manera progresiva desde el nacimiento hasta la adultez. En cuanto a la capacidad para cambiar de una estrategia a la otra se alcanzan alrededor de los 10 años. En este sentido se puede decir que las FE son un conjunto de habilidades cognitivas que guían los pensamientos, emociones y acciones, lo que permita la realización de respuestas adecuadas – exitosas y/o eficientes – a una tarea o conjunto de tareas. Son funciones que se desarrollan desde la primera infancia y tienen su mejor desempeño desde la adolescencia.

Esta investigación narrativa tuvo como objetivo determinar las FE que se van deteriorando en adultos mayores. En este sentido, se puede indicar que la etapa de la vida de adulto mayor implica variados desafíos y desajustes, tanto en aspectos emocionales, psicológicos, como sociales. Las personas presentan un declive en las funciones cognitivas. Las FE más deficientes en adultos mayores, son atención, memoria operativa y fluidez verbal, implicadas en la búsqueda y actualización de información; flexibilidad cognitiva responsable de generar modificaciones en la conducta, pensamiento y razonamiento, fundamentales en el funcionamiento cognitivo. Además, se reporta un enlentecimiento en el razonamiento, déficit inhibitorio, déficit de transmisión y sensorio-perceptivo, todo lo cual afecta la velocidad y calidad de las respuestas que los adultos mayores dan a las tareas del entorno.

Se cree relevante seguir indagando en las FE más descendidas en los adultos y los efectos que estas producen en la conducta de las personas, con la finalidad de diseñar planes de estimulación que potencien las FE deterioradas y permitan así mejorar la autonomía y calidad de vida de los adultos mayores, haciendo de esta etapa de la vida un momento para seguir activos física y mentalmente, sintiéndose competentes para disfrutar de su entorno social y familiar.

Referencias

1. Ardila, A., & Surloff, C. Dysexecutive syndromes. San Diego: Medlink: Neurology, 2007.
2. Rosselli, M., Jurado, M., y Matute, E. Las funciones ejecutivas a través de la vida. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 2008, 8 (1), 23-46.
3. Miyake, A., Friedman, N., Emerson, M., Witzki, A., Howerter, A. & Wager, T. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex frontal lobe tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 2000, 41, 49-100.
4. Shallice, T. Specific impairments of planning. *Philosophical transcripts of the royal society of London*, 1982, 298, 199-290.
5. Sholberg, M., & Mateer, C. Remediation of executive functions impairments. *Introduction to cognitive rehabilitation*, 1989, 17, 232-263.
6. Lezak, M. Relationship between personality disorders, social disturbances and physical disability following traumatic brain injury. *J head trauma rehabilitation*, 1987, 2 (1), 257-280.
7. Pelegrín, C., & Tirapu, J. Neuropsiquiatría del daño prefrontal traumático. *Monografías de Psiquiatría*, 1995, 7, 11-21.
8. Price, B., Daffner, K., Stowe, R., & Mesulam, M. The comportamental learning disabilities of earlylobe damage. *Brain*, 1990, 113, 1383-1393.
9. Lezak, M. *Europsychological assessment*. (2nd ed.) New York: Oxford University Press, 1983.
10. Lezak, M. *Europsychological assessment*. (1st ed.) New York: Oxford University Press, 1995.
11. Zelazo, P., Qu, L. & Muller, U. Hot and cool aspects of executive function: relations in early development. En W. Schneider, R. Schumann y B. Sodian (Eds.), *Young children's cognitive development: Interrelationships among executive functioning, working memory, verbal ability, and theory of mind*. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates Publishers, 2004.
12. Lezak, M. D. Executivefunction and motor performance. In M. D. Lezak, D. B. Howieson, & D. W. Loring (Eds.), *Neuropsychological assessment* (4th ed., pp. 611-646). New York: Oxford University Press, 2004.
13. Aguilar, S., Gutiérrez, L., & Samudio, M. Estimulación de la atención y la memoria en adultos mayores con deterioro cognitivo. México: Permanyer, 2018.
14. Tirapu, J., Muñoz, J., & Pelegrín, C. Funciones ejecutivas: de una integración conceptual. *Revista Neurol*, 2002, 34 (7), 673-685.
15. Figueroa, C., Lagos, R., & García, M. Nivel educativo, edad y funcionamiento ejecutivo. *Areté*, 2017, 17, 1-8.
16. Baddeley, A. Is Working Memory Still Working? (P. Frensch, Ed.) *European Psychologist*, 2002, 7 (2), 85-97.

17. Butman, J., Allegri, R., Harris, P., & Drake, M. Fluencia verbal en español. Datos normativos en Argentina, 2000, 60, 561-4.
18. Lezak, M., Howieson, D., & Loring, D. Neuropsychological assessment (4a. ed.). New York: Oxford University Press, 2004.
19. Benjumea, M., Ocampo, E., Vega, J., Hernández, J., & Tamayo, D. Fluidez verbal en estudiantes del grado de 11° de las instituciones educativas Alejandro Vélez Barrientos y José Manuel Restrepo del Municipio de Envigado, según la prueba neuropsicología de las funciones ejecutivas BANFE. *Katharsis*, 2008, 22, 63-85.
20. Narbona, J. & Muller, C. El lenguaje del niño. Desarrollo normal, evaluación y trastornos. España, Barcelona: Masson S.A., 1997.
21. Flores, J., Castillo, R., & Jiménez, N. Desarrollo de funciones ejecutivas, de la niñez a la juventud. *Anales de psicología*, 2014, 30 (2), 463-473.
22. Diamond, A. Executive Functions. *Annual Review of Psychology*. 2013, 64, 135-168.
23. Introzzi, I., Canet, L., Montes, S., López, S., & Mascarello, G. Procesos inhibitorios y flexibilidad cognitiva: evidencia a favor de la Teoría de la Inercia Atencional. *INT. J. PSYCHOL*, 2015, 8 (2), 60-74.
24. Friedman, N. P., & Miyake, A. The relations among inhibition and interference control functions: A latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology*, 2004, 133, 101-135.
25. Nigg, J. T. On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, 2000, 126, 220-246.
26. Anderson, M., & Bjork, R. Mechanisms of inhibition in long-term memory: A new taxonomy. In D. Dagenbach & T. Carr (Eds.), *Inhibitory processes in attention, memory, and language*. New York: Academic Press, 1994.
27. Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a non-search task. *Perception & Psychophysics*, 1974, 16, 143-149.
28. Zelazo, P., Craik, F., & Booth, L. Executive functions across the lifespan. *Acta Psychologica*, 2004, 115, 167-183.
29. Baillargeon, R., Spelke, E., & Wasserman, S. Object permanence in five-month-old infants. *Cognition*, 1985, 20, 191-208.
30. Brocki, K., & Bohlin, G. Executive functions in children aged 6 to 13: A dimensional and developmental study. *Developmental Neuropsychology*, 2004, 26(2), 571-593.
31. Livesey, D., & Morgan, G. The development of response inhibition in 4- and 5-year-old children. *Australian Journal of Psychology*, 1991, 43, 133-137.
32. Lezak, M., Howieson, D., Loring, D., & Fischer, J. *Neuropsychological assessment*. USA: Oxford University Press, 2004.
33. Hudson, J., Shapiro, L., & Sosa, B. Planning in the real World: Preschool children's scripts and plans for familiar events. *Child Development*, 1995, 66, 984-998.
34. Levin, H., Culhane, K., Hartmann, H., Evankovich, K., Mattson, A., & Harwood, H. Developmental changes in performance on tests of purported frontal lobe functions. *Developmental Neuropsychology*, 1991, 7, 377-396.
35. Anderson, V., Levin, H., & Jacobs, R. Executive functions after frontal lobe injury: A developmental perspective. En D. T. Stuss, & R.T. Knight (Eds.), *Principles of frontal lobe function*. New York: Oxford University Press, 2002.
36. Epsy, K. The shape school: Assessing executive function in preschool children: *Developmental Neuropsychology*, 1997, 13, 495-499.
37. Anderson, V., Northam, E., Hendy, J., & Wrennall, J. *Developmental Neuropsychology: A clinical approach*. New York: Psychology Press, 2001.
38. De Luca, C. R., Wood, S. J., Anderson, V., Buchanan, J., Proffitt, T. M., Mahony, K., & Pantelis, C. Normative data from the Cantab: Development of executive function over the lifespan. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2003, 25, 242-254.
39. Crawford, J., Bryan, J., Luszcz, M., Obonsawin, M., & Stewart, L. The executive decline hypothesis of cognitive aging: Do executive deficits qualify as differential deficit and do they mediate age-related memory decline. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 2000, 7, 9-31.
40. Emery, O. *Language and aging*. *Experimental Aging Research*, 1985, 11, 3-60.
41. Organización Mundial de la Salud. Envejecimiento y salud. Recuperado el 23 de marzo de 2020 de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/envejecimiento-y-salud>.
42. Ministerio de Salud y Protección Social. Envejecimiento y vejez. Recuperado el 23 de marzo de 2020 de: <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/promocion-social/Paginas/envejecimiento-vejez.aspx>.
43. Alonso Galbán, P., Sansó Soberats, F. J., Díaz-Canel Navarro, A. M., Carrasco García, M., & Oliva, T. Envejecimiento poblacional y fragilidad en el adulto mayor. *Revista cubana de salud pública*, 2007, 33(1), 1-17.
44. Belenger, M.V. y Aliaga, F. Autonomía funcional y ocupación del tiempo libre en personas mayores. *Rev. Rol de Enfermería*, 2000, 23(3), 231-234.
45. Aponte, V. *Calidad de vida en la tercera edad*. Universidad Católica Boliviana "San Pablo": La Paz, 2015.
46. Cornachione, M. *Psicología evolutiva de la vejez*. Córdoba: Talleres gráficos de Germán Marcelo Ferrero, 1999.

47. Nascimento, F., Argimon, I., & Lopes, M. Atualidades do idoso no mercado de trabalho. *Psicologia.com.pt.*, 2006, 1-7.
48. Craik, F. I., & Salthouse, T. A. *The Handbook of Aging and Cognition: Third Edition (3 ed.)*. (F. I. Craik, & T. A. Salthouse, Edits.) New York: Psychology Press, 2011.
49. Donoso, A., Behrens, M., & Venegas, P. Deterioro cognitivo leve: seguimiento de 10 casos. *Chilena de neuro-psiquiatría*, 2003, 41 (2), 117-122.
50. Neugarten, B. Psychological aspects of aging and illness. (T. Stern, Ed.) *Psychosomatic*, 1984, 25 (2), 123-125.
51. Daigneault, S., Braun, C., & Whitaker, H. Early effects of normal aging on perseverative and non-perseverative prefrontal measures. *Developmental Neuropsychology*, 1992, 8 (1), 99-114.
52. West, R. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, 1996, 120 (2), 272-292.
53. Jurado, M., Matute, E., & Rosselli, M. (2008). Las funciones ejecutivas a través de la vida. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 2008, 8 (1), 23-46.
54. Dempster, F. N. The rise and fall of the inhibitory mechanism: Toward a unified theory of cognitive development in aging. *Developmental Review*, 1992, 12, 45-75.
55. Burin, D., Drake, M. y Harris, P. Evaluación neuropsicológica en adultos. Bs. As: Paidós SAICF, 2007.
56. Levinoff, E.J., Saumier, D. & Cherkowe, H. Focused attention deficits in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain and Cognition*, 2005, 57, 127- 130.
57. Spieler, D., Balota, D. & Faust, M. Stroop performance in health younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 1996, 22, 461-479.
58. Amieva, H., Phillips, L., Della Sala, S. & Henry, J. Inhibitory functioning in Alzheimer's disease. *Brain*, 2004, 127, 949-964.
59. Waltz, J., Knowlton, B., Back-Madruga, C., McPherson, S., Masterman, D. & Miller, B. Relational integration and executive function in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 2004, 18, 296-303.
60. Della Sala, S. & Logie, R. H. Theoretical and practical implications of dual task performance in Alzheimer's disease. *Brain*, 2001, 124, 1479-1481.
61. Logie, R. H., Cocchini, G., Della Sala, S. & Baddeley, A. D. Is there a specific executive capacity for dual task coordination? Evidence from Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 2004, 18, 504-513.
62. Helmes, E. & Ostbye, T. Beyond memory impairment: Cognitive changes in Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2002, 17, 179-193.
63. Collette, F. & Van der Linden, M. Mémoire de travail et maladie d'Alzheimer. En M. Ergis, M. C. Gély-Nargeot y M. Van der Linden (Eds.), *Les troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer*. Marseille: Solal, 2005.
64. Germano, C. & Kinsella, G. J. Working memory and learning in early Alzheimer's disease. *Neuropsychology Review*, 2005, 15, 1-10.
65. Morris, J. C. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 1993, 43, 2412-2414.
66. Stokholm, J., Vogel, A., Gade, A. & Waldemar, G. Heterogeneity in executive impairment in patients with very mild Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2006, 22, 54-59.
67. Fernández-Ballesteros, R., Zamarrón, M., Tárraga, L., Moya, R., & Iñiguez, J. Cognitive plasticity in healthy, mild cognitive impairment (MCI) subjects and Alzheimer's disease patients: A research project in Spain. *European Psychologist*, 2003, 8, 148-159.
68. Perry, R. J., Watson, P. & Hodges, J. R. The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia*, 2000, 38, 252-271.
69. Riffo, B. & Véliz M. Informe final proyecto Fondecyt 1050591. Comisión Nacional de Ciencia y Tecnología (Conicyt), Chile, 2008.
70. Hasher, L., & Zacks, R. Working memory, comprehension and aging: A review and a new view. En G. H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation* (pp.193-225). New York: Academic Press, 1988.
71. Zacks, R. & Hasher, L. "Cognitive gerontology and attentional inhibition: A reply to Burke and McDowd". En *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 1997, 52B, 274-283.
72. Zacks, R., Hasher, L. & Li, K. Z. H. "Human memory". En F.I.M. Craik & T. A. Salthouse (eds.), *Handbook of aging and cognition*. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum, 2000.
73. Carpenter, P. A., Miyaki, A. & Just, M.A. "Working memory constraints in comprehension: Evidence from individual differences, aphasia and aging". En M. Gernsbacher (ed.), *Handbook of Psycholinguistics*. San Diego, C. A.: Academic Press, 1994, 1075-1122.
74. Just, M. A., & Carpenter, P. A. A capacity theory of comprehension: individual differences in working memory. *Psychological review*, 1992, 99(1), 122.
75. Kemtes, K. A., & Kemper, S. Aging and resolution of quantifier scope effects. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 1999, 54(6), 350-360.
76. Daneman, M. & Carpenter, P.A. Individual Differences in working memory and reading. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 1980, 89, 450-466.
77. Burke, D. M., MacKay, D. G., & James, L. E. Theoretical approaches to language and aging. In T. J. Perfect & E. A. Maylor (Eds.), *Debates in psychology*.

- Models of cognitive aging (pp. 204-237). New York, NY, US: Oxford University Press, 2000.
78. Ackerman, P. L., & Rolfhus, E. L. The locus of adult intelligence: Knowledge, abilities, and non-ability traits. *Psychology and Aging*, 1999, 14, 314-330.
 79. Burke, D. M., MacKay, D. G., Wordslay, J. S. & Wade, E. 1991. "On the tip of the tongue: What causes wordfinding failures in younger and older adults". En *Journal of memory and language*, 1991, 30, 542-579.
 80. Baltes, P. B., & Lindenberger, U. Sensorik und Intelligenz: Inter-systemische Wechselwirkungen und Veränderungen im hohen Alter [Sensory functioning and intelligence: Intersystemic dependencies and changes in old age]. *Akademie-Journal*, 1995, 1, 20-28
 81. Spar, J., & La Rue, A. *Clinical manual of geriatric psychiatry*. 1st Ed. American Psychiatric Publishing, Inc, 2006.
 82. Ardila, R. Calidad de vida: una definición integradora. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 2003, 35(2), 161-4.
 83. Krzemien, D., Monchietti, A., & Urquijo, S. Afrontamiento activo y adaptación al envejecimiento en mujeres de la ciudad de Mar del Plata: una revisión de la estrategia de autodistracción, 2005, 22(2), 183-210.
 84. Binotti, P., Spina, D., Barrera, M., & Donolo, D. Funciones ejecutivas y aprendizaje en el envejecimiento normal. Estimulación cognitiva desde una mirada psicopedagógica. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 2009, 4(2), 119-126.
 85. Manes, F., & Torralva, T. Funciones ejecutivas y trastornos del lóbulo frontal. Instituto de Neurología Cognitiva (INECO) Centro de Estudios de la Memoria de Buenos Aires, 2007.
 86. Urbano, C., & Yuni, J. Educación de adultos mayores. Teoría, investigación e intervenciones. Argentina: Brujas, 2005.
 87. Frías, L., Guerra, A., Rodríguez, G., & Guillén, A. Correlación entre el control inhibitorio y la memoria en los adultos mayores. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía*, 2015, 5, 24-29.
 88. Gonzalez Aguilar, M. J., Rubio, M., & Grasso, L. Evaluación del potencial de aprendizaje en adultos mayores: influencia de la mediación en una prueba de memoria. *Ciencias Psicológicas*, 2018, 12(2), 215-222.
 89. Melguizo, E., Acosta, A., & Castellano, B. Factores asociados a la calidad de vida de adultos mayores. *Cartagena 2012*, 28 (2), 251-263.
 90. Aguilar, K., de los Ángeles, M., & Herrera, L. Función ejecutiva en adultos mayores con patologías asociadas a la evolución del deterioro cognitivo. *Revista Neuropsicología Latinoamericana* 2014, 6, 7-14.
 91. Ball, K., Berch, D., Helmers, K., Jobe, J., Leveck, M., & Marsiske, M. (Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly Study Group. Effects of cognitive training interventions with older adults. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 288(18), 2271-2281.
 92. Montejo, P. Programa de entrenamiento de memoria para mayores con alteraciones de memoria: resultados y predictores. *Revista especializada de geriatría y gerontología*, 2003, 38(6), 316-326.
 93. Valencia, C., López-Alzate, E., Tirado, V., Zea-Herrera, M. D., Lopera, F., Rupprecht, R., & Oswald, W. D. Efectos cognitivos de un entrenamiento combinado de memoria y psicomotricidad en adultos mayores. *Revista de neurología*, 2008, 46(8), 465-471.
 94. Garamendi, F., Delgado, D., & Amaya, M. Programa de entrenamiento cognitivo en adultos mayores [Cognitive training program in older adults]. *Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación* 2010, 22, 26-31.

Encefalopatía Hepática: Diagnóstico y Tratamiento en 2019

Hepatic Encephalopathy: Diagnosis And Treatment In 2019

Andrés Felipe Morcillo Muñoz MD¹, Jorge Alfredo Morcillo Muñoz MD²,
David Alejandro Rodríguez Pantoja MD³, William Otero Regino MD⁴

Resumen

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome clínico de alteraciones neuro-psiquiátricas secundario a la combinación variable de disfunción hepatocelular e hipertensión portal. Es una entidad ominosa, que marca alto riesgo de muerte en los pacientes con cirrosis, ya que su aparición se produce en estados avanzados de la misma. El espectro de manifestaciones va desde EH subclínica, que solo es diagnosticada por alteraciones en las pruebas neuro-psicométricas, hasta el coma. Actualmente el tratamiento tiene como blanco terapéutico el amonio, bien sea inhibiendo o disminuyendo su producción o aumentando su eliminación y las dos intervenciones más importantes son rifaximina y la lactulosa, las cuales tienen eficacia demostrada tanto en el manejo del episodio agudo como para evitar la recurrencia. En el 90% de los pacientes, se puede identificar un factor precipitante y hace parte del manejo de la entidad tratar simultáneamente ese factor. No obstante su amplia difusión, hay recomendaciones que carecen de evidencia suficiente para ser implementadas. Al igual que con otras complicaciones por hipertensión portal la encefalopatía hepática es una indicación de trasplante hepático.

Palabras clave: encefalopatía, lactulosa, rifaximina, cirrosis

Abstract

Hepatic encephalopathy is a clinical syndrome of neuropsychiatric disturbances secondary to the variable combination of hepatocellular dysfunction and portal hypertension. It is an ominous entity, which marks a high risk of death in patients with cirrhosis, since its appearance occurs in advanced stages of it. The spectrum of manifestations ranges from subclinical EH, which is only diagnosed by alterations in neuro-psychometric tests, to coma. Currently, the treatment has ammonium as a therapeutic target, either inhibiting or decreasing its production or modifying its extraction and the two most important complications are rifaximin and lactulose, which have proven efficacy both in the management of the acute episode and in preventing recurrence. In 90% of patients, a precipitating factor can be identified and makes part of the entity's management treat that factor. Despite its wide recommendation, there are recommendations that lack enough evidence to be implemented. As with other complications of portal hypertension, hepatic encephalopathy is an indication of liver transplantation.

Keywords: encephalopathy, lactulose, rifaximin, cirrhosis.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

Introducción

La Encefalopatía Hepática (EH) es una disfunción cerebral secundaria a insuficiencia hepática y/o hipertensión portal.^{1,2} Se manifiesta con alteraciones neuro-psiquiátricas que varían desde anomalías subclínicas hasta el coma.¹⁻³ En la medicina occidental la primera asociación entre alteraciones en el comportamiento y enfermedad hepática fue reconocida por Hipócrates hace más de 2000 años.⁴⁻⁵ En ese entonces se pensaba que podría estar rela-

cionada con alteraciones humorales y ser el resultado de la relación entre la bilis y la irritabilidad,⁴ lo cual sería “demostrado” posteriormente por Galeno en la Roma antigua.⁴ Sin embargo, sólo hasta el siglo XVIII Morgagni describió un caso de EH en un noble de Venecia, quien presentaba episodios de lo que hoy se conoce como delirium hiperactivo, confirmando la presencia de cirrosis en la autopsia de dicho personaje.⁴ Otros investigadores como Frerichs y Hann describieron y estudiaron de manera

¹Residente de Neurología Clínica, grupo de investigaciones NEURONAL de la Universidad Nacional de Colombia

²Residente de Medicina Interna, semillero de Investigación Huellas, de la Universidad de Caldas.

³Médico Cirujano. Universidad Nacional de Colombia

⁴Profesor Titular de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional, Gastroenterólogo, Centro de Gastroenterología y Endoscopia, Bogotá Colombia.

Correspondencia:

Jorge Alfredo Morcillo Muñoz

Departamento clínico, Facultad Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Carrera 25 48-57- Sede Versalles, Manizales, Caldas

Teléfono: + 57 3165206442

E-mail: jamorcillom@outlook.com

experimental respectivamente la EH y alteraciones neurológicas hasta el estado de coma.^{4,6} En la década de 1930, Courlet en Francia, estableció el papel del amonio como el inductor del estupor e incluso el estado de coma en pacientes con cirrosis.⁴ Por su parte Sherlock en Londres avanzó en la descripción clínica, bases fisiopatológicas y tratamiento con antibióticos, siendo las tetraciclinas los primeros en ser utilizados.⁷ Posteriormente Fazekas y su grupo acuñaron el término EH y adicionalmente reconocieron la forma "latente" o "asintomática," identificable sólo por medio de pruebas psicométricas y/o neurofisiológicas como el electroencefalograma.⁸ En la actualidad este cuadro de EH, se conoce como EH mínima (EHM).⁴

La EH es considerada una severa complicación clínica de la enfermedad hepática avanzada en donde también se incluyen entidades de importancia como la hemorragia varicosa, peritonitis bacteriana espontánea (PBE), y el síndrome hepatorenal.⁹ Los pacientes afectados por esta patología metabólica cerebral presentan síntomas neurológicos variables, los cuales dependen del grado de insuficiencia hepática y de hipertensión portal.⁸⁻¹⁰ El espectro de tales manifestaciones incluyen: somnolencia, disfunción psicomotora y/o sensitiva, alteración de la memoria, incremento en el tiempo de reacción, desorientación y en casos severos, coma.^{9,10} No obstante de presentarse casos de falla hepática aguda, la mayoría de estos pacientes tienen cirrosis y con manifestaciones clínicas de enfermedad hepática avanzada como ascitis, ictericia y otras complicaciones dada su evolución crónica.^{1,9}

La EH afecta la calidad de vida del paciente y la de sus familiares. Se encuentra en 10-14% de los pacientes al momento del diagnóstico de cirrosis y a los 5 años el 25% pueden tenerla.^{2-3,10} Más del 40% de los cirróticos presentarán por lo menos un episodio y el 20-80% pueden tener encefalopatía mínima.^{3,11}

El desarrollo y el curso de la EH manifiesta es impredecible y frecuentemente es un reto diagnóstico y terapéutico, ya que el diagnóstico diferencial es amplio y cuando el cuadro es severo, se necesita Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) y la utilización de diferentes medicamentos.¹⁰

El objetivo del presente artículo es la revisión de los aspectos básicos de la EH, enfatizando en el diagnóstico, clasificación y tratamiento de la misma; con mención especial a la utilización de antibióticos no absorbibles.

Metodología

Para realizar el presente trabajo, se hizo una búsqueda en Pubmed, de los últimos cinco años, utilizando los siguientes términos mesh: "Hepatic Encephalopathy," "Liver Cirrhosis," "Rifaximin" "Lactulose" "Nutritional Status" en múltiples combinaciones con los conectores AND, y OR. De los artículos encontrados, se eligieron, los que consideramos eran más relevantes y así mismo, se hizo una selección manual de la bibliografía de los artículos recuperados.

Fisiopatología

La EH es una complicación de la disfunción hepatocelular asociada a grados variables de hipertensión portal.^{1,2,12} En condiciones normales el amonio derivado de la degradación proteica en la mucosa intestinal y por bacterias colónicas, así como el procedente de la masa muscular, entra a la circulación portal para ser metabolizado a urea y glutamina en los hepatocitos.^{1-3,12-14} En ese contexto la EH podría ocurrir por diferentes mecanismos a mencionar: A. Síntesis reducida de sustancias necesarias para el funcionamiento cerebral, B. Producción de sustancias encéfalo-patogénicas o sus precursores, C. Incapacidad para extraer o metabolizar sustancias tóxicas o sus precursores,¹² tal como el amonio, el cual al acumularse y llegar a la circulación sistémica es fundamental para la génesis de la EH.^{12,13} La hipertensión portal, es la otra alteración primaria de esa patología, de la cual derivan entre otras cosas: 1. Aumento de la resistencia vascular intrahepática, que conlleva a diversas alteraciones a nivel de los sinusoides, tales como fibrosis, trombosis microvascular, disfunción del endotelio sinusoidal y activación de células estrelladas. 2. Vasodilatación esplácnica y sistémica con circulación hiperdinámica y formación de colaterales venosas, que además de la EH, origina varices gastroesofágicas con posibilidad de hemorragia varicosa, ascitis y síndrome hepatorenal asociado.¹⁴

Se han propuesto "falsos neurotransmisores" relacionados con un desequilibrio de aminoácidos, implicando al sistema dopaminérgico, siendo más aceptado el papel de la neurotransmisión inhibitoria mediada por GABA, demostrado en modelos animales de falla hepática fulminante, que por múltiples mecanismos, como la identificación de ligandos agonistas del receptor de BZD, llevan a un aumento del tono GABAérgico.¹² Un aumento de la síntesis de glutamina dentro de los astrocitos, a partir del amonio, con producción de edema de estas células y alteración de sus diferentes procesos metabólicos que originan "mensajes distorsionados" a las neuronas.¹³ Además, hay disfunción de los receptores NMDA, KA, AMPA y metabotrópicos ligados a proteína G, con la consecuente reducción de la neurotransmisión excitatoria.¹² También se ha encontrado que en un rango específico de hiperamonemia se aumenta la afinidad del GABA y sus ligandos agonistas a su receptor de tipo A, así como disminución de su captación por los astrocitos, aumentando su disponibilidad a nivel sináptico.¹² Otro aspecto relacionado es el aumento en la síntesis de neuroesteroides mediada por el amonio vía receptor astrocítico de BZD tipo periférico que potencia la activación del receptor GABA tipo A, causando inhibición a través de la apertura de canal de cloro.^{12,13} Las alteraciones mencionadas, finalmente producen neuroinflamación y encefalopatía.¹³

Clasificación y Manifestaciones Clínicas

La EH se clasifica en tipos A, B y C de acuerdo a la etiología.³ El tipo A es secundario a falla hepática aguda,

el B se asocia a cortocircuitos (“bypass”) portosistémicos y el tipo C es secundario a cirrosis.¹⁴ En esta revisión, sólo se discutirá esta última forma de EH.

La severidad del cuadro clínico se determina con los criterios de West Haven, que la clasifica en cuatro grados:¹⁵ I, II, III, IV, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Severidad de la EH.

CWH incluida EHM	ISHEN	Descripción
Mínima	Encubierta	Alteraciones psicométricas o neuropsicológicas, demostrado en las pruebas, sin evidencia clínica de cambios mentales
I		Mínima falta de alertamiento Euforia o ansiedad Acortamiento del tiempo de atención, dificultad para sumar o restar, insomnio, somnolencia diurna (inversión del ritmo del sueño)
II	Manifiesta	Letargia o apatía Desorientación en tiempo Cambio de personalidad obvio, Comportamiento inapropiado, Dispraxia Asterixis
III		Somnolencia a estupor Responde a estímulo Confusión Desorientación total Comportamiento bizarro
IV		Coma

CWH: Clasificación West Haven. ISHEN: International Society for Hepatic Society and Nitrogen Metabolism

La alteración neurocognitiva se determina por la escala SONIC (Spectrum of Neuro-Cognitive Impairment in Cirrhosis).³ El estado de consciencia se mide por la escala de coma de Glasgow.¹⁶ No obstante el amplio uso de esas escalas, los resultados de los diferentes estudios son inconsistentes al aplicarse en las diferentes poblaciones.¹⁵

Clínicamente, la EH puede ser “encubierta” (“Covert”) que incluye la EH subclínica o mínima que es identificable sólo con pruebas especializadas; o “manifiesta” (“overt”), que van desde el grado II a IV.³ Con base en su evolución temporal, se clasifica como episódica o recurrente, esto cuando los intervalos entre los episodios son de seis meses o menos y persistente cuando la alteración es permanente en el tiempo.³

En el abordaje del paciente con EH, es necesario tener en cuenta las entidades que presentan un cuadro similar tales como hemorragias intracerebrales, infecciones del sistema nervioso central (SNC), epilepsia no convulsiva, demencias, alteraciones psiquiátricas, uremia, disfunción tiroidea, hipoglucemia, estado hiperosmolar no cetósico, síndrome de Wernicke, abuso de sustancias psicoactivas y alteraciones hidroelectrolíticas,^{3,17,18} como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial.

Entidades Neurológicas	Entidades Metabólicas/Otras
ECV, Hemorragia intracraneana	Uremia
Infección del SNC	Estado hiperosmolar hiperglucémico
Epilepsia no convulsiva	Cetoacidosis diabética
Demencias	Disfunción tiroidea
Delirium	Alteraciones electrolíticas
Estado psicótico agudo	Alcohol: intoxicación aguda, síndrome de abstinencia, síndrome de Wernicke/Korsakoff
Lesiones cerebrales: Trauma, neoplasias, hidrocefalia de presión normal.	Medicamentos: benzodiacepinas, opioides, neurolépticos-

ECV: Evento cerebro vascular, SNC: Sistema Nervioso Central

Cuando no se conoce el antecedente de cirrosis, el diagnóstico de EH, es de exclusión,³ así de igual manera es necesario determinar las causas que precipitan a la EH, tales como el sangrado gastrointestinal, desequilibrios hidroelectrolíticos, estreñimiento, uso de benzodiacepinas, alcalosis metabólica, etc. Dichas causas pueden identificarse hasta en el 90% de los pacientes y por ello es fundamental que se investiguen de manera sistemática,³ como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Factores precipitantes de EH y tratamiento.

Factor precipitante	Tratamiento
Infección: líquido ascítico, urinaria	Diagnóstico y tratamiento antibiótico
Alteraciones electrolíticas	Administración de electrolitos
Medicamentos (Benzodiacepinas, opioides)	Suspender y antídoto específico
Hemorragia digestiva	Identificar y tratar el origen
Estreñimiento	Laxantes (Lactulosa)
Alcalosis metabólica	Diagnosticarla y tratarla: suspender diuréticos eliminadores de potasio (furosemda)
Hipotensión	Tratar causa: deshidratación, paracentesis masiva
Azoemia	Administrar líquidos y suspender diuréticos
Falla hepática aguda	Identificar causa: medicamentos y sustancias hepatotóxicas, hepatitis viral, reactivación de virus hepatotrópicos

Al examen físico debe hacerse énfasis en la función cognitiva, buscando trastornos como desorientación progresiva en el tiempo y el espacio, hipoprosexia, hipocalculia, dispraxia y confusión.¹⁹ En el comportamiento se pueden evidenciar cambios de personalidad como apatía,

irritabilidad y desinhibición, además de trastornos del ciclo sueño/vigilia con predominancia de somnolencia diurna; en cuanto a alteraciones motoras puede haber hipertonía, hiperreflexia y respuesta plantar flexora en pacientes no comatosos, e hiporreflexia cuando hay coma.^{17,19} En los pacientes no comatosos, es frecuente encontrar signos extrapiramidales como hipomimia, rigidez, bradicinesia-hipocinesia, temblor parkinsoniano, disquinesias con disminución de los movimientos voluntarios; en contraste, la presencia de movimientos involuntarios similares a tics o corea raramente ocurren.^{3,19} La asterixis está presente a partir del grado II y consiste básicamente en pérdida del tono postural.¹⁹ No obstante, de ser comúnmente relacionado con la EH, no es exclusiva de esta patología y puede encontrarse en otras encefalopatías metabólicas como la uremia y también cuando hay hipoxia cerebral.^{17,19}

Pruebas Neuro Psicométricas

Se han recomendado este tipo de pruebas para la detección de EH mínima.³ Entre esas pruebas, se encuentran las realizadas manualmente, como en la Escala Psicométrica de EH (PHES).^{10,21-23} y las computarizadas como las pruebas de escaneo y de selección 1 y 2, la prueba de control inhibitorio, la de tiempo de reacción continua, la prueba de Stroop, la batería repetible para Evaluación del Estado Neurológico (RBANS), el sistema de evaluación computarizada de Investigación Droga Cognitiva (CDR) y más recientemente la prueba de “nombrar animales.”^{3,10,20-24} Aún existe polémica sobre si se debe realizar una prueba manual o una computarizada para el diagnóstico de EH encubierta.²⁴ Un estudio reciente, multicéntrico con 437 pacientes no se encontraron diferencias significativas en el rendimiento diagnóstico entre estos dos enfoques.²⁵

Laboratorios

Los pacientes con cirrosis en comparación con controles sanos presentan niveles elevados de amonio sanguíneo y aumento de citoquinas inflamatorias como la IL-6, IL-18, TNF alfa, así como también de endotoxina sérica.²⁶ Los niveles de amonio sanguíneo, han sido correlacionados positivamente con el grado de EH, así los pacientes con grado 0 en su mayoría superan el límite superior normal (LSN) y los pertenecientes a grado 3 y 4 superarían 3 veces el LSN.^{23,25,27,28} Sin embargo, su utilidad clínica es controvertida ya que su efecto deletéreo depende del grado de aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Diversos estudios han encontrado asociación entre la alteración de funciones neuropsicológicas con los niveles de endotoxina y citoquinas inflamatorias (TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-8).²⁹⁻³¹

Imágenes

En la resonancia magnética (RM), en secuencias de T1, T2, se ha encontrado recuperación de la inversión de

líquido atenuado (FLAIR) e imagen ponderada de difusión (DWI); en la EH aguda se presentan hallazgos como hipointensidad leve en T1 e hiperintensidad difusa cortical en T2 y FLAIR, también hiperintensidad en DWI e hipointensidad en el mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC), cuando la EH es crónica se evidencia edema cerebral de bajo grado e hiperintensidad en T1 de los núcleos basales asociadas a deposición excesiva de manganeso.^{32,33}

Con la novedosa técnica de la morfometría basada en voxels (MBV), se ha encontrado una reducción del volumen en la materia gris y blanca del encéfalo de los pacientes con EH tanto manifiesta como encubierta, en áreas específicas como la frontal, cerebelosa posterior, occipital, cíngulo, etc.³⁴⁻³⁸ También se ha encontrado aumento del volumen del tálamo, al parecer como efecto compensatorio.^{35,39,40}

Mediante la secuencia de imágenes de tensor de difusión (DTI) y sus dos índices: la difusividad media (DM) y la anisotropía fraccional (AF), se han evidenciado alteraciones en la organización topológica de las redes cerebrales, específicamente en áreas de la sustancia blanca de los lóbulos frontal, occipital, límbico y en regiones subcorticales,⁴¹ en otros estudios de DTI, así como los de coeficiente de transferencia de magnetización (MTR) y espectroscopia de resonancia magnética (ERM) se han observado hallazgos de edema cerebral del tipo intersticial y vasogénico, sin representar daño estructural significativo.^{21,27,35,39,42-45}

El uso de imágenes funcionales en resonancia, como la del estado de reposo (fMRI) han evidenciado un aumento en la fluctuación de la amplitud de baja frecuencia y disminución de Clorina,⁴⁵ además de afectarse la conectividad entre regiones cerebrales elocuentes, como el lenguaje, audición y el habla, indicando una base metabólica para las alteraciones clínicas.⁴⁶ Además el marcaje de protones sanguíneos –“arterial spin labeled (ASL)- el dependiente del nivel de oxígeno sanguíneo (BOLD fMRI) han demostrado cambios en la perfusión y oxigenación cerebral, con diferencias en los distintos grados de EH.^{32,47,48}

Electroencefalograma

En el electroencefalograma (EEG) se han encontrado inicialmente anormalidades en los ritmos de fondo como aparición de ondas en ritmo theta en ambos hemisferios, haciéndose constante en el trazado; subsecuentemente puede aparecer ritmo delta en regiones frontales y finalmente en las regiones posteriores de ambos hemisferios.⁴⁹⁻⁵¹ En el análisis espectral en el EEG, la frecuencia dominante media (FDM) en los pacientes con EH grado 0 y I manifiestan el pico en alfa, grado II en theta y delta y los de grado III y IV en delta.^{50,52} Otra herramienta es el análisis de coherencia, la cual se incrementa en los pacientes con cirrosis y EH; presentando una coherencia incrementada en la banda Theta y Delta, y disminución en la Alfa y Beta.^{53,54} Un estudio de casos y controles evidenció en 264 pacientes que incluso estas anormalidades

en el EEG pueden presentarse sin evidencia de alteraciones en las pruebas psicométricas.⁵¹

Frecuencia Crítica de Parpadeo (FCP)

En esta novedosa herramienta diagnóstica visual con utilidad pronóstica de mortalidad,⁵⁵ se ha evaluado en un meta análisis de 9 estudios, enrolando 622 pacientes con cirrosis/bypass portosistémico, que la FCP anormal tuvo una sensibilidad moderada -61%- y una especificidad alta -79%- para el diagnóstico de EH mínima, indicando que fue efectiva para discriminar pacientes con dicho trastorno de aquellos que no la presentaban, con potencial utilidad adyuvante como prueba de tamización.⁵⁶

Tratamiento

En el tratamiento de la entidad, es fundamental un adecuado manejo de la enfermedad hepática subyacente para poder disminuir la morbimortalidad y las recurrencias.³ Por lo tanto, es prioritario identificar y corregir el factor precipitante e iniciar el tratamiento específico de la EH que consiste básicamente en inhibir la síntesis y/o la absorción del amonio/amoniaco.^{9,57,58} Al respecto hay dos escenarios: el tratamiento dirigido al episodio agudo y el tratamiento o medidas dirigidas a evitar las recurrencias.

Tratamiento del Episodio Agudo

El objetivo del tratamiento agudo será restablecer el estado mental del paciente, para lo cual se deben cumplir ciertos principios: 1. Corregir o remover el factor precipitante. 2. Minimizar la síntesis/absorción del amonio/amoniaco y 3. Valoración para trasplante hepático.^{9,59} Los pacientes con enfermedad severa (grado III-IV), son incapaces de proteger su vía aérea y requieren idealmente ser manejados en la unidad de cuidados intensivos (UCI).^{3,60}

Medicamentos: Antibióticos, Laxantes, L-Ornitina-L Aspartato (LOLA)

Antibióticos no utilizados en la actualidad

Neomicina. Es un medicamento aminoglucósido, con amplio espectro antimicrobiano, utilizado rutinariamente en el pasado^{61,62} abandonado por sus efectos adversos a nivel renal y del oído medio.⁶²

Metronidazol. Su espectro de acción incluye bacteroides y otros anaerobios.⁶¹ Tiene eficacia comparable a neomicina⁶² y lactulosa.⁶³ Tiene efectos adversos, por lo cual sólo se recomienda por cortos periodos de tiempo.^{3,64-66} para disminuir el riesgo de neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad.^{3,64-66}

Vancomicina. Se utiliza por vía oral,^{63,65} especialmente en el paciente que no responden a lactulosa.⁶⁷ Actúa contra las bacterias Gram positivas.⁶¹ Hay pocos estudios y por el riesgo de incrementar la incidencia del Enterococo resistente a vancomicina, así como su alto costo, no se recomienda su utilización rutinaria.⁶⁵

Antibiótico actual

Rifaximina. Es antibiótico intraluminal, con mínima absorción sistémica (<0.4%) (69-70) y muy seguro,⁹ considerado en la actualidad el antibiótico de elección recomendado por las más importantes guías de práctica clínica.^{3,60} Es un antibiótico semi-sintético derivado de la rifamicina, similar a la rifampicina.⁷¹ Es efectivo contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, aerobios y anaerobios.⁷² Su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de ARN bacteriano.^{70,72-73} Es eficaz en el tratamiento de la EH mínima,⁷⁴ así como del episodio agudo de la EH y la prevención de la recurrencia de la misma. Los mecanismos considerados claves para su eficacia incluyen la disminución en la producción de amonio al eliminar los microorganismos "amoniogénicos,"^{69-73,75-76} modificación de la microbiota intestinal, reducción de endotoxemia y los ácidos biliares secundarios.^{71,77} Tiene mínimos efectos secundarios entre los cuales se encuentran cefalea, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, náuseas y vómito.⁷⁵⁻⁷⁸ En los pacientes con cirrosis es un antibiótico seguro que carece de los diferentes efectos adversos de los antimicrobianos tradicionalmente utilizados antiguamente en la EH (neomicina, metronidazol, vancomicina, etc).^{75,76} La presencia de resistencia al medicamento en la actualidad es poco frecuente y se resuelve a los 5 días de retirado el mismo, lo que podría significar más probablemente presencia temporal de dichas cepas y no colonización por las mismas.^{77,78} En EH manifiesta⁶³ el número necesario a tratar (NNT) es 5⁷⁹ y en la prevención de nuevos episodios NNT de 4.⁹ Comparada con placebo, reduce de manera significativa las hospitalizaciones por EH, así como también la duración de las mismas.⁹ La agencia de administración de alimentos y medicamentos (FDA) ha aprobado su uso para el episodio agudo y para evitar las recurrencias.⁸⁰ Los pacientes cirróticos tienen aumento de la permeabilidad gastrointestinal y pueden presentar una mayor absorción sistémica de la rifaximina comparados con los no cirróticos, aunque se desconoce el impacto que esto pudiera tener cuando se administra durante largos periodos en aquellos pacientes.⁷⁷ En el paciente cirrótico y sin EH, también ha demostrado que mejora la calidad de vida, disminuye la severidad de la insuficiencia hepática en pacientes que están en lista de espera para trasplante y disminuye la mortalidad.^{9,70} El mecanismo para estos nuevos beneficios parece ser su eficacia para eliminar el sobre crecimiento bacteriano y la disbiosis presente en los pacientes cirróticos.^{67,70,81} La rifaximina se administra en dosis de 400 mg 3 veces al día o 550 mg 2 veces al día, vía oral durante 7-14 días, según la respuesta clínica.^{61,67}

Laxantes

Lactulosa. En el pasado se consideraba que era ineficaz en el episodio agudo, sin embargo, en un reciente

meta-análisis, se demostró lo contrario.⁸² Es considerada una sustancia, fundamental de “primera línea” en el tratamiento de la EH, tanto para la EH mínima,⁷⁴ como la manifiesta en el episodio agudo y para evitar las recurrencias.^{3,58-63} Es un disacárido sintético (Galactósido-fructosa), no absorbible,⁶⁴ que al llegar al colon, la microbiota lo metaboliza y genera múltiples efectos benéficos, tales como: inhibición de la síntesis de amonio (por inhibición de la glutaminasa intestinal), aumento de los microorganismos que metabolizan el amonio, aumenta la producción de ácidos grasos de cadena corta, que a su vez aumentan la osmolaridad del colon y favorecen la diarrea y adicionalmente disminuyen el pH intraluminal, favoreciendo que el amonio presente en la sangre, “se dialice” hacia el intestino y se expulse con las heces.^{79,82-84}

Además de mejorar la EH, también tiene múltiples beneficios en el paciente cirrótico sin EH.⁸³ Entre los beneficios en el paciente cirrótico sin EH, se ha demostrado que disminuye la mortalidad, disminuye la probabilidad de sangrado varicoso, así como también del síndrome hepatorenal y la peritonitis bacteriana espontánea.⁸³ El NNT para el episodio agudo de EH, para evitar recurrencia y para evitar mortalidad es de 4, 6 y 20 respectivamente.⁷⁹ En un meta-análisis reciente que incluyó a 2276 pacientes se demostró la superioridad de la terapia combinada de lactulosa y rifaximina versus lactulosa sola en el episodio agudo con respecto a mejoría clínica, estancia hospitalaria y mortalidad.⁸⁵ Los efectos colaterales más frecuentes son gases, distensión abdominal y diarrea, los cuales son leves y rara vez obligan a suspenderla.^{86,87}

La dosis de la lactulosa usualmente utilizada es de 16,7 gramos en sobres de 25 mL, administrada vía oral cada 12 horas inicialmente, titulando hasta lograr 2-3 deposiciones blandas al día y continuar con la dosis individualizada para lograr este objetivo.^{61,67}

Polietilenglicol

Se ha evaluado el polietilenglicol (PEG) como tratamiento para el episodio agudo de EH, debido a su efecto laxante y en la reducción de los niveles de amonio.⁸⁸ En un pequeño estudio realizado en Texas, (Estados Unidos), fue igual de seguro pero superior a la terapia estándar con Lactulosa en la mejoría del episodio agudo de EH,⁸⁹ en general en estos pacientes es mayor al 90%.^{89,90} sin embargo por el momento no se recomienda el uso de este medicamento de manera rutinaria.^{3,61}

L-Ornitina L-Aspartato (LOLA)

Este suplemento actúa en el ciclo de la urea, aumentando la síntesis de glutamina y por verse mecanismo, la toxicidad del amonio, disminuyendo sus niveles y su actividad.^{67,81} Su eficacia ha sido demostrada tanto en el episodio agudo de EH,^{81,89-92} como en la profilaxis secundaria.⁹³ Inicialmente se consideró eficaz cuando se

administraba por vía intravenosa.⁹⁴ En un meta análisis reciente,⁹⁵ que LOLA fue significativamente más eficaz para mejorar el estado mental de todas las formas de EH (RR 1.36 (IC 95% 1.10-1.69), $p = 0.005$) y para disminuir los niveles sanguíneos de amonio. Otro meta análisis⁹⁶ reciente, encontró que tanto la forma oral como parenteral de LOLA, redujeron significativamente la progresión de la EH mínima a EH manifiesta (RR 0.23 IC95% 0.07-0.73), así como también para prevención secundaria (RR: 0.389 IC95%: 0.174–0.870) y prevención primaria después de sangrado varicoso agudo (RR 0.42 IC 95% 0.03-0.98). En la práctica diaria, estaría indicada como coadyuvante cuando fracasa la terapia inicial con lactulosa y rifaximina.³

Zinc

Es un cofactor de las enzimas del ciclo de la urea y su deficiencia puede precipitar episodios de EH.⁵⁰ Aumenta la síntesis de urea a partir de amonio⁹⁷ y se ha encontrado eficaz para mejorar el desempeño en las pruebas neuro psicométricas a largo plazo, cuando se administra con la lactulosa.⁹⁸

Nitazoxanida

Es un antiparasitario que tiene actividad contra bacterias anaerobias, helmintos y protozoarios intestinales.⁹⁹ Se ha encontrado eficaz en el tratamiento administrada conjuntamente con lactulosa para mejorar la calidad de vida y el estado mental.¹⁰⁰ Es un medicamento seguro y bien tolerado.¹⁰⁰ No está claro, en qué momento se indicaría su utilización.

Nutrición

La mayoría de pacientes con cirrosis presentan malnutrición,¹⁰ ocurriendo en el 60-70% según el método utilizado para la evaluación nutricional,¹⁰¹ además de sarcopenia;¹⁰² dichas alteraciones son más frecuentes cuando la cirrosis es de etiología alcohólica,¹⁰¹ ya que la disminución de la masa muscular impide que ese tejido ayude a metabolizar el amonio cuando hay insuficiencia hepática;¹⁰³ así entonces la malnutrición incrementa el riesgo de presentar EH.¹⁰⁴ Se ha encontrado que las dietas hipoproteicas son perjudiciales y no benéficas, como se pensaba en el pasado y la malnutrición asociada aumenta la mortalidad en los cirróticos.¹⁰² Se ha encontrado que dietas bajas en proteína, retardan la recuperación del episodio agudo de EH disminuyendo la calidad de vida en seguimientos a seis meses.¹⁰⁵

Las dietas ricas en aminoácidos ramificados y pobres en aminoácido aromáticos no tienen utilidad en el manejo de la EH para mejorar la sobrevida, la calidad de vida o el estado nutricional.¹⁰⁶ En un pequeño ensayo clínico de México, se encontró que esta mezcla de aminoácidos, mejoró el estado nutricional,¹⁰⁷ en contraste con los resultados de meta análisis.¹⁰⁶

Otras terapias.

Hasta el momento no hay estudios que demuestren la eficacia de prebióticos, probióticos, como tampoco suficiente evidencia el trasplante fecal,^{3,91} aunque pequeños estudios han demostrado que el trasplante fecal puede ser seguro y eficaz,^{108,109} probablemente por la restauración del microbioma.¹⁰⁹ El trasplante fecal, podría ser una terapia conforme se incrementa la resistencia a los antibióticos por el uso indebido de los mismos.¹¹⁰ Sin embargo, la controversia está planteada por los potenciales efectos adversos de ese tratamiento,¹¹¹ además de que todavía no se ha determinado claramente su seguridad en los pacientes con cirrosis.¹¹²

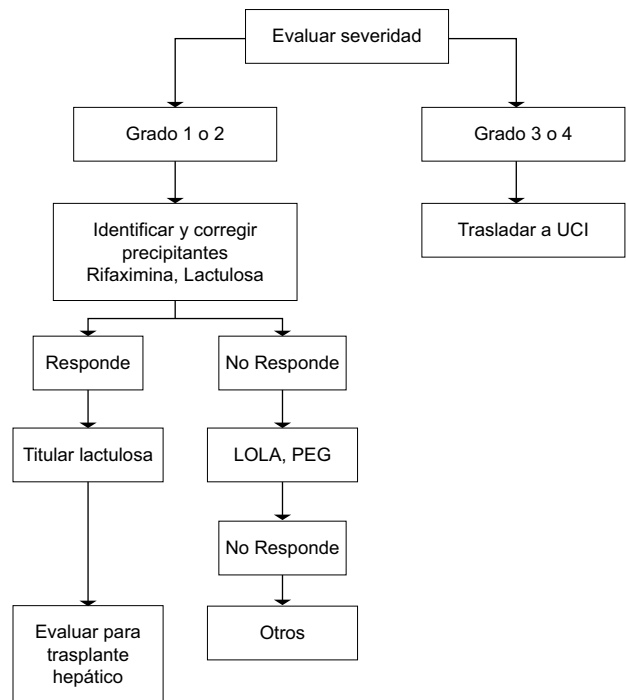
Profilaxis Primaria y de Las Recurrencias de la EH.

La profilaxis primaria de la EH manifiesta no está indicada de manera rutinaria en los pacientes cirróticos,³ excepto para aquellos que presenten alto riesgo para la misma, así como los que desarrollen cualquier otra complicación aguda de la cirrosis, por ejemplo peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia gastrointestinal, alteraciones electrolíticas, constipación, etc.^{3,113} La profilaxis de la recurrencia de la EH manifiesta, después de un episodio previo, es recomendada y se hace con lactulosa y rifaximina.^{3,114} De igual forma se recomienda una optimización nutricional con una ingesta proteica de 1.2-1.5 g/kg/día y una ingesta calórica de 35-40 kcal/kg/día.^{97,108} Hasta el momento no hay guías para evitar la EH mínima, sin embargo, la lactulosa es el medicamento que ha mostrado ser eficaz en la prevención del episodio de EH manifiesta y la reversión de la EH mínima.¹¹³ La Rifaximina, LOLA, y los probióticos han mostrado resultados preliminares benéficos en la mejoría de la EH mínima.^{113,114}

Conclusiones

La EH es la consecuencia de la combinación variable de disfunción hepatocelular e hipertensión portal. Es una entidad ominosa, que marca alto riesgo de muerte en los pacientes con cirrosis, ya que su aparición se produce en estados avanzados de la cirrosis. El espectro de manifestaciones va desde EH subclínica, que solo es diagnosticada por alteraciones en las pruebas neuro-psicométricas, hasta el coma. Actualmente el tratamiento tiene como blanco terapéutico el amonio, bien sea para inhibir o disminuir su producción o aumentar su eliminación y las dos intervenciones más importantes son rifaximina y la lactulosa. En el 90% de los pacientes, se puede identificar un factor precipitante. No obstante su amplia utilización, hay recomendaciones que carecen de evidencias de suficiente para ser implementadas. En la figura 1, se muestra el enfoque terapéutico de la EH en la sala general de hospitalización.

Figura 1. Tratamiento de la encefalopatía hepática en la sala general.



Referencias

1. Muñoz SJ. Hepatic Encephalopathy. *Med Clin N Am.* 2008; 92: 795–812.
2. Clayton M. Hepatic Encephalopathy: causes and health-related burden. *Br J Nurs.* 2018;27(Suppl 3):S4-S6.
3. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic Encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline By the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the liver. *Hepatology.* 2014; 60: 715-35.
4. Amodio P. Hepatic encephalopathy: historical remarks. *J Clin Exp Hepatol.* 2015; 5 (Suppl 1): S4-6.
5. Moffat J. Prognostics and Prorrhetics of Hippocrates Translated from the Original Greek. London (UK): Bensley; 1788.
6. Murchinson C. Translation of the Clinical Traetise on Diseases of the Liver by Frerichs F.T. London: The New Sydenham Society; 1860.
7. Sherlock S, Summerskill WHJ, White LP, Phear EA. Portal-systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease. *Lancet.* 1954;267:453–457.
8. Fazekas JE, Ticktin HE, Shea JG. Effects of L-Arginine on hepatic encephalopathy. *Am J Med Sci.* 1957;234:462–467.
9. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010; 362(12):1071–81.
10. Shawcross DL. Diagnosis and management of hepatic Encephalopathy. *Br J Nurs.* 2018;27(Sup3):S7-S13.

11. Bannister CA, Orr JG, Reynolds AV, et al. Natural history of patients taking Rifaximin-a- for recurrent hepatic encephalopathy and risk of future overt episodes and mortality: A post-hoc analysis of Clinical trials data. *Clin Ther.* 2016; 38 (5):1081-1089.
12. Jones EA, Mullen KD. Theories of the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2012; 16:7-26.
13. Wijdsicks EF. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med.* 2016; 375 (17):1660-1670.
14. McConell M, Iwakiri Y. Biology of portal hypertension. *Hepatology.* 2018;12(Suppl 1):11-23
15. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2009; 50(6):2014-21.
16. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impairment consciousness: a practical scale. *Lancet.* 1974;2:81-84.
17. Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab Brain Dis.* 2004;19(3-4):281-312
18. Flamm SL. Hot topics in primary care: Diagnosis of cirrhosis and evaluation of hepatic encephalopathy: common errors and their significance for the PCP. *J Fam Pract.* 2017; 66(Suppl):S34-S39.
19. Ferenci P, Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep.* 2017; 5(2):138-147.
20. Kappus MR, Bajaj JS. Covert hepatic encephalopathy: not as minimal as you might think. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10(11):1208-19.
21. Weissenborn, K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs.* 2019; 79(Suppl 1):5-9
22. Kenston SSF, Song X, Li Z, et al. Mechanistic insight, diagnosis, and treatment of ammonia-induced hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 34(1):31-39.
23. Amodio, P. Hepatic encephalopathy: Diagnosis and management. 2018;38 (6): 966-975.
24. Labenz C, Beul L, Toenges, G. Validation of the simplified Animal Naming Test as primary screening tool for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy. *Eur J Intern Med.* 2019; 60: 96-100.
25. Duarte-Rojo A, Allampati S, Thacker LR. et al. Diagnosis of covert hepatic encephalopathy: a multicenter study testing the utility of single versus combined testing *Metab Brain Dis.* 2019;34: 289-295.
26. Jain L, Sharma BC, Srivastava S, et al. Serum endotoxin, inflammatory mediators, and magnetic resonance spectroscopy before and after treatment in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28(7):1187-93.
27. Odeh M, Sabo E, Srugo I, et al. Relationship between tumor necrosis factor-alpha and ammonia in patients with hepatic encephalopathy due to chronic liver failure. *Ann Med.* 2005; 37(8):603-12.
28. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med.* 2003; 114(3):188-93.
29. Odeh M, Sabo E, Srugo I, et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha correlate with severity of hepatic encephalopathy due to chronic liver failure. *Liver Int.* 2004; 24(2):110-6.
30. Krabbe KS, Reichengberg A, Yirmiya R, et al. Low-dose endotoxemia and human neuropsychological functions. *Brain Behav Immun.* 2005; 19(5):453-60.
31. Montoliu C, Piedrafita B, Serra MA, et al. IL-6 and IL-18 in blood may discriminate cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol.* 2009; 43(3):272-9.
32. Zhang XD, Zhang LJ. Multimodal MR in hepatic encephalopathy: state of the art. *Metab Brain Dis.* 2018 33(3):661-671.
33. Guo, RM., Li, QL., Zhong, L., et al. Brain MRI findings in acute hepatic encephalopathy in liver transplant recipients. *Acta Neurol Belg.* 2018; 118(2): 251-258 .
34. Guevara M, Baccaro ME, Gómez-Ansón B, et al. Cerebral magnetic resonance imaging reveals marked abnormalities of brain tissue density in patients with cirrhosis without overt hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2011; 55(3):564-573.
35. Qi R, Zhang J, Zhong J, et al. Grey and white matter abnormalities in minimal hepatic encephalopathy: a study combining voxel-based morphometry and tract-based spatial statistics. *Eur Radiol.* 2013; 23(12):3370-8.
36. Chen HJ, Zhu XQ, Shu H, et al. Structural and functional cerebral impairments in cirrhotic patients with a history of overt hepatic encephalopathy. *Eur J Radiol.* 2012; 81(10): 2463-9.
37. Iwasa M, Mifuji-Moroka R, Kuroda M, et al. Regional reduction in gray and white matter volume in brains of cirrhotic patients: voxel based analysis of MRI. *Metab Brain Dis.* 2012; 27(4):551-7.
38. Wang M, Cui J, Liu Y, et al. Structural and functional abnormalities of vision-related brain regions in cirrhotic patients: a MRI study. *Neuroradiology.* 2019 - 61(6):695-702.
39. Kale RA, Gupta RK, Saraswat VA, et al. Demonstration of interstitial cerebral edema with diffusion tensor MR imaging in type C hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2006; 43(4):698-706.
40. Lu CQ, Jiao Y, Meng XP, et al. Structural change of thalamus in cirrhotic patients with or without minimal hepatic encephalopathy and the relationship between thalamus volume and clinical indexes related to cirrhosis. *Neuroimage Clin.* 2018;20: 800-807.
41. Chen HJ, Shi HB, Jiang LF, et al. Disrupted topological organization of brain structural network associated with prior overt hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Eur Radiol.* 2018 - 28(1): 85-95.

42. Poveda MJ, Bernabeu A, Concepcion L, et al. Brain edema dynamics in patients with overt hepatic encephalopathy A magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*. 2010; 52(2):481-7.
43. Chavarria L, Alonso J, Garcia-Martinez R, et al. Brain magnetic resonance spectroscopy in episodic hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013; 33 (2):272-277.
44. Grover VP, Crossey MM, Fitzpatrick JA. Quantitative magnetic resonance imaging in patients with cirrhosis: a cross-sectional study. *Metab Brain Dis*. 2016; 31 (6):1315-1325.
45. Lu L, Wang J, Zhang L, et al. Disrupted metabolic and functional connectivity patterns of the posterior cingulate cortex in cirrhotic patients: a study combining magnetic resonance spectroscopy and resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport*. 2018;29(12):993-1000.
46. Zhang D, Tu L, Zhang L. Subnetwork mining on functional connectivity network for classification of minimal hepatic encephalopathy. *Brain Imaging Behav*. 2018;12(3):901-911.
47. Zhang G, Cheng Y, Shen W, et al. Brain Regional Homogeneity Changes in Cirrhotic Patients with or without Hepatic Encephalopathy Revealed by Multi-Frequency Bands Analysis Based on Resting-State Functional MRI. *Korean J Radiol*. 2018; 19(3): 452–462.
48. Zheng G, Lu H, Yu W, et al. Severity-specific alterations in CBF, OEF and CMRO2 in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Eur Radiol*. 2017; 27(11):4699-4709.
49. Parsons-Smith BG, Summerskill WH, Dawson AM, et al. The electroencephalograph in liver disease. *Lancet*. 1957; 273 (7001):867-71.
50. Van der Rij CC, Schalm SW, De Groot GH, et al. Objective measurement of hepatic encephalopathy by means of automated EEG analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1984; 57(5):423-6.
51. Olesen SS, Jackson CD, Gram M, et al. Cortical networks are disturbed in people with cirrhosis even in the absence of neuropsychometric impairment. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(3):419-427
52. Formentin C, De Rui M, Zoncapè M., et al. The psychomotor vigilance task: Role in the diagnosis of hepatic encephalopathy and relationship with driving ability. *J Hepatol*. 2019; 70 (4):648-657.
53. Singh J, Sharma BC, Maharshi S, et al. Spectral electroencephalogram in liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy before and after lactulose therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31 (6):1203-9.
54. Marchetti P, D'Avanzo C, Orsato R, et al. Electroencephalography in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2011; 141(5):1680-9.e 1-2.
55. Barone M, Shahini E, Iannone A, et al. Critical flicker frequency test predicts overt hepatic encephalopathy and survival in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis*. 2018; 50(5):496-500
56. Torlot FJ, McPhail MJ, Taylor-Robinson SD. Meta-analysis: The diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. *Ailment Pharmacol Ther*. 2013; 37(5):527-36.
57. Corless L, Brew I. Patient pathway: the ideal approach. *Br J Nurs*. 2018;27 (Suppl 3): S14-S19.
58. Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007; 21:95-110.
59. Basile AS, Jones EA, Skolnick P. The pathogenesis and treatment of hepatic encephalopathy: evidence for the involvement of benzodiazepine receptor ligands. *Pharmacol Rev*. 1991; 20:159-164.
60. Fukui H, Saito H, Ueno Y, et al. Evidenced-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol*. 2016; 51: 629-50.
61. Jawaro T, Yang A, Dixit D, et al. Management of Hepatic Encephalopathy: A Primer. *Ann Pharmacother*. 2016; 50(7): 569-77.
62. Greenberg LH, Momary H. Audiototoxicity and neprototoxicity due to orally administered neomycin. *JAMA*. 1965; 194:827-8.
63. Als-Nielsen B, Gluud L, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004; 328:1046-50.
64. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut*. 1982; 23(1):1–7.
65. Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the Treatment of Hepatic Encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2013; 28(2): 307–312.
66. Mekky MA, Riad AR, Gaber MA, et al. Rifaximin versus metronidazole in management of acute episode of hepatic encephalopathy: An open labeled andomized clinical trial. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2018; 19: 76–79.
67. Fukui H. Gut Microbiome-based Therapeutics in Liver Cirrhosis: Basic Consideration for the Next Step. *J Clin Transl Hepatol* 2017;5(3):249–260.
68. Tarao K, Ikeda T, Hayashi K, et al. Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy. *Gut*. 1990; 31(6):702–706.
69. Blandizzi C, Viscomi GC, Marzo A, et al. Is generic rifaximin still a poorly absorbed antibiotic? A comparison of branded and generic formulations in healthy volunteers. *Pharmacol Res*. 2014;85:39–44. 12.
70. Scarpignato C, Pelosini I. Experimental and Clinical Pharmacology of Rifaximin, a Gastrointestinal Selective Antibiotic. *Digestión*. 2006;73 (Suppl 1): 13-27.
71. Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, et al. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot (Tokyo)*. 2014; 67: 667-70.
72. Artsimovitch I, Vassilyeva MN, Svetlov D, et al. Allosteric modulation of the RNA poly-merase catalytic reaction is an essential component of transcription control by rifamycins. *Cell* 2005; 122: 351–363.

73. Umezawa H, Mizuno S, Yamazaki H, et al. Inhibition of DNA dependent RNA synthesis by rifamycins. *J Antibiot. (Tokyo)*. 1968; 21(3):234-6.
74. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, et al. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(2):307-16.
75. Sanchez-Delgado J, Miquel M. Papel de la rifaximina en el tratamiento de la encefalopatía hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2015; 39 (4): 282-92.
76. Ponziani FR, Gerardi V, Pecere S, et al. Effect of rifaximin on gut microbiota composition in advanced liver disease and its complications. *World J Gastroenterol* 2015; 21(43): 12322-33.
77. Schulz C, Schütte K, Vilchez-Vargas R, et al. Long-Term Effect of Rifaximin with and without Lactulose on the Active Bacterial Assemblages in the Proximal Small Bowel and Faeces in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis*. 2019;37(2):161-169.
78. Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, et al. Systematic review with network meta-analysis: the comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41: 624–635
79. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable Disaccharides for Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016;64:908-22
80. Salix Pharmaceuticals Inc. Xifaxan(rifaximin): US prescribing information. 2011. http://www.salix.com/assets/pdf/prescribe_info/xifaxan-pi.pdf.
81. Higuera F, Servín A, Salas F, et al., Primary Prophylaxis to Prevent the Development of Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients with Acute Variceal Bleeding. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018, Article ID 3015891, 10 pages
82. Bircher J, Muller J, Guggenheim P, Et al. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. *Lancet*. 1966;1:890-892.
83. Bircher J, Buhner M, Franz K, et al. 1st use of lactitol in the treatment of porto-systemic encephalopathy. *Schweiz Med Wochenschr*. 1982;112:1306-1307.
84. Ruzkowski J, Witkowski JM, Lactulose: patient- and dose-dependent prebiotic properties in humans, *Anaerobe*. 2019; 59:100-106.
85. Levitt DG, Levitt MD. A model of blood-ammonia homeostasis based on a quantitative analysis of nitrogen metabolism in the multiple organs involved in the production, catabolism, and excretion of ammonia in humans. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:193– 215
86. Wang Z, Chu Pei, Whang W. Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13: 1–11.
87. Luo M, Li L, Lu CZ, Cao WK. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23 (12): 1250–1257.
88. Hammer HF, Santa Ana CA, Schiller LR, et al. Studies of osmotic diarrhea induced in normal subjects by ingestion of polyethylene glycol and lactulose. *J Clin Invest*. 1989;84(4):1056-62.
89. Shehata HH, Elfert AA, Abdin AA, et al. Randomized controlled trial of polyethylene glycol versus lactulose for the treatment of overt hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(12):1476-1481.
90. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, et al. Lactulose vs polyethylene glycol 3350--electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(11):1727-33.
91. Hadjighambi A, Arias N, Sheikh M, et al. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatol Int*. 2018; 12 (Suppl 1):S135–S147.
92. Poudyal NS, Chaudhary S, Kc S, et al. Precipitating Factors and Treatment Outcomes of Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis. *Cureus*. 2019;11(4), e4363.
93. Varakanahalli S, Sharma BC, Srivastava S, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver: a double-blind randomized controlled trial of L-ornithine L-aspartate versus placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(8):951-958
94. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31, 537–547.
95. Butterworth RF, Kircheis G, Hilger N, et al. Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia in Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(3):301-13
96. Butterworth RF. Beneficial effects of L-ornithine L-aspartate for prevention of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a systematic review with meta-analysis. *Metab Brain Dis*. 2019 Jul 23. doi: 10.1007/s11011-019-00463-8
97. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, et al. Management of hepatic encephalopathy in the hospital *Mayo Clin Proc*; 2014; 89: 241–253.
98. Shen YC, Chang YH, Fang CJ. Zinc supplementation in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2019;18(1):34
99. Fox LM, Saravolatz LD. Nitazoxanide: a new thiazolidine antiparasitic agent. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1173-1180.
100. Elrakaybi AA, Abd ElMoez AT, Badary OA. The Clinical Effects of Nitazoxanide in Hepatic Encephalopathy Patients: A Pilot Study. *Int J Pharm Sci Res* 2015; 6(11): 4657-67.

101. Kim HY, Jang JW. Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: going beyond the MELD score. *World J Gastroenterol* 2015; 21:7637–7647.
102. Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(10):1507-13
103. Gheorghe L, Iacob R, Vădan R, et al. Improvement of hepatic encephalopathy using a modified high-calorie high-protein diet. *Rom J Gastroenterol*. 2005;14(3):231-8.
104. Anand AC. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7 (4): 340-357
105. Maharshi S, Sharma BC, Sachdeva S, et al. Efficacy of Nutritional Therapy for Patients With Cirrhosis and Minimal Hepatic Encephalopathy in a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(3):454-460.
106. Gluud LL, Dam G, Les I, et al. Branched- chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD001939.
107. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ríos-Torres SL, et al. Effect of a high-protein, high-fiber diet plus supplementation with branched-chain amino acids on the nutritional status of patients with cirrhosis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83(1):9-15
108. Bajaj JS, Fagan A, Gavis EA et al. Long-term Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;156 (6):1921-1923.e3.
109. Bajaj JS, Kakiyama G, Savidge T, et al. Antibiotic-Associated Disruption of Microbiota Composition and Function in Cirrhosis Is Restored by Fecal Transplant. *Hepatology*. 2018;68(4):1549-1558.
110. Bajaj JS, Salzman NH, Acharya C, et al. Fecal Microbiota Transplant Capsules are Safe in Hepatic Encephalopathy: A Phase I, Randomized, Placebo -Controlled Trial. *Hepatology*. 2019. [Epub ahead of print]
111. Daliri EB, Tango CN, Lee BH. Human microbiome restoration and safety. *Int J Med Microbiol*. 2018;308(5):487-497
112. Mullish BH, McDonald JAK, Thursz MR, et al. Correspondence: Antibiotic-Associated Disruption of Microbiota Composition and Function in Cirrhosis is Restored by Fecal Transplant. *Hepatology*. 2018;68(3):1205
113. Gupta T, Rathi S, Dhiman RK. Managing Encephalopathy in the Outpatient Setting. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol*. 2017;7(1):48-54.
114. Hudson M, Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(4):434-450.

Conflictos de interés: *Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés, económico, personal o profesional asociado.*

Neurologic Manifestations Associated With SARS-CoV-2 Infection: A Neuro-Review of COVID-19

Manifestaciones Neurológicas Asociadas a la Infección Por SARS-CoV-2: Una Neuro-Revisión de COVID-19

Daniel Moreno-Zambrano,^{1,2} Martha Arévalo-Mora,³ Angelina Freire-Bonifacini,¹
Rocío García-Santibanez,⁴ Rocío Santibáñez-Vásquez¹

Abstract

Background. In December 2019, multiple cases of pneumonia of unknown etiology surged in China. In January 2020, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was the identified cause. The World Health Organization (WHO) defined the condition as “Coronavirus 2019 Disease” (COVID-19). In February, its presence was confirmed in South America and Ecuador. On March 11th, the WHO declared COVID-19 as a pandemic. This condition mainly afflicts the respiratory system. However, reports of neurological manifestations in confirmed COVID-19 patients have recently emerged.

Methods. Multiple databases were reviewed, the information was extracted and analyzed independently by 3 authors.

Results. Neurological manifestations associated with COVID-19 were identified. Including: myalgia, headache, altered mental status, cerebrovascular events, dizziness, hypogeusia, hyposmia, neuropathic pain, visual impairment, ataxia, seizures, Central Hypoventilation Syndrome, encephalopathy, rhabdomyolysis, Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy, Guillain Barre Syndrome (GBS), meningitis and encephalitis.

Conclusion. COVID-19 is associated with neurological involvement. It is most frequently observed in cases that are severe, atypical, and with comorbidities. Health care providers and neurologists alike, must remain alert and keep high suspicion of severity when these manifestations are present. Timely recognition might help initiate early treatment and isolation, preventing clinical decline and viral spread.

Keywords: Coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, Neurology, Pandemic

Resumen

Antecedentes. En diciembre de 2019, múltiples casos de neumonía de etiología desconocida surgieron en China. En enero de 2020, el Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) fue identificado como su causa. La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la afección por este virus como “Enfermedad por Coronavirus 2019” (COVID-19). En febrero se confirmó su presencia en Sudamérica y en el Ecuador. El 11 de marzo, la OMS declaró a COVID-19 como una pandemia. Esta patología afecta principalmente al sistema respiratorio. Sin embargo, reportes de manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 han empezado a emerger.

Métodos. Múltiples bases de datos fueron revisadas, la información fue extraída y analizada independientemente por 3 autores.

Resultados. Manifestaciones neurológicas asociadas a COVID-19 fueron identificadas. Incluyendo: mialgia, cefalea, alteración de la consciencia, eventos cerebrovasculares, mareo, hipogeusia, hiposmia, neuralgia, alteración de la agudeza visual, ataxia, crisis epilépticas, Síndrome de Hipoventilación Central, encefalopatía, rhabdomiólisis, Encefalopatía Necrotizante Hemorrágica Aguda, Síndrome de Guillain Barré (SGB), meningitis y encefalitis.

Conclusión. COVID-19 está asociado a compromiso neurológico. Se observa con mayor frecuencia en casos severos, atípicos y con comorbilidades presentes. Proveedores de la salud y neurólogos deben estar alertas y tener un bajo umbral de sospecha frente a estas manifestaciones. El reconocimiento oportuno de estas podría ayudar a iniciar tratamiento y aislamiento temprano, previniendo el agravamiento clínico y la diseminación del virus.

Palabras clave: Coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, Neurología, Pandemia

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

¹Universidad Católica De Santiago De Guayaquil. Guayaquil – Ecuador.

²Hospital Los Ceibos del Instituto de Ecuatoriano de Seguridad Social. Guayaquil – Ecuador.

³Universidad Espíritu Santo. Samborondón – Ecuador.

⁴Department of Neurology, Emory University School of Medicine. Atlanta – United States

Correspondence:

Daniel Moreno-Zambrano

danielmorenozambrano@gmail.com

Introducción

En diciembre de 2019, se identificaron casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en China. La causa, un nuevo betacoronavirus de ARN envuelto, que se aisló el 7 de enero de 2020, fue nombrado Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2). El 11 de febrero, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la afección causada por este patógeno como “Enfermedad por Coronavirus 2019” (COVID-19).¹ El 27 de febrero, el primer caso en América del Sur se confirmó en Brasil² y dos días después, también se reportó el primer caso de Ecuador.³ El 11 de marzo, la OMS declaró a COVID-19 como una pandemia.⁴ Durante este brote, numerosos estudios han descrito principalmente síntomas respiratorios y gastrointestinales, hallazgos de laboratorio distintivos y anomalías radiológicas pulmonares características. Pero recientemente, Mao et al realizó la primera descripción (preimpresión) en febrero 2020 (posteriormente publicada JAMA Neurology en abril), enfocándose en las manifestaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV-2.⁵

Objetivo

Resumir las manifestaciones y asociaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV-2 reportadas.

Métodos

Se realizaron 3 búsquedas independientes por los autores (DMZ, MAM y AFB) de artículos publicados en inglés y español en base de datos electrónicas, incluyendo Medline, EMBASE, BEI, Cochrane Library, Dialog Datastar, EBSCO Biomedical, ERIC, First Search, Scholar Google, BioRxiv, MedRxiv y el sistema de vigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (CEPCE). A través de las siguientes palabras claves: “SARS-CoV-2,” “COVID-19,” “manifestaciones neurológicas” y “asociaciones neurológicas”; entre diciembre de 2019 y abril de 2020. Las listas de referencias de los artículos seleccionados fueron buscadas manualmente para cualquier dato relevante. No hubo restricción para la revisión del estudio en los artículos buscados. La búsqueda bibliográfica fue iterativa, es decir, encontrando materiales hasta alcanzar la saturación teórica.

Resultados

Encontramos 24 artículos relevantes para nuestra búsqueda. Huang et al.⁶ fue el primero que reportó las características clínicas de 41 pacientes confirmados con COVID-19 el 24 de enero del 2020, 8% de éstos presentó cefalea. Posteriormente en el mismo mes, Chen et al.⁷ describió una muestra de 99 pacientes en la cual 8% presentó cefalea, 9% alteración de la consciencia y 11% mialgia. Once estudios fueron publicados en febrero; la manifestación más reportada fue cefalea (4 - 34%), seguida de mialgia (3.36 - 52

Introduction

In December 2019, pneumonia cases of unknown etiology were identified in Wuhan city, Hubei Province of China. The cause, a novel enveloped RNA betacoronavirus which was isolated on January 7, 2020, later named Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). On February 11th, The World Health Organization (WHO) defined the condition caused by this pathogen as “Coronavirus disease 2019” (COVID-19).¹ On February 27th, the first case in South America was confirmed in Brazil² and two days later, Ecuador’s³ first case was reported as well. On March 11th, the WHO declared COVID-19 as a pandemic.⁴ During this outbreak, numerous studies have mainly described respiratory and gastrointestinal symptoms, distinctive laboratory findings, and characteristic pulmonary radiological abnormalities. But recently, Mao et al reported the first description (pre-print) in February 2020 (now published in JAMA Neurology in April), focusing on neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection.⁵

Objective

To summarize the reported neurological manifestations caused by SARS-CoV-2 infection.

Methods

Three independent searches by authors (DMZ, MAM, and AFB) of articles published in English and Spanish were performed in electronic databases, including Medline, EMBASE, BEI, Cochrane Library, Dialog Datastar, EBSCO Biomedical, ERIC, First Search, Scholar Google, BioRxiv, MedRxiv, and the surveillance system of the World Health Organization (WHO), the Pan American Health Organization (PAHO), the European Center for Disease Prevention and Control (CEPCE). Using the following keywords: “SARS-CoV-2,” “COVID-19,” “neurological manifestations,” and “neurological associations”; between December 2019 and April 2020. The reference list of the selected articles was manually searched for any relevant data. There was no restriction for the review of the study in the articles searched. The bibliographic search was iterative, that is, finding materials until reaching theoretical saturation.

Results

We found a total of 24 relevant articles in our search. Huang et al.⁶ were the first to report the clinical characteristics of 41 patients with confirmed COVID-19 on January 24, 2020, 8% of which presented with headache. Later in the month, Chen et al.⁷ described a sample of 99 patients in which 8% exhibited headache, 9% consciousness impairment, and 11% myalgia. Eleven more studies were published by February; the most common manifestation reported was headache (4 - 34%), fol-

);^{1,5,8-18} entre esos estudios, el 25 de febrero Mao et al.⁵ publicó en línea a través de una base de datos de preimpresión (no revisado por pares) y posteriormente publicada en el JAMA Neurology de abril, el primer reporte con un enfoque neurológico. Dicho estudio contó con una muestra de 214 pacientes, en el cual el 36.4% tuvo manifestaciones neurológicas que estaban relacionadas de forma directamente proporcional a la severidad del cuadro clínico; entre las cuales se incluyen: mareo (16.8%), cefalea (13.1%), injuria muscular (10.7%), alteración de la consciencia (7.5%), hipogeusia (5.6%), hiposmia (5.1%), enfermedad cerebrovascular aguda (2.8%), neuralgia (2.3%), alteración de agudeza visual (1.4%), ataxia (0.5%), y crisis epilépticas (0.5%). En marzo, 6 estudios¹⁷⁻²² similares a los anteriores reportaron como síntoma más común el compromiso muscular (5.49 - 61%), seguido de cefalea (7.69-13%) y mareo (2.4%). Entre estos, Li et al.¹⁷ describió en un abstracto disponible en la base de datos de preimpresión de la revista Lancet el desarrollo de eventos cerebrovasculares en pacientes con COVID-19; en el cual, de 221 sujetos, el 5% presentó evento cerebrovascular isquémico agudo, 0.5% trombosis de seno cavernoso y 0.5% hemorragia cerebral. Estos pacientes tenían mayor probabilidad de presentar factores de riesgo cardiovascular e infección por SARS-CoV-2 severa. En abril, Lechien et al. mostró que hasta un 85.6% y 88% de pacientes podrían presentar disfunciones olfatorias y gustativas respectivamente.²³ Estos hallazgos están resumidos en la Tabla 1. Recientemente, Li et al. mencionó un posible Síndrome de Hipoventilación Central, en una paciente femenina de 24 años;²⁴ Jin et al. un caso de rabdomiólisis en un hombre de 60 años;²⁵ Filatov et al. un caso de encefalopatía en un hombre de 74 años;²⁶ Poyiadji et al. una mujer que desarrolló una Encefalopatía Necrotizante Hemorrágica Aguda;²⁷ Zhao et al. reportó una mujer de 61 años que presentó Síndrome de Guillain Barré (SGB) durante COVID-19²⁸ y Moriguchi et al. el primer caso de meningitis y encefalitis asociado a la infección por SARS-CoV-2.²⁹ Estos casos están presentados en la Tabla 2.

Tabla 1. Manifestaciones neurológicas relacionadas con infección por SARS-CoV-2

	Total (%)
Hipogeusia	5.6 - 88
Hiposmia	5.1 - 85.6
Mialgia	3.36 - 61
Cefalea	4 - 34
Alteración de la Consciencia	7.5 - 16.25
Evento Cerebrovascular	2.8 - 6
Mareo	2.4 - 16
Neuralgia	2.3
Alteraciones Visuales	1.4
Ataxia	0.5
Crisis epilépticas	0.5

*Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo

lowed by myalgia (3.36 - 52%);^{1,5,8-16} within these studies, Mao et al.⁵ published on February 25 a preprint (not peer reviewed) which was later published in JAMA Neurology on April, the first report with a neurological focus. The report consisted of 214 patients, 36.4% of which had neurological manifestations displaying a direct proportional relation to the severity of the clinical presentations; these included: dizziness (16.8%), headache (13.1%), muscle injury (10.7%), consciousness impairment (7.5%), hypogeusia (5.6%), hyposmia (5.1%), acute cerebrovascular event (2.8%), neuralgia (2.3%), visual impairment (1.4%), ataxia (0.5%), and seizures (0.5%). In March, 6 other similar studies¹⁷⁻²² reported muscular compromise as the most common symptom (5.49 - 61%), followed by headache (7.69-13%), and dizziness (2.4%). Among these, Li et al.¹⁷ described in an abstract preprint of the Lancet journal, the development of cerebrovascular events in patients with COVID-19; where 5% of the 221 subjects included presented with an ischemic stroke, 0.5% with cavernous sinus thrombosis, and 0.5% with a cerebral hemorrhage. These patients were more likely to present with cardiovascular risk factors and severe SARS-CoV-2. In April, Lechien et al. showed that up to 85.6% and 88% of patients could present olfactory and gustatory dysfunction respectively.²³ These findings are summarized in Table 1. Recently, Li et al. mentioned a possible Central Hypoventilation Syndrome in a 24-year-old female patient,²⁴ Jin et al. presented a case of rhabdomyolysis in a 60 year old male,²⁵ Filatov et al. a case of encephalopathy in a 74-year-old man,²⁶ Poyiadji et al. reported a female that developed acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy,²⁷ Zhao et al. reported a 61 year old female with GBS during COVID-19,²⁸ and Moriguchi et al. presented the first case of meningitis and encephalitis associated to SARS-CoV-2 infection.²⁹ These cases are presented in Table 2.

Table 1. Neurological Manifestations related to SARS-CoV-2* Infection

	Total (%)
Hipogeusia	5.6 - 88
Hyposmia	5.1 - 85.6
Myalgia	3.36 - 61
Headache	4 - 34
Impaired consciousness	7.5 - 16.25
Cerebrovascular event	2.8 - 6
Dizziness	2.4 - 16
Neuralgia	2.3
Visual disturbances	1.4
Ataxia	0.5
Seizures	0.5

*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

Tabla 2. Asociaciones Neurológicas Reportadas por Infección SARS-CoV-2*

Reportes	Autores y Fecha	Sexo	Edad	Comorbilidades
Síndrome de Hipoventilación Central±	Li et al feb 27 2020	Mujer	24	No reportado
Encefalopatía	Filatov et al mar 21 2020	Hombre	74	Múltiples**
Rabdomiólisis	Jin et al mar 20 2020	Hombre	60	No reportado
Encefalopatía Necrotizante Hemorrágica Aguda	Poyiadji et al mar 31 2020	Mujer	No reportado	No reportado
Síndrome de Guillain Barré	Zhao et al abr 1 2020	Mujer	61	No reportado
Meningitis	Moriguchi et al abr 3 2020	Hombre	24	No reportado
Encefalitis	Moriguchi et al abr 3 2020	Hombre	24	No reportado

*Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo± Posible. **Fibrilación Auricular, Enfermedad Cerebrovascular Isquémica, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad Pulmonar Obstrucciona Crónica.

Table 2. Neurological Associations Reported for SARS-CoV-2 Infection *

Reports	Authors and Date	Sex	Age	Comorbidities
Central Hypoventilation Syndrome±	Li et al Feb 27 2020	Female	24	Not reported
Encephalopathy	Filatov et al Mar 21 2020	Male	74	Multiple**
Rhabdomyolysis	Jin et al Mar 20 2020	Male	60	Not reported
Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy	Poyiadji et al Mar 31 2020	Female	Not reported	Not reported
Guillain Barre syndrome	Zhao et al Apr 1 2020	Female	61	Not reported
Meningitis	Moriguchi et al Apr 3 2020	Male	24	Not reported
Encephalitis	Moriguchi et al Apr 3 2020	Male	24	Not reported

* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. ± Possible. ** Atrial Fibrillation, Ischemic Cerebrovascular Disease, Parkinson's Disease, Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Discusión

En octubre de 2007, Cheng et al alarmó sobre la importancia de estar listos ante la posibilidad de un brote causado por coronavirus (CoVs) similares al Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) y al Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV); debido a la capacidad genética recombinante de estos, a la presencia de reservorios en murciélagos herradura y a la cultura de consumir mamíferos exóticos en el sur de China. Lo llamó “una bomba de tiempo” y exhortó que la necesidad de estar preparados no debía de ser ignorada.³⁰ Trece años después, nos enfrentamos a una pandemia por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. Aunque las principales manifestaciones sean de tipo respiratorio, existen reportes de otras presentaciones como por ejemplo las gastrointestinales (6.1%)³¹ y cardíacas.³² Sin embargo, a medida que aumente el número de infecciones, sería posible observar otras presentaciones menos comunes, incluso aquellas que podrían afectar al sistema nervioso.

El potencial neuroinvasivo del SARS-CoV-2 ha sido previamente postulado,^{24,33} pero no demostrado. Una vez transmitido a través de gotas respiratorias, aerosoles o contacto, el SARS-CoV-2 entra a las células del huésped mediante el receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2); el cual es ampliamente expresado en varios tejidos incluyendo vía respiratoria, pulmones, endotelio y sistema nervioso central (SNC). Estudios en

Discussion

In October 2007, Cheng et al warned about the importance of public health preparedness for a coronavirus outbreak similar to the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) and the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV); this is due to the recombinant genetic capacity of these viruses, the presence of reservoirs in horseshoe bats, and the tradition of exotic mammal consumption in the southern China. He called it a “time bomb” and stressed on the need to be prepared for such an event should not be ignored.³⁰ Today, 13 years later, we face a pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. Even though the main clinical manifestations are respiratory, there are reports on other clinical presentations such as the gastrointestinal (6.1%)³¹ and cardiac as well.³² However, as the infection toll rises, other less common clinical presentations may surface, including those of neurological characteristics in nature.

The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 has been previously postulated,^{24,33} but not demonstrated. Once transmitted through respiratory droplets, aerosol, or by direct contact, SARS-CoV-2 enters the host's cells through the angiotensin-converting enzyme receptor 2 (ACE 2); which is widely expressed in various tissues including the respiratory tract, lungs, endothelium, and the central nervous system (CNS). Animal studies have shown various pathways by which coronaviruses could enter the CNS. Either through the olfactory nerves, invading areas such

animales han demostrado varias vías por las que los coronavirus podrían entrar al SNC. Ya sea a través de los nervios olfatorios, invadiendo áreas como el tallo encefálico y tálamo; o mediante invasión en terminales nerviosas periféricas y luego ganando acceso al SNC a través de una ruta sináptica desde el sistema respiratorio, una vez que haya interactuado con el receptor ECA 2.³³ Evidencia disponible cita a coronavirus similares como SARS-CoV, MERS-CoV, Virus de Encefalomyelitis Hemaglutinante 67 (HEV67), Coronavirus Humano OC43 (HCV-OC43) o el Virus de Bronquitis Aviar (VBA). En estos estudios, antígenos virales han sido detectados en el tallo encefálico, sobre todo en regiones que incluyen el tracto solitario y núcleo ambiguo. El núcleo del tracto solitario recibe información sensorial de mecanorreceptores y quimiorreceptores pulmonares y tracto respiratorio; mientras fibras eferentes del núcleo ambiguo y del núcleo del tracto solitario proveen de inervación a glándulas, músculo liso de la vía aérea y vasos sanguíneos. Tales interconexiones neuroanatómicas podrían indicar que la muerte de animales infectados o incluso de humanos puede deberse a disfunción de los centros cardiorespiratorios en el tallo encefálico, apuntando que la disfunción respiratoria en COVID-19 podría tener un componente neurogénico.²⁴

Aunque no exista hasta el momento amplia evidencia publicada de neuroinvasión por el SARS-CoV-2, reportes de manifestaciones neurológicas en pacientes hospitalizados con COVID-19 han empezado a surgir.^{5,17,23-29} Estas manifestaciones parecen ser más probables en pacientes con factores de riesgo como hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cerebrovascular previa, edad avanzada, cuadros clínicos severos, linfopenia, proteína C reactiva y Dímero D elevados. Además, estos pacientes podrían presentar menos síntomas típicos como fiebre y tos, pero ser más probables de presentar injuria muscular, alteración de la consciencia y enfermedad cerebrovascular aguda; éste último podría estar asociado a un estado hipercoagulable tal vez relacionado a elevaciones de Dímero-D.^{5,17}

Las manifestaciones musculoesqueléticas son comunes en COVID-19. La injuria muscular con elevación de niveles de creatina quinasa y lactato deshidrogenasa se observó en pacientes graves;⁵ su presencia toma importancia ya que se conoce que una posible complicación es la rabdomiólisis.²⁵ Hiposmia y disgeusia han sido recientemente señalados por la Sociedad Española de Neurología y otras sociedades médicas como síntomas de infección por SARS-CoV-2,³⁴ y que su presencia podría alcanzar un 85.6% y 88% respectivamente.²³ La primera, podría ser explicada por la tendencia de los CoVs de invadir los bulbos olfatorios²³ y su potencial de comprometer SNC. La alteración de la consciencia se ha demostrado como otra manifestación de COVID-19; ésta podría deberse a afectación directa o indirecta, ya que hay reportes en los cuales se detectó el virus en el líquido cefalorraquídeo en un paciente

as the brainstem and thalamus; or by invading peripheral nerve terminals and then gaining access to the CNS using a synaptic pathway through the respiratory system, once it has already established contact with the ACE 2 receptor.³³ Available evidence cites similar coronaviruses such as SARS-CoV and MERS-CoV, Hemagglutinating Encephalomyelitis Virus 67 (HEV67), Human Coronavirus OC43 (HCV-OC43) or Avian Bronchitis Virus (ABV). In these studies, viral antigens have been detected in the brainstem, especially in regions that include the solitary tract and the ambiguous nucleus. The nucleus of the solitary tract receives sensory information from lung mechanoreceptors and chemoreceptors, and the respiratory tract; while efferent fibers from the nucleus ambiguous and the solitary tract nucleus provide innervation to glands, airway smooth muscle and blood vessels.

Such neuroanatomical interconnections could indicate that the death of infected animals or even humans may be due to dysfunction of the cardiorespiratory centers in the brainstem, pointing out that the respiratory dysfunction in COVID-19 may have a neurogenic component.²⁴

Although there is no abundant evidence to date regarding neuroinvasion by SARS-CoV-2, reports of neurological manifestations in hospitalized patients with COVID-19 have begun to emerge.^{5,17,23-29} These manifestations seem to more likely present in patients with risk factors such as high blood pressure, diabetes mellitus, previous cerebrovascular disease, advanced age, severe clinical conditions, lymphopenia, elevated C-reactive protein and D-Dimer. These patients may have fewer typical symptoms such as fever and cough, but are more likely to have muscle injury, impaired consciousness, and acute cerebrovascular disease; the latter could be associated with a hypercoagulable state demonstrated by D-Dimer elevations.^{5,17}

Musculoskeletal manifestations are common in COVID-19. Muscle injury with elevated creatine kinase and lactate dehydrogenase levels was observed in severely ill patients;⁵ its presence becomes important since it is known that a possible complication is rhabdomyolysis.²⁵ Hyposmia and dysgeusia have recently been reported by the Spanish Society of Neurology and other medical societies as symptoms of SARS-CoV-2 infection,³⁴ and that their presence could reach 85.6% and 88% respectively.²³ The first could be explained by CoVs' tendency to invade the olfactory bulbs²³ and its potential to compromise the CNS. Consciousness impairment has been demonstrated as another manifestation of COVID19; it could be due to direct or indirect involvement, since there are reports in which the virus was detected in the cerebrospinal fluid in a patient with meningoencephalitis²⁹ and not in the other.²⁶ In these cases, headache could be a symptom of meningeal involvement,³⁵ especially if it presents with neck

con meningoencefalitis²⁹ y en otro no²⁶ En estos casos la cefalea podría ser un síntoma de compromiso meníngeo³⁵ sobre todo si se presenta con rigidez de nuca (RN) [29]; observación clínica interesante ya que la mayoría de las meningitis virales no presentan RN y este signo ha sido observado en meningitis por SARS-CoV-2. COVID-19 ha sido asociado a actividad epileptógena (0.5%)⁵ que podría indicar injuria directa en lóbulo temporal a causa de encefalitis²⁹ Además de ser encontrado en lágrimas, existe evidencia de que el SARS-Cov-2 puede comprometer la conjuntiva,³⁶ lo que a su vez podría ser el origen de la hipopsia (disminución agudeza visual). Aunque en la actualidad, la lesión en retina y nervio óptico solo se ha demostrado por otros CoVs.³⁷ Asimismo, ataxia y mareo ya han sido previamente descritos en infecciones por CoVs similares.³⁸

Un hecho significativo, es que el SARS-CoV-2 se ha relacionado con casos de Encefalopatía Necrotizante Hemorrágica Aguda²⁷ y SGB²⁸ Otras complicaciones asociadas y post-infecciosas, ya han sido reportadas con otros CoVs como Encefalitis, Polineuropatía de Enfermedad Crítica, miopatía, Estado Epiléptico Refractario, Parálisis Flácida Aguda Indeterminada, Encefalitis de Tallo Encefálico, Encefalomielitis Diseminada Aguda y el SGB (Tabla 3).³⁸⁻⁴⁶ Esta última toma especial importancia, ya que la neuralgia⁵ es una manifestación neurológica periférica observada en COVID-19. Proponiendo que además de la virulencia aguda, habría complicaciones crónicas; esto concuerda con evidencia existente que ha demostrado la presencia persistente en glia y posiblemente en neuronas de CoVs similares que estarían relacionados con cambios neuropatológicos perennes.⁴⁷

Los reportes de compromiso neurológico en COVID-19 van en aumento. El reconocimiento oportuno del mismo es significativo ya que es más común en pacientes con cuadros clínicos graves y atípicos,⁵ que podrían darse en ausencia de manifestaciones respiratorias o gastrointestinales. Los proveedores de la salud y neurólogos deben prestar atención cercana a esto y deben tener un alto índice de sospecha al evaluar pacientes en un área endémica; sobre todo porque el conocimiento de esto está en evolución. La identificación eficaz podría dar inicio al tratamiento precoz y al aislamiento temprano; previniendo un agravamiento clínico y diseminación del virus.⁴⁸ Actualmente, por restricciones de movilidad y de clínicas de consulta externa, la atención electiva no está ampliamente disponible. Debido a esto, el uso de telemedicina es una necesidad creciente y actualmente se han desarrollado guías para el manejo de COVID-19 para dicho propósito.⁴⁹ Es probable que esta pandemia catalice la amplia adopción de la teleneurología durante y posterior a que el control público de esta enfermedad se haya logrado;⁵⁰ ya que especialistas en neurología no siempre podrían estar disponibles presencialmente para la evaluación de los casos. El conocimiento pleno de estas manifestaciones y asociaciones ayudará a brindar mejor atención a los pacientes, ya sea a través de telemedicina u hospitalariamente.

stiffness (NS);²⁹ an interesting clinical manifestation since most viral meningitis do not present NS and this sign has been observed in SARS-CoV-2 meningitis. COVID-19 has been associated with epileptogenic activity (0.5%)⁵ that could indicate direct injury to the temporal lobe due to encephalitis.²⁹ In addition to being found in tears, there is evidence that SARS-CoV-2 can compromise the conjunctiva,³⁶ which in turn could be the origin of hypopsia (decreased visual acuity).

Although to the moment, injury to the retina and optic nerve has only been demonstrated by other CoVs.³⁷ Also, ataxia and dizziness have previously been described in similar CoVs infections.³⁸

A significant fact is that SARS-CoV-2 has been associated with cases of Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy²⁷ and GBS.²⁸ Other associated and post-infectious complications have already been reported with other CoVs such as encephalitis, Critical Illness Polyneuropathy, myopathy, Refractory Epileptic Status, Indeterminate Acute Flaccid Paralysis, Brainstem Encephalitis, Acute Disseminated Encephalomyelitis, and GBS (Table 3).³⁸⁻⁴⁶ The latter takes on special importance, since neuralgia⁵ is a peripheral neurological manifestation observed in COVID-19. Proposing that in addition to acute virulence, there could be chronic complications; this is in accordance with existing evidence that has demonstrated the persistent presence in glia and possibly in similar CoVs neurons that would be related to perennial neuropathological changes.⁴⁷

Reports of neurological compromise on COVID-19 are on the rise. Timely recognition is significant since it is more common in patients with severe and atypical clinical conditions,⁵ which could occur in the absence of respiratory or gastrointestinal manifestations. Health-care providers and neurologists should pay close attention to this and should have a high index of suspicion when evaluating patients in an endemic area; especially since the knowledge of this is evolving. Effective identification could initiate early treatment and early isolation; preventing a clinical aggravation and spread of the virus.⁴⁸ Currently, due to mobility restrictions and lack of service provided by outpatient clinics, elective care is not extensively available. Because of this, the use of telemedicine is a growing need and guidelines for the management of COVID-19 have currently been developed for this purpose.⁴⁹ This pandemic is likely to catalyze the widespread adoption of teleneurology during and after the public control of this disease has been achieved;⁵⁰ since specialists in neurology may not always be readily available in person for the evaluation of cases. Detailed knowledge of these manifestations and associations will help to provide better care to patients, either through telemedicine or inpatient care.

Tabla 3. Asociaciones Neurológicas Reportadas por Infección por otros Coronavirus.

Reportes	Autores y Fecha	Sexo	Edad*	Comorbilidades	Coronavirus
Encefalitis	Hung et al 2003 & Morfopoulou et al 2016	Mujer & Hombre	59 & 11 meses	Nefropatía IgA & SICS.*	SARS - CoV** & HCoV-OC43 Σ
Polineuropatía y Miopatía de Enfermedad Crítica	Tsai et al 2004	Mujer	51, 48 & 42	No reportada	SARS - CoV**
Miopatía	Tsai et al 2004	Hombre	31	No reportada	SARS - CoV**
Estado Epiléptico Refractario	Lau et al 2004	Mujer	32	Embarazo de 26 semanas	SARS - CoV**
Parálisis Flácida Aguda Indeterminada	Turgay et al 2015	Mujer	3	No reportada	HCoV-OC43 Σ & HCoV-229E f
Encefalomielite Aguda Diseminada Severa	Yeh et al 2004 & Arabi et al 2017	Hombre	15 & 74; 45	No reportada & DM, HTN, HLD; DM, HTN, ERC, EIC.*	HCoV-229E f & MERS-CoV \dagger
Vasculopatía del Sistema Nervioso Central	Arabi et al 2017	Hombre	57	DM, HTN, EVP*	MERS-CoV \dagger
Encefalitis de Tallo Encefálico Post-Infeccioso	Kim et al 2017	Hombre	55	FA, DM, HTN, ERC, HTR*	MERS-CoV \dagger
Síndrome de Guillain Barré	Kim et al 2017 & Sharma et al 2019	Hombre	55 & 5	FA, DM, HTN, ERC, HTR* & No reportada	MERS-CoV \dagger & HCoV-OC43 Σ

+Expresado en años a menos que se indique lo contrario. *SICS (Síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa), DM (Diabetes Mellitus), HTN (Hipertensión), HLD (Hiperlipidemia), ERC (Enfermedad Renal Crónica), EIC (Enfermedad Isquémica Cardíaca), FA (Fibrilación Auricular), HTR (Hipotiroidismo), EVP (Enfermedad Vascular Periférica); **SARS-CoV (Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo); Σ Coronavirus Humano OC43, f Coronavirus Humano 229E \dagger Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio.

Table 3. Neurological Associations Reported by Infection with other Coronaviruses.

Reports	Authors and Date	Sex	Age*	Comorbidities	Coronavirus
Encephalitis	Hung et al 2003 & Morfopoulou et al 2016	Female & Male	59 & 11 months	IgA Nephropathy & SCID. *	SARS - CoV** & HCoV-OC43 Σ
Critical Illness Polyneuromyopathy	Tsai et al 2004	Female	51, 48 & 42	Not reported	SARS - CoV**
Myopathy	Tsai et al 2004	Male	31	Not reported	SARS - CoV**
Refractory Epileptic Status	Lau et al 2004	Female	32	26 Week Pregnancy	SARS - CoV**
Indeterminate Acute Flaccid Paralysis	Turgay et al 2015	Female	3	Not reported	HCoV-OC43 Σ & HCoV-229E f
Severe Acute Disseminated Encephalomyelitis	Yeh et al 2004 & Arabi et al 2017	Male	15 & 74; 45	Not reported & DM, HTN, HLD; DM, HTN, CKD, IHD.*	HCoV-229E f & MERS-CoV \dagger
Central Nervous System Vasculopathy	Arabi et al 2017	Male	57	DM, HTN, PVD*	MERS-CoV \dagger
Post-Infectious Brain Stem Encephalitis	Kim et al 2017	Male	55	AF, DM, HTN, ERC, HT*	MERS-CoV \dagger
Guillain Barré Syndrome	Kim et al 2017 & Sharma et al 2019	Male	55 & 5	FA, DM, HTN, ERC, HT* & Not reported	MERS-CoV \dagger & HCoV-OC43 Σ

+Expressed in years unless otherwise stated. *SCID (Severe Combined Immunodeficiency Disease), DM (Diabetes Mellitus), HTN (Hypertension), HLD (Hypertension), CKD (Chronic Kidney Disease), IHD (Ischemic Heart Disease), FA (Atrial Fibrillation), HT (Hypothyroidism), PVD (Peripheral Vascular Disease); **SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus); Σ Human Coronavirus OC43, f Human Coronavirus 229E \dagger Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus.

Conclusión

La infección por SARS-CoV-2 está asociada a compromiso neurológico. Este se observa principalmente en casos severos, en pacientes con comorbilidades y presentaciones atípicas. Proveedores de la salud en general y neurólogos deben prestar atención cercana a esto y tener un alto índice de sospecha debido a la fluidez con la que se reporta nueva información. El reconocimiento oportuno podría ayudar a iniciar tratamiento y aislamiento temprano, previniendo el agravamiento clínico y la propagación del virus.

Conclusion

SARS-CoV-2 infection is associated with neurological compromise. It is mainly observed in severe cases, in patients with comorbidities, and atypical presentations. General healthcare providers and neurologists should pay close attention to this and have a high index of suspicion due to the fluency with which new information is reported. Timely recognition could help initiate early treatment and isolation, preventing clinical aggravation and spread of the virus.

Referencias / References

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2002032. doi:10.1056/NEJMoa2002032
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report—38. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200227-sitrep-38-covid-19.pdf?sfvrsn=2db7a09b_4
3. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report—41. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200301-sitrep-41-covid-19.pdf?sfvrsn=6768306d_2
4. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report—51. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
5. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. Published online April 10, 2020. doi:10.1001/jama-neurol.2020.1127
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;]. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
7. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
8. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA*. 2020;e201585. doi:10.1001/jama.2020.1585
9. Chang D, Lin M, Wei L, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA*. 2020;323(11):1092–1093. doi:10.1001/jama.2020.1623
10. COVID-19 National Emergency Response Center, Epidemiology and Case Management Team, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Early Epidemiological and Clinical Characteristics of 28 Cases of Coronavirus Disease in South Korea. *Osong Public Health Res Perspect*. 2020;11(1):8–14. doi:10.24171/j.phrp.2020.11.1.03
11. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series [published correction appears in *BMJ*. 2020 Feb 27;368:m792]. *BMJ*. 2020;368:m606. Published 2020 Feb 19. doi:10.1136/bmj.m606
12. Xu YH, Dong JH, An WM, et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Feb 25]. *J Infect*. 2020;S0163-4453(20)30100-6. doi:10.1016/j.jinf.2020.02.017
13. Yang W, Cao Q, Qin L, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. *J Infect*. 2020;S0163-4453(20)30099-2. doi:10.1016/j.jinf.2020.02.016
14. Tian S, Hu N, Lou J, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing [published online ahead of print, 2020 Feb 27]. *J Infect*. 2020;S0163-4453(20)30101-8. doi:10.1016/j.jinf.2020.02.018
15. Xu X, Yu C, Qu J, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;10.1007/s00259-020-04735-9. doi:10.1007/s00259-020-04735-9
16. Wu J, Liu J, Zhao X, et al. Clinical Characteristics of Imported Cases of COVID-19 in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study [published online ahead of print, 2020 Feb 29]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa199. doi:10.1093/cid/ciaa199
17. Li, Yanan and Wang, Mengdie and Zhou, Yifan and Chang, Jiang and Xian, Ying and Mao, Ling and Hong, Candong and Chen, Shengcai and Wang, Yong and Wang, Hailing and Li, Man and Jin, Huijuan and Hu, Bo, Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study (3/3/2020). Preprint at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3550025>
18. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study [published online ahead of print, 2020 Mar 3]. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;1–6. doi:10.2214/AJR.20.22976
19. Cheng Z, Lu Y, Cao Q, et al. Clinical Features and Chest CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Single-Center Study in Shanghai, China [published online ahead of print, 2020 Mar 14]. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;1–6. doi:10.2214/AJR.20.22959
20. Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 16]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa270. doi:10.1093/cid/ciaa270
21. Han R, Huang L, Jiang H, Dong J, Peng H, Zhang D. Early Clinical and CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia [published online ahead of print, 2020 Mar 17]. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;1–6. doi:10.2214/AJR.20.22961

22. Qian GQ, Yang NB, Ding F, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of 91 Hospitalized Patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective, multi-centre case series [published online ahead of print, 2020 Mar 17]. *QJM*. 2020;hcaa089. doi:10.1093/qjmed/hcaa089
23. Lechien, J.R., Chiesa-Estomba, C.M., De Siati, D.R. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
24. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 Feb 27]. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25728. doi:10.1002/jmv.25728
25. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):10.3201/eid2607.200445. doi:10.3201/eid2607.200445
26. Filatov A, Sharma P, Hindi F, et al. (March 21, 2020) Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus* 12(3): e7352. doi:10.7759/cureus.7352
27. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Radiology*. 2020;201187. doi:10.1148/radiol.2020201187
28. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet Neurology*. 2020 Apr 1;0(0). 10.1016/S1474-4422(20)30109-5
29. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *Int J Infect Dis*. 2020;S1201-9712(20)30195-8. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.062
30. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(4):660–694. doi:10.1128/CMR.00023-07
31. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623
32. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Mar 27]. *JAMA Cardiol*. 2020;10.1001/jamacardio.2020.1096. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096
33. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *ACS Chem Neurosci*. 2020;10.1021/acscchemneuro.0c00122. doi:10.1021/acscchemneuro.0c00122
34. SEN A. Covid-19: Recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología (SEN) en relación con la pérdida de olfato como posible síntoma precoz de infección por CoVID-19 [Internet]. [cited 2020 Mar 25]. Available from: <http://www.sen.es/noticias-y-actividades/222-noticias/covid-19-informacion-para-pacientes/2663-covid-recomendaciones-de-la-sociedad-espanola-de-neurologia-sen-en-relacion-con-la-perdida-de-olfato-como-posible-sintoma-precoz-de-infeccion-por-covid-19>
35. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology*. 2020 Mar 27;10.1212/WNL.0000000000009455.
36. Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. Published online March 31, 2020. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
37. Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals [published online ahead of print, 2020 Mar 16]. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;1–5. doi:10.1080/09273948.2020.1738501
38. Arabi YM, Harthi A, Hussein J, et al. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection*. 2015;43(4):495–501. doi:10.1007/s15010-015-0720-y
39. Hung EC, Chim SS, Chan PK, et al. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem*. 2003;49(12):2108–2109. doi:10.1373/clinchem.2003.025437
40. Morfopoulou S, Brown JR, Davies EG, et al. Human Coronavirus OC43 Associated with Fatal Encephalitis. *N Engl J Med*. 2016;375(5):497–498. doi:10.1056/NEJMc1509458
41. Tsai LK, Hsieh ST, Chao CC, et al. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch Neurol*. 2004;61(11):1669–1673. doi:10.1001/archneur.61.11.1669
42. Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):342–344. doi:10.3201/eid1002.030638
43. Turgay C, Emine T, Ozlem K, Muhammet SP, Haydar AT. A rare cause of acute flaccid paralysis: Human coronaviruses. *J Pediatr Neurosci*. 2015;10(3):280–281. doi:10.4103/1817-1745.165716
44. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics*. 2004;113(1 Pt 1):e73–e76. doi:10.1542/peds.113.1.e73

45. Kim JE, Heo JH, Kim HO, et al. Neurological Complications during Treatment of Middle East Respiratory Syndrome. *J Clin Neurol.* 2017;13(3):227–233. doi:10.3988/jcn.2017.13.3.227
46. Sharma K, Tengsupakul S, Sanchez O, Phaltas R, Maertens P. Guillain-Barré syndrome with unilateral peripheral facial and bulbar palsy in a child: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2019;7:2050313X19838750. Published 2019 Mar 21. doi:10.1177/2050313X19838750
47. Arbour N, Ekandé S, Côté G, et al. Persistent infection of human oligodendrocytic and neuroglial cell lines by human coronavirus 229E. *J Virol.* 1999;73(4):3326–3337.
48. Jin H, Hong C, Chen S, Zhou Y, Wang Y, Mao L, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke Vasc Neurol.* 2020 Apr 1;svn-2020-000382.
49. Greenhalgh T, Koh GCH, Car J. Covid-19: a remote assessment in primary care. *BMJ.* 2020;368:m1182. Published 2020 Mar 25. doi:10.1136/bmj.m1182
50. COVID-19 is catalyzing the adoption of teleneurology Brad C. Klein, Neil A. Busis *Neurology* Apr.2020, 10.1212/WNL.0000000000009494; DOI:10.1212/WNL.0000000000009494.

Neurogénesis y Ejercicios Físicos: Una Actualización

Neurogenesis And Physical Exercise: An Update

Aline Siteneski,^{1,2} Joyce Aylín Sánchez García,² Gislaïne Olescowicz³

Resumen

La neurogénesis es un mecanismo de plasticidad estructural encefálica que puede ser definido como el proceso de producción de nuevas neuronas a partir de células madres neurales o células progenitoras. Actualmente está aceptado que la neurogénesis ocurre principalmente en dos distintos nichos neurogénicos del cerebro adulto de humanos y de roedores, la zona subgranular (ZSG) en el giro dentado (GD) del hipocampo, y la zona subventricular (ZSV) en los ventrículos laterales. Es un proceso complejo que depende de diversos factores finamente regulados, lleva de cuatro a seis semanas para ser completado y puede ser regulado positiva o negativamente por factores intrínsecos o extrínsecos. Entre los principales reguladores positivos de la neurogénesis está el ejercicio físico. Varios estudios evidencian la importancia de la práctica regular de ejercicio físico para la salud general y para las funciones cognitivas. En el hipocampo estimula el aumento de la proliferación, diferenciación y sobrevivencia de neuronas, remodela la sinapsis y modifica propiedades neuronales. De esta manera, protege el deterioro cognitivo decurrente de enfermedades o del proceso natural de envejecimiento. Así, el objetivo de esta revisión es traer información sobre la neurogénesis, además, de una actualización que busca dilucidar los posibles mecanismos por los cuales el ejercicio físico favorece la neurogénesis hipocampal adulta.

Palabras clave: Neurogénesis, Ejercicio físico, Neuroplasticidad hipocampal, Giro Dentado.

Abstract

Neurogenesis is a brain mechanism of structural plasticity that could be defined as a process of production of new neurons from neural stem cells or progenitor cells. Currently is accepted that neurogenesis occurs mainly in two different neurogenic niches of humans and rodents' adult brain, the granular zone (ZSG) in the dentate gyrus (GD) of the hippocampus, and the subventricular zone (ZSV) in the lateral ventricles. It is a complex process that depends on various factors being finely regulated, takes four to six weeks to complete and could be regulated positively or negatively by intrinsic or extrinsic factors. Among the main positive regulators of neurogenesis is the physical exercise. Several studies showed the importance of regular practice of physical exercise for general health and cognitive functions. In the hippocampus, it is able to increase the cellular proliferation, differentiation and neuronal survival. In addition, physical exercise acts in synapses remodeling and modifying neuronal properties, protecting cognitive deterioration due to diseases or the natural aging process. Thus, the objective of this review is to bring information on neurogenesis and an update that seeks to elucidate the possible mechanisms by which physical exercise favors adult hippocampal neurogenesis.

Keywords: Neurogenesis, Physical exercise, Hippocampal neuroplasticity, Dentate Gyrus.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

Introducción

La neurogénesis es un complejo proceso biológico que involucra neurotransmisores, cascadas de señalización y mecanismos moleculares finamente regulados para que las neuronas proliferen, se diferencien y puedan integrarse al circuito neuronal existente. Las neuronas originadas participarán en procesos de aprendizaje, de memoria, de miedo condicionado, y de modulación de las emociones.^{1,2} La neu-

rogénesis puede ser influenciada por factores intrínsecos o extrínsecos. Las manipulaciones externas son conocidas por impactar positiva y negativamente los niveles de neurogénesis al largo de la vida de los mamíferos.

Algunos de los reguladores positivos más importantes de la neurogénesis hipocampal son la práctica regular de ejercicios físicos,³ la dieta y los fármacos antidepresivos.^{4,5} Por otro lado, factores como el estrés crónico y el deterioro

¹Instituto de Investigación, Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

²Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

³Departamento de Farmacología, Centro de Ciencias Biológicas, Universidad Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil

Correspondencia:

Dra. Aline Siteneski, PhD

Instituto de Investigación, Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí, Ecuador

(+593) 987058729

E-mail: aline.siteneski@gmail.com

cognitivo del envejecimiento, que ocurre en las enfermedades neurodegenerativas, traen daños a la neurogénesis.^{6,7} Así, la modificación de estos elementos comunes de la vida, pueden desempeñar un papel significativo en la manera en que la neurogénesis del hipocampo adulto es regulada.

La práctica regular de ejercicios es capaz de promover cambios fisiológicos, bioquímicos y anatómicos en el cerebro, como el aumento del volumen hipocampal, aumento de la sinaptogénesis y angiogénesis, modulación de los neurotransmisores y síntesis de neurotrofinas.⁸⁻¹² La primera mención de la literatura al respecto de la neurogénesis y el ejercicio, fue el estudio de van Praag y colaboradores¹³ donde ratones eran sometidos al ejercicio de rueda de corrida voluntaria, observándose un aumento en la proliferación celular de sus hipocampos después de cuatro semanas de entrenamiento.¹³ Desde entonces, los estudios al respecto aumentaron exponencialmente; sin embargo, los mecanismos por los cuales el ejercicio físico beneficia la plasticidad hipocampal, principalmente la neurogénesis hipocampal adulta, no están completamente elucidados. El presente trabajo pretende ayudar, por lo menos en parte, a llenar este vacío recopilando información actualizada sobre la manera en que el ejercicio físico es capaz de favorecer la neurogénesis adulta y consecuentemente mejorar la función hipocampal.

Esta revisión tiene la finalidad de contribuir en los avances de esta línea de investigación y mencionar las futuras direcciones de los mecanismos relativos al efecto pro-neurogénico del ejercicio físico y a la mejora de la cognición y calidad de vida del individuo. En primer lugar, se presentan las definiciones de neurogénesis y ejercicio físico y posteriormente se expone una discusión sobre los posibles mecanismos por los cuales el ejercicio físico promueve la neurogénesis hipocampal adulta. La adecuada comprensión de estos mecanismos facilita la prescripción adecuada del ejercicio físico como adyuvante al tratamiento farmacológico en enfermedades neurodegenerativas, deterioro cognitivo y trastornos neuropsiquiátricos, considerando además su efecto neuroprotector en el proceso natural de envejecimiento.^{3,8-12}

Neurogénesis

El encéfalo es capaz de adaptarse y modificar circuitos neuronales existentes, agregando nuevas neuronas o a través de la remodelación de sinapsis ya existentes, evento denominado neuroplasticidad.¹⁴ El hipocampo es una estructura encefálica que presenta una capacidad de neuroplasticidad tanto estructural como sináptica. La plasticidad estructural se caracteriza por el proceso de neurogénesis adulta y por alteraciones numéricas y morfológicas de las espinas dendríticas. Por su parte, la plasticidad sináptica se caracteriza por el fortalecimiento, adelgazamiento y/o remodelación de las sinapsis existentes.¹⁵ La neurogénesis hipocampal adulta puede ser definida como el proceso de

producción de nuevas neuronas a partir de células madres neurales o células progenitoras.¹⁶

El hipocampo está ubicado en el lóbulo temporal de cada hemisferio encefálico, en base a la morfología celular y las proyecciones de sus fibras, se subdivide en regiones CA, (del latín *Cornu Ammonis*; organizada en subregiones denominadas CA1, CA2, CA3 y CA4) y el giro dentado (GD). El GD es una estructura trilaminar dividida en capa molecular (ocupada básicamente por las dendritas de las células granulares y polimórficas), capa granular (capa principal de células que posee cuerpos celulares pequeños y esféricos) y capa polimórfica (también llamada de hilo, donde se encuentran las células musgosas).¹⁷

Actualmente, es aceptado que la neurogénesis ocurre en dos nichos neurogénicos del cerebro adulto tanto de humanos como de roedores: la zona subgranular (ZSG) en el GD del hipocampo, y la zona subventricular (ZSV) en los ventrículos laterales.¹⁸⁻²⁰ La neurogénesis es un proceso dinámico, bien regulado y dividido en fases que lleva alrededor de 4 a 6 semanas para ser completado. Inicia con la proliferación de células (quiescentes), que ocurre en la ZSG del GD, a lo que les sigue la migración (hacia el destino celular), diferenciación y maduración celular. A partir del proceso de diferenciación en la ZSG del GD, las neuronas inmaduras migran hacia la capa granular, maduran y darán origen a las células granulares que posteriormente se integrarán al circuito neuronal existente.²¹

La ZSG del GD es un nicho neurogénico del cerebro adulto de mamíferos que contiene células madre neurales. Estas células progenitoras pueden producir múltiples tipos celulares en el sistema nervioso central (SNC), por ejemplo neuronas, astrocitos, oligodendrocitos o microglía.²² El GD es una fina capa, que posee un microambiente adecuado para la población de células madre neurales, localizada entre la capa de células granulares y de hilos. Este ambiente permite la proliferación de células madre neurales y a la vez promueve la diferenciación de células neurales granulares.²³

En el GD de adultos, las células neuronales granulares nacidas pasan por varias etapas consecutivas del desarrollo antes de convertirse en células funcionalmente integradas dentro del circuito hipocampal. Se cree que células del tipo I, también denominadas células del tipo glía radial, representan la población de células madre neurales progenitoras y pueden generar células que mantienen la tasa de autorrenovación (células del tipo IIa) y proliferativas progenitoras intermediarias (células del tipo IIb) con características de amplificación transitoria. Durante la transición de la fase mitótica para la posmitótica, las células del tipo IIb pueden dar origen a los neuroblastos (células del tipo III) que subsecuentemente se diferencian en neuronas granulares maduras del GD.¹⁵⁻²³ Además de la población de progenitores neurales, esa área contiene otros tipos de células que soportan la neurogénesis, como una red vascular densa que es fuertemente asociada a las células tronco neurales.²¹

La supervivencia celular es predominantemente de fenotipos neuronales siendo de aproximadamente 75%, compuesta principalmente por células granulares glutamatergicas y también algunas interneuronas ácido gama-butíricas (GABAérgicas). Una pequeña proporción se diferencia en astrocitos (15%), oligodendrocitos o microglía.^{24,25} Así, el GD es un área del cerebro caracterizada por una amplia y densa población de neuronas glutamatergicas y células granulares.^{21,26,27} Es una importante región de entrada para el hipocampo y, por lo tanto, se cree que desempeña un papel esencial en las tareas de aprendizaje, de memoria episódica y de navegación espacial asociadas a esa estructura.

Las células madre del GD reciben sus *inputs* de las fibras de la vía perforante originadas en la capa II de la corteza entorrinal lateral y medial. Además de eso, reciben *inputs* del hipocampo contralateral, diversos aferentes neuromodulatorios, más particularmente *inputs* colinérgicos provenientes del *septum* e *inputs* dopaminérgicos que vienen del mesencéfalo;²⁸ *feedback* que vienen de la región CA3;²⁹ e *input* glutamatergicos de células musgosas, e inhibitorios que vienen de interneuronas del hilus, tanto de las capas granular como molecular.

Durante la maduración de las células madre neuronales, ocurre una transición del neurotransmisor GABA, el cual se convierte de excitatorio en inhibitorio, y de *inputs* glutamatergicos aproximadamente 2-3 semanas después del nacimiento. La trayectoria en el desarrollo de una nueva neurona es acompañada por la expresión de marcadores moleculares específicos de cada fase del ciclo celular, los cuales permiten el estudio de la neurogénesis.³⁰

La neurogénesis fue descrita por la primera vez por Joseph Altman, en el año 1965, pero fue aceptada por la comunidad científica en el año de 1998 gracias a la publicación del estudio realizado por Eriksson y colaboradores,³¹ en tejidos *post mortem* de pacientes. Los autores procesaron el tejido cerebral de humanos adultos y verificaron que nuevas células estaban proliferando y diferenciándose en neuronas. En este trabajo, los pacientes recibieron una inyección del análogo de la timidina, la bromodeoxiuridina (BrdU), que es incorporado al ácido desoxirribonucleico (DNA) de células precursoras en división y puede ser detectado inmunohistológicamente, luego que una neurona positiva de BrdU, originara una célula que sufría división en el momento en que el BrdU había sido administrado.³¹ Más tarde, Palmer y colaboradores³² evidenciaron que células tronco con potencial neurogénico pueden ser aisladas del hipocampo de humanos adultos.³² Así, a lo largo de los años, varios estudios utilizaron la técnica de inmunohistoquímica para detectar células que expresan marcadores de proliferación celular en tejido *post mortem* de cerebros humanos.³³⁻³⁶

Mientras que la literatura reporta que cerca de 700 nuevas neuronas son generadas por cada GD del hipocampo de humanos adultos por día,³⁷ dos estudios recientemente publicados, reavivaron el debate científico sobre la

existencia de la neurogénesis adulta en humanos. Sorrells y colaboradores³⁸ mostraron que la neurogénesis desciende a niveles indetectables en tejidos *post mortem* de 17 pacientes controles y 12 pacientes posquirúrgicos portadores de epilepsia entre los 18 y 77 años.³⁸ Ya Boldrini y colaboradores,³⁹ evaluaron 28 muestras de tejidos *post mortem* del hipocampo de adultos de entre 14 a 79 años, sin comprometimiento cognitivo o enfermedad neuropsiquiátrica.³⁹ Estos autores concluyeron que la neurogénesis adulta persiste pero, los beneficios de las nuevas neuronas en la cognición humana estarían siendo sobrevalorados, pues ocurre una disminución tanto en el *pool* de células madre quiescentes, como en la angiogénesis y neuroplasticidad. Aunque ambos estudios presentan limitaciones, ellos pueden servir de orientación para futuros análisis; para evaluar, por ejemplo, fenotipos celulares y posibles trayectorias de diferenciación acompañando la secuencia de ácido ribonucleico (RNA) de una única célula.⁴⁰

El hipocampo es funcionalmente constituido de dos subregiones: la parte dorsal y ventral. En ratas y en ratones, el hipocampo se extiende a lo largo de un eje rostro caudal y un eje dorso ventral, estando el hipocampo dorsal en el polo septal, mientras que el hipocampo ventral está ubicado en el polo temporal del hipocampo. Las secciones coronales más rostrales del hipocampo de roedores contienen apenas hipocampo dorsal, mientras que secciones coronales más caudales contienen tanto el hipocampo ventral como partes del hipocampo dorsal. En los seres humanos, el polo septal está localizado posteriormente, mientras que el polo temporal está ubicado anteriormente, por lo tanto, el hipocampo anterior en humanos es análogo al hipocampo ventral en roedores, mientras que el hipocampo posterior es análogo del hipocampo dorsal en roedores.⁴¹⁻⁴³

El estudio de Fanselow y Dong⁴⁴ mostró que la disociación funcional a lo largo del eje septo-temporal del hipocampo, es más compleja que solamente un simple paradigma de “aprendizaje versus emociones.” Sin embargo, de hecho, un conjunto de evidencias indica que el hipocampo dorsal está involucrado principalmente en el aprendizaje, memoria y navegación espacial, mientras que el hipocampo ventral está más vinculado al comportamiento emocional y la regulación del eje de estrés neuroendocrino.⁴⁴ Las alteraciones funcionales y moleculares inducidas por el estrés en el hipocampo ocurren en las principales enfermedades mentales y neurológicas, incluyendo la depresión y demencia.⁴⁵⁻⁴⁶ En estudios clínicos, el hipocampo dorsal ha sido relacionado con neurodegeneración y demencia, mientras que existe una asociación íntima del hipocampo ventral con la respuesta al estrés, depresión y otros trastornos mentales.⁴⁴

El hipocampo ventral posee una conectividad más intensa con la amígdala y los núcleos endócrino y autonómico del hipotálamo y se proyecta preferencialmente en los núcleos medial, intercalado y basomedial de la amígdala y en el área de transición de la amígdala-hipocampo.

Por el otro lado, el hipocampo dorsal tiene eferencias en las regiones más laterales de la amígdala. Las proyecciones de la corteza infralímbica y pre límbica involucradas en la regulación emocional, parten del hipocampo ventral con vías de entrada hacia las partes ventro mediales de la corteza entorrinal.⁴⁷ Por otro lado, la corteza cingulada anterior y la corteza retrosplenial parecen estar involucradas en el procesamiento espacial; debido a sus proyecciones estar relacionada inicialmente para el hipocampo dorsal vía partes dorsales y laterales de la corteza entorrinal. La conectividad hipocampal parece presentar una diferencia en la composición de neurotransmisoras a lo largo del eje del hipocampo, siendo la innervación colinérgica y dopaminérgica más densa en el hipocampo dorsal, mientras que las concentraciones de noradrenalina y serotonina son más altas en el hipocampo ventral.⁴⁷

Ejercicio Físico

Podemos definir ejercicio físico como la actividad física planeada, estructurada y repetitiva que tiene como objetivo mejorar o mantener la salud física.⁴⁸ Cuando se prescriben ejercicios físicos, se consideran los componentes del entrenamiento: 1) frecuencia (número de sesiones semanas); 2) tipo de ejercicio físico (aerobio o anaerobio); 3) intensidad (nivel de esfuerzo exigido en la sesión de entrenamiento); 4) volumen (considera las variables tiempo/velocidad/repeticiones/descanso); 5) duración (tiempo por el cual el entrenamiento puede ser soportado). Estos parámetros determinan la adaptación y los beneficios relacionados a la aptitud física y salud mental.⁴⁹ El término aptitud física engloba componentes relacionados a la salud y habilidades físicas, como la aptitud cardiorrespiratoria, la fuerza muscular y la resistencia, además de la composición corporal, la flexibilidad y de aptitud neuromotora.⁵⁰

El ejercicio físico puede ser clasificado en aerobio y anaerobio según los substratos metabólicos predominantes durante la práctica de la actividad. Son ejemplos de ejercicios físicos aerobios: caminar, correr, andar, ciclismo, nadar, danzar. Dentro de los ejercicios físicos anaerobios están incluidos los ejercicios con pesas, comúnmente conocidos como musculación.⁵¹

Diferentes vías metabólicas ocurren simultáneamente durante la práctica de ejercicios físicos. Así, el ejercicio físico también puede ser clasificado con base en la duración en: 1) esfuerzos explosivos (duración de hasta 6 s, predominancia de la vía fosfogénica); 2) esfuerzos de alta intensidad; (esfuerzos comprendidos entre > 6 s a 1 min, con predominancia de la vía glicolítica); 3) *endurance*: esfuerzos intensos (para ejercicios físicos con duración superior 1 min con predominancia de sustratos energéticos viniendo de la fosforilación oxidativa).^{50,52}

El ejercicio físico de *endurance*, de larga duración o ejercicio físico aerobio, involucra grandes grupos musculares en actividades dinámicas que resultan en aumentos

sustanciales de la frecuencia cardíaca y el gasto energético, proporcionando mejoras en el desempeño y en la aptitud física.⁵⁰ En el ejercicio físico de *endurance* ocurren modificaciones celulares y moleculares que resultan en adaptaciones, como un aumento en el consumo de oxígeno por tejidos (VO₂), un aumento en la remoción de lactato sanguíneo y alteraciones en el potencial hidrógeno (pH),^{53,54} por lo que estos parámetros son frecuentemente utilizados para medir la intensidad de ejercicios físicos de *endurance* o aerobios. Este es el tipo de ejercicio más estudiado cuando se busca evaluar la salud del SNC.

Está bien establecido en la literatura que el ejercicio físico puede proporcionar beneficios a múltiples órganos a través de varios mecanismos, incluyendo el aumento de la sensibilidad a la insulina, aumento de la capacidad cardiopulmonar, aumento del flujo sanguíneo cerebral, de la oxigenación cerebral después de una enfermedad cerebrovascular y aumento de la potencia y masa muscular.^{55,56} Las características de esos efectos inducidos por el ejercicio físico no son totalmente comprendidas, pero están íntimamente asociadas a los cambios de los perfiles metabólicos en cada órgano en relación con la actividad física, que son dependientes de moléculas que regulan la homeostasis celular.

Durante el ejercicio físico, los músculos activos precisan de un gran aporte de energía; como resultado, varios órganos se coordinan para mantener un aporte adecuado de ATP para la musculatura esquelética. La contracción de los músculos aumenta transitoriamente el estrés oxidativo. Sin embargo, en el caso de la contracción muscular resultante de la práctica de ejercicio físico regular de una mayor duración (por ejemplo, tres veces por semana durante 6 meses), promueve la alteración del patrón molecular en los músculos esqueléticos a través de mecanismos compensatorios y adaptativos que contribuyen para los beneficios en la salud.⁵⁷ Entre los beneficios para la salud promovidos por ejercicio físico se destaca su capacidad de mejorar la salud del encéfalo.

Estudios clínicos y preclínicos muestran que el ejercicio físico aumenta la función cognitiva, mejora conexiones y funciones cerebrales. Datos prospectivos epidemiológicos indican que los niveles más altos de aptitud física están asociados a la reducción del riesgo de demencia.⁵⁸ Un metaanálisis de 15 estudios entre individuos sin demencia ha descubierto que altos niveles de actividad física reducirán el riesgo de deterioro cognitivo en 38%, mientras que niveles bajos a moderados de actividad física reducirán el riesgo en 35%.⁵⁹ Los resultados de ensayos clínicos aleatorizados confirman la relación entre ejercicio físico regular y la salud del cerebro, demostrando que personas mayores que participan de programas de ejercicios físicos alcanzan mejores resultados en pruebas de desempeño cognitivo.^{50,60}

Cabe resaltar que los estudios de neuroimagen muestran cambios en la estructura y conectividad del cerebro en individuos que participan en programas de ejercicio físico,

revelando mayor plasticidad funcional del cerebro.^{61,62} Estos individuos parecen ser menos predispuestos al desarrollo de la depresión⁶³ e individuos diagnosticados con depresión, tienen la disminución de los síntomas depresivos después de protocolos de ejercicio físico tanto de *endurance*, cuanto anaerobio, o de las dos intervenciones combinadas.^{64,65} También estudios con roedores demuestran los beneficios de la rueda de corrida voluntaria en el desempeño cognitivo, así como en marcadores de neuroplasticidad en regiones del cerebro involucradas en el aprendizaje y memoria, incluyendo el hipocampo y la corteza prefrontal.^{66,67}

En todo el mundo, se estima que, en el año de 2030, 75,6 millones de personas tendrán demencia y este número se triplicará a 135,5 millones para el año de 2050.⁶⁸ Dicha demencia suele ser asociada a enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer,⁶⁹ o ser relativa al proceso natural de envejecimiento.⁷⁰ La corrida aumenta el número de nuevas neuronas beneficiando las funciones cognitivas, promoviendo cambios cualitativos en la maduración, morfología y conectividad neuronal. El ejercicio físico de corrida puede contribuir con cambios en el ciclo celular, pudiendo amplificar las células progenitoras⁷¹ y acelerar el nacimiento y maduración neuronal no GD hipocampal.^{72,73} En particular estudios con marcadores retrovirales^{2,73} han mostrado que la corrida promueve la formación de espinas dendríticas en la capa molecular de células granulares en dendritas de las nuevas neuronas.⁷⁴

Estos cambios de las espinas dendríticas, también incluyen la longitud dendrítica total en los puntos de ramificación y la densidad de mitocondrias son significativamente mayores en nuevas células neuronales en el GD de ratones (marcadas con retrovirus) después de un protocolo de corrida de 3 semanas.^{73,75} Observaciones semejantes pueden ser verificadas en el protocolo de enriquecimiento ambiental en modelos animales (protocolo experimental que contiene cambios en el ambiente físico, estímulos sensoriales auditivos, visuales, olfativos, táctil y motores) el que esté presente la rueda de corrida voluntaria para los ratones.²¹

El volumen del hipocampo en adultos mayores saludables aumenta con la intervención de ejercicios físicos aeróbicos de intensidad moderada (intensidad llegando a 50-60% de la frecuencia cardíaca máxima) por un año, 76 lo que es asociado a una mejor aptitud aeróbica y aumento del volumen del hipocampo.⁹ La mejora funcional y estructural del cerebro promovida por el ejercicio físico está íntimamente ligada al factor que activa las vías de señalización asociadas a la LTP, a la plasticidad sináptica y a la neurogénesis en estudios con animales, mientras que, en humanos, la actividad física aumenta la actividad neural y la red funcional como un todo.⁶⁷

Así, los mecanismos moleculares a través de los cuales eso ocurre no están totalmente comprendidos, mientras que es probable que los efectos positivos de los protocolos de

ejercicio físico sean causados por el aumento de la expresión de factores neurotróficos en el SNC, y también de moléculas derivadas de tejidos periféricos.^{10,77}

Discusión

Existen distintas líneas de investigación sobre los posibles mecanismos por los cuales el ejercicio físico estimula la neurogénesis hipocampal adulta. El efecto parece involucrar principalmente neurotransmisores, neurotrofinas y moléculas como hormonas o proteínas provenientes de la periferia y con efectos centrales.^{10,77}

Está bien reportado que el microambiente presente en el nicho neurogénico de la ZSG y de la ZSV, puede tener factores específicos que permiten la diferenciación e incorporación de nuevas neuronas.⁷⁸ Células progenitoras adultas derivadas de áreas no neurogénicas exhiben autorrenovación y multipotencialidad, una vez trasplantadas hacia un área neurogénica del encéfalo. A su vez pueden diferenciarse de acuerdo al contexto específico de la región; se sugiere que el microambiente tiene un papel importante en la capacidad de estas células.⁷⁹ La ZSG, más allá de progenitores neurales, posee neuronas maduras, astrocitos, oligodendrocitos y células endoteliales⁸⁰ que pueden proporcionar algunos de los componentes del nicho neurogénico y contribuir para la regulación de la neurogénesis hipocampal inducida por el ejercicio físico.

Cabe resaltar la importancia de los astrocitos en los mecanismos pro-neurogénicos del ejercicio físico. Los astrocitos son el tipo celular más abundante en el cerebro de los mamíferos, hacen conexiones con las neuronas por medio de las sinapsis tripartitas.⁸¹ Los astrocitos también se relacionan con vasos sanguíneos a través de los pies astrocitarios, lo que hace que las neuronas y los vasos sanguíneos trabajen juntos como unidades funcionales.⁸² Por lo tanto, sirven como puentes, transmitiendo información y transportando sustancias entre los vasos sanguíneos y las neuronas. Se sugiere que los astrocitos desempeñan un papel fundamental en la promoción de la diferenciación neuronal de un grupo de células precursoras neurales hipocampales adultas y en la integración de neuronas adultas recién formadas.⁸³

Existen evidencias de que el ejercicio físico aumenta significativamente el número de astrocitos en el hipocampo y en otras regiones del encéfalo.^{84,85} además de promover el alargamiento de las prolongaciones astrocitarias en el hipocampo.⁸⁵ Por otra parte, el ejercicio también puede inducir cambios plásticos en los transportadores de astrocitos, como mejorar la expresión del transportador de glucosa 1 (GLUT1) para soportar la creciente demanda de glucosa con el aumento de la actividad neural.⁸⁶

La vascularización del nicho neurogénico regula el comportamiento de las células madres neurales, proporciona factores que pueden regularlo y está influenciada por la práctica regular de ejercicio físico.^{84,87} La insuficiencia vascular cerebral, como ocurre en la disminución

del suministro sanguíneo o de la integridad microvascular en regiones corticales pueden influenciar en la disminución cognitiva.⁸⁷ Así, las células progenitoras neurales y proliferativas presentes en la ZSG están íntimamente asociadas con la vascularización, indicando que factores derivados de la sangre pueden tener un impacto directo sobre los progenitores neurales adultos.⁸⁸

La neurotrofina El VEGF, es un factor que regula la angiogénesis y es secretado por las células endoteliales, estando involucrado en la neurogénesis.⁷⁷ Promueve la mejoría cognitiva, en parte a través de la señalización del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 2 (VEGFR2)/Flk-1, asociado a la neurogénesis inducida por el ejercicio físico en el hipocampo.⁸⁹ Por otro lado, el bloqueo periférico de los receptores de VEGF inhibe la neurogénesis inducida por el ejercicio físico.⁹⁰

Los nichos neurogénicos poseen muchos axones de interneuronas locales y de regiones corticales o subcorticales distantes.⁹¹ La liberación de neurotransmisores y otros factores por estímulos aferentes pueden regular precursores en diferentes etapas de las células madre.⁸⁰ Varios neurotransmisores diferentes, como la serotonina, el GABA y el glutamato, desempeñan un papel en la neurogénesis del hipocampo inducida por el ejercicio físico. En la ZSG adulta, el GABA de interneuronas locales, tienen un efecto en la despolarización de las neuronas granulares, lo cual ocurre en el período inicial de la neurogénesis hipocampal.⁸

La actividad mediada por el GABA parece ser importante para la supervivencia y maduración de células granulares del GD a través de la proteína CREB.⁹² Se sugiere que el factor de transcripción CREB es activado por el BDNF liberado por el ejercicio físico, promoviendo supervivencia celular por la activación de la señalización mediada por la Akt.⁹³ La serotonina también tiene un papel importante en la neurogénesis inducida por el ejercicio físico pues interviene en la estimulación del receptor 5-HT₃, que promueve la neurogénesis. De modo que, la deficiencia de la subunidad del receptor 5-HT₃ resulta en la inhibición de la neurogénesis hipocampal inducida por el ejercicio físico.⁹⁴

Un tipo de receptor glutaminérgico, el N-metil-D-aspartato (NMDA) está involucrado en la LTP inducida por el ejercicio físico.⁹⁵ El ejercicio aumenta los niveles de ARNm de NR2B, una subunidad del receptor de NMDA, y a la vez aumenta la expresión de BDNF en el GD, indicando que la elevación de la liberación de glutamato y de BDNF por neuronas locales o neuronas externas al nicho neurogénico pueden contribuir para la regulación positiva del ejercicio físico en la neurogénesis hipocampal adulta. Sin embargo, ninguno de estos aspectos en aislamiento es capaz de explicar como el ejercicio físico actúa en la neurogénesis, pues probablemente un conjunto de eventos desencadene este efecto.

El BDNF y el VEGF son neurotrofinas que sufren una regulación positiva en el encéfalo después de la práctica de

ejercicios físicos.^{12,89} Las neurotrofinas son una familia de factores de crecimiento que regulan la supervivencia, proliferación, diferenciación y la manutención de las neuronas tanto en el SNC como, en el sistema nervioso periférico, y tienen una infinidad de funciones celulares, como metabolismo de la glucosa y lípidos, balance energético, síntesis de proteínas, entre otras.^{96,97}

El BDNF, es la neurotrofina más ampliamente expresada en el cerebro, y es sintetizada en áreas con funciones cognitivas como el hipocampo y puede ser transportado retrógradamente hacia regiones distantes del cerebro.⁹⁸ Las vías de señalización intracelular favorecen el aumento de esta familia de factores de crecimiento que regulan una variedad de funciones neuronales, incluyendo proliferación, supervivencia, migración y diferenciación.⁹⁹

Estudios apuntan a que el ejercicio físico de *endurance* promueve aumento de BDNF en el SNC específicamente en regiones límbicas, como el hipocampo tanto en roedores cuanto en humanos,^{93,100} mediando efectos como la neurogénesis hipocampal.¹⁰ Cuando es liberado en la periferia, el BDNF es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica bidireccionalmente.¹⁰¹ También puede ser sintetizado por el músculo esquelético y utilizado en la unión neuromuscular, sin embargo, la mayoría de BDNF producido periféricamente es liberado en la circulación, pudiendo ser internalizado y almacenado en plaquetas.¹⁰²⁻¹⁰⁴

Un estudio de Rasmussen y colaboradores,¹⁰⁵ muestra que durante el ejercicio físico cerca del 70-80% del BDNF circulante es proveniente del cerebro y lo restante deriva de fuentes periféricas; por ejemplo, plaquetas, células T, células B y monocitos.¹⁰⁵ Además, los niveles séricos y centrales de BDNF pueden sufrir una regulación positiva en respuesta a los protocolos de ejercicio físico.^{106,107} De hecho, estudios clínicos y preclínicos confirman que el ejercicio físico de *endurance* aumenta el BDNF en el SNC, específicamente en el hipocampo^{12,107,108} y está íntimamente relacionado con la neurogénesis hipocampal promovida por el ejercicio físico.¹⁰

Conforme a lo mencionado, el GD hipocampal es una de las regiones más vulnerables al envejecimiento y neurodegeneración, y por este motivo, la práctica de ejercicios físicos constituye una estrategia neuroprotectora importante para estimular la neurogénesis en la edad adulta. En este sentido, se especula que este proceso involucra moléculas liberadas por los músculos periféricos durante el ejercicio.

Moléculas (incluyendo hormonas, citocinas, péptidos y proteínas denominadas miocinas) son sintetizadas y liberadas en la corriente sanguínea por la musculatura esquelética después de la práctica de ejercicio físico, y han sido apuntadas como las responsables de los efectos beneficiosos del ejercicio físico en el cerebro.¹⁰⁹⁻¹¹⁴ Una de estas moléculas es la capsaicina B, en ratones el ejercicio físico induce al aumento de los niveles sistémicos de esta miocina, que en el hipocampo promueve la expresión de BDNF y

estimula la neurogénesis.¹¹⁵ Otra miocina con potencial neuroprotector es la irisina, que recibe este nombre en homenaje a diosa Iris conocida como la mensajera en la mitología griega, una proteína con 112 residuos de aminoácidos que es derivada de FNDC5.¹¹⁶

Después de la práctica del ejercicio físico, el ectodominio extracelular del FNDC5 es cortado y glicosilado originando la irisina.^{116,117} Evidencias recientes sugieren que la irisina liberada por los músculos es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica,^{118,119} y ejercer su efecto en estructuras límbicas, como el hipocampo, donde desencadena una cascada de señalización intracelular que resulta en la transcripción y traducción de BDNF.¹¹² Moon y colaboradores¹²⁰ realizaron un estudio *in vitro* mostrando que la irisina favorece la neurogénesis y la sinaptogénesis de forma dosis dependiente.¹²⁰ Alteraciones en la expresión de FNDC5 del precursor de la irisina en neuronas de Purkinje, pueden estar involucradas en la neurogénesis cerebelar a través de mecanismos que actualmente no están totalmente comprendidos.¹²¹ Cabe resaltar, que los niveles plasmáticos de irisina y BDNF están positivamente correlacionados con la función cognitiva en atletas de resistencia.¹²²

Un importante trabajo de Lourenço¹¹⁹ y colaboradores demostró que los niveles de FNDC5/Irisina están reducidos en líquido cefalorraquídeo de humanos con la enfermedad de Alzheimer. Este trabajo sugiere que el FNDC5/Irisina puede ser un mediador de los efectos benéficos del ejercicio físico en la función sináptica y memoria. En modelos animales de la enfermedad, el FNDC5/Irisina promueve neuroprotección.¹¹⁹ Además, la irisina afecta la plasticidad sináptica dependiente del GD, por alteraciones en la LTP en ratones.¹²³ Un estudio *in vivo* probó que diferentes dosis de irisina micro inyectadas en el GD, proporcionan un aumento del potencial postsináptico excitatorio y la amplitud del potencial sináptico en comparación al grupo que no recibió la inyección de irisina.¹²³

Conclusiones

La práctica regular de ejercicio físico puede modular procesos moleculares y celulares promoviendo la mejora de las funciones hipocampales. Como los estudios que evalúan la neurogénesis en humanos *in vivo* no son metodológicamente viables, la manera en la que el ejercicio físico modula el proceso de neurogénesis hipocampal adulta no está completamente elucidada.

El presente trabajo tiene las limitaciones de una revisión de literatura. Así, no aporta el nivel de evidencia científica de una revisión sistemática, evaluando estudios clínicos aleatorizados. Aquí son presentados los principales estudios detallando los posibles mecanismos por los cuales el ejercicio físico ejerce su efecto pro-neurogénico. En esta revisión se verificó lo mucho que se ha explorado en cuanto a los beneficios del ejercicio físico para la mejoría de las funciones hipocampales, pero aún existen vacíos para ser llenados. Por ejemplo, los mecanismos correspondientes a las respuestas positivas aún no están completamente elucidados. Faltan investigaciones para establecer el protocolo de ejercicio adecuado para obtener los resultados positivos, y faltan estudios direccionados a poblaciones específica (como pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer, Parkinson o trastornos neuropsiquiátricos).

Como futuras direcciones se debe considerar la prescripción y/o evaluación de los efectos de la práctica de ejercicios físicos, el tipo (aerobio o anaerobio), la intensidad y volumen (de la sesión), la frecuencia (veces por semana), el tiempo de duración (de la sesión de entrenamiento) y el tiempo que dura el protocolo propuesto. Estos aspectos deben ser evaluados pues dificultan la translación de prescripción de ejercicios al pretender aplicar a estudios de modelos animales para humanos. Todos estos factores influyen directamente la respuesta al entrenamiento y consecuentemente las respuestas en la neurogénesis.

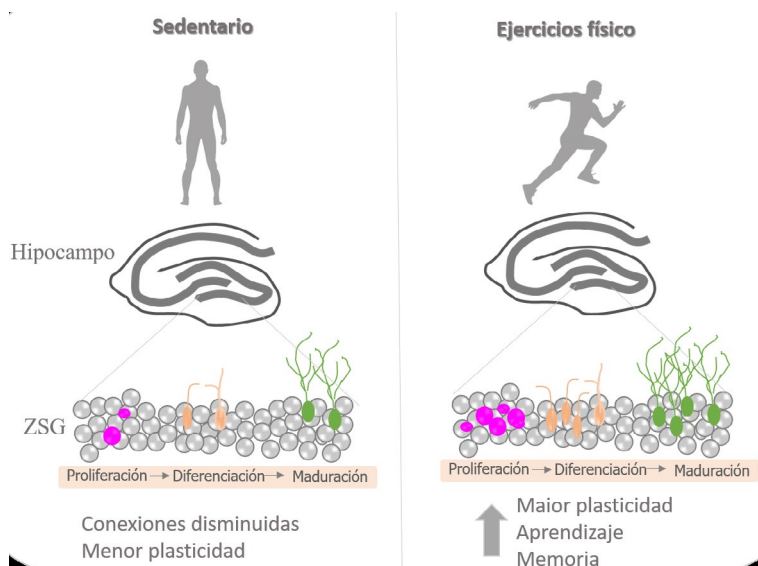


Figura 1. Neurogénesis promovida por el ejercicio físico. La práctica regular de ejercicio físico aumenta el número de células en la zona subgranular (ZSG) del giro dentado hipocampal. El ejercicio físico promueve proliferación, diferenciación y supervivencia de neuronas, favoreciendo la cognición y la memoria.

Considerar el ejercicio con sus variables, refuerza el potencial del ejercicio físico en condiciones normales de salud para la manutención de la plasticidad hipocampal (Figura 1) y su posibilidad de alterar el curso de enfermedades neurológicas, trastornos neuropsiquiátricos y daños cognitivos degenerativos propios del envejecimiento asociados a prejuicios en la neuroplasticidad, en particular en la neurogénesis hipocampal adulta, mejorando de esta manera la calidad de vida de los individuos. Así, la práctica de ejercicios físicos en condiciones de enfermedad es un campo que necesita ser más explorado, pero es incontestable el gran número de evidencias que apoyan los beneficios preventivos y protectores del ejercicio físico en el SNC en lo que se refiere a salud.

Referencias

- Braun SMG, Jessberger S (2014) Adult neurogenesis: Mechanisms and functional significance. *Dev* 141:1983–1986. <https://doi.org/10.1242/dev.104596>
- Praag H Van, Schinder AF, Christie BR, et al (2002) Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 415:1030–1034
- Tharmaratnam T, Civitarese RA, Tabobondung T, Tabobondung TA (2017) Exercise becomes brain: sustained aerobic exercise enhances hippocampal neurogenesis. *J Physiol* 595:7–8. <https://doi.org/10.1113/JP272761>
- Malberg JE, Malberg JE, Eisch AJ, et al (2000) Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 20:9104–9110. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2024-9104.2000> [pii]
- Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* (80-) 301:805–809. <https://doi.org/10.1126/science.1083328>
- Miller BR, Hen R (2015) The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. *Curr Opin Neurobiol* 30:51–58. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.08.012>
- Kempermann G, Kuhn G, Gage F (1997) More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. 493495
- Ge S, Goh ELK, Sailor KA, et al (2006) GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain. *Nature* 439:589–593. <https://doi.org/10.1038/nature04404>
- Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, et al (2009) Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus* 19:1030–1039. <https://doi.org/10.1002/hipo.20547>
- Rossi C, Angelucci A, Costantin L, et al (2006) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is required for the enhancement of hippocampal neurogenesis following environmental enrichment. *Eur J Neurosci* 24:1850–1856. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05059.x>
- Sierakowiak A, Mattsson A, Gómez-Galán M, et al (2015) Hippocampal Morphology in a Rat Model of Depression: The Effects of Physical Activity. *Open Neuroimag J* 9:1–6. <https://doi.org/10.2174/1874440001509010001>
- Fang ZH, Lee CH, Seo MK, et al (2013) Effect of treadmill exercise on the BDNF-mediated pathway in the hippocampus of stressed rats. *Neurosci Res* 76:187–194. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2013.04.005>
- Praag H van, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH (1999) Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:13427–13431. [https://doi.org/10.1016/S1353-4858\(13\)70086-2](https://doi.org/10.1016/S1353-4858(13)70086-2)
- Altman J Das Gd (1965) Post-natal origin of micro-neurons in the rat brain. *Nature* 205:1060–1062
- Gage FH (2004) Structural plasticity of the adult brain. *Dialogues Clin Neurosci* 6:135–141
- Apple DM, Fonseca RS, Kokovay E (2017) The role of adult neurogenesis in psychiatric and cognitive disorders. *Brain Res* 1655:270–276. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.01.023>
- Knierim JJ (2015) The hippocampus. *Curr Biol* 25:R1116–R1121. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.10.049>
- Alvarez-buylla A, Garcá JM (2002) Neurogenesis in Adult Subventricular Zone.pdf. 22:629–634. <https://doi.org/10.1159/000354205>
- Kempermann G (2002) Why new neurons? possible functions for adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci* 23:635–638. <https://doi.org/10.1097/00041327-200306000-00019>
- Ming G, Song H (2012) Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. 70:687–702. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.001>. Adult
- Gonçalves JT, Schafer ST, Gage FH (2016) Adult Neurogenesis in the Hippocampus: From Stem Cells to Behavior. *Cell* 167:897–914. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.021>
- McDonald HY, Wojtowicz JM (2005) Dynamics of neurogenesis in the dentate gyrus of adult rats. *Neurosci Lett* 385:70–75. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.05.022>
- Kempermann G, Jessberger S, Steiner B, Kronenberg G (2004) Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci* 27:447–452. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.05.013>
- Steiner B, F K, L W, et al (2006) Type-2 cells as link between glial and neuronal lineage in adult hippocampal neurogenesis. *Glia* 56:56–61. <https://doi.org/10.1002/glia>
- Zhao S, Cunha C, Zhang F, et al (2008) Improved expression of halorhodopsin for light-induced silencing of neuronal activity. *Brain Cell Biol* 36:141–154. <https://doi.org/10.1007/s11068-008-9034-7>. Improved

26. Danielson NB, Kaifosh P, Zaremba JD, et al (2017) Distinct Contribution of Adult-Born Hippocampal Granule Cells to Context Encoding. *Neuron* 90:101–112. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.019>. Distinct
27. Jung MW, McNaughton BL (1993) Spatial selectivity of unit activity in the hippocampal granular layer. *Hippocampus* 3:165–182. <https://doi.org/10.1002/hipo.450030209>
28. Du H, Deng W, Aimone JB, et al (2016) Dopaminergic inputs in the dentate gyrus direct the choice of memory encoding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113:E5501–E5510. <https://doi.org/10.1073/pnas.1606951113>
29. Vivar C, Potter MC, Choi J, et al (2012) Monosynaptic inputs to new neurons in the dentate gyrus. *Nat Commun* 3:1107. <https://doi.org/10.1038/ncomms2101>
30. Von Bohlen Und Halbach O (2007) Immunohistological markers for staging neurogenesis in adult hippocampus. *Cell Tissue Res* 329:409–420. <https://doi.org/10.1007/s00441-007-0432-4>
31. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, et al (1998) Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 4:1313–1317. <https://doi.org/10.1038/3305>
32. Palmer TD, Schwartz PH, Taupin P, et al (2001) Progenitor cells from human brain after death. *Nature* 411:42–43. <https://doi.org/10.1038/35075141>
33. Boekhoorn K, Joels M, Lucassen PJ (2006) Increased proliferation reflects glial and vascular-associated changes, but not neurogenesis in the presenile Alzheimer hippocampus. *Neurobiol Dis* 24:1–14. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.04.017>
34. CV D, Suh LS, ML R, et al (2016) Human adult neurogenesis across the ages: An immunohistochemical study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 42:621–638. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31823da96d>. Hydrogen
35. Lou S jie, Liu J yan, Chang H, Chen P jie (2008) Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. *Brain Res* 1210:48–55. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.02.080>
36. Mathews KJ, Allen KM, Boerriqter D, et al (2017) Evidence for reduced neurogenesis in the aging human hippocampus despite stable stem cell markers. *Aging Cell* 16:1195–1199. <https://doi.org/10.1111/ace1.12641>
37. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, et al (2013) Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 153:1219–1227. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.002>
38. Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, et al (2018) Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature* 555:377–381. <https://doi.org/10.1038/nature25975>
39. Boldrini M, Fulmore CA, Tartt AN, et al (2018) Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell* 22:589–599.e5. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.03.015>
40. Lee H, Thuret S (2018) Adult Human Hippocampal Neurogenesis: Controversy and Evidence. *Trends Mol Med* 24:521–522. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.04.002>
41. Michael S. Fanselow, Hong-Wei Dong (2010) Are The Dorsal and Ventral Hippocampus functionally distinct structures? *Neuron* 65:1–25. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.11.031>. Are
42. Gulyaeva N V. (2015) Ventral hippocampus, Stress and psychopathology: Translational implications. *Neurochem J* 9:85–94. <https://doi.org/10.1134/S1819712415020075>
43. Gulyaeva N V. (2019) Functional Neurochemistry of the Ventral and Dorsal Hippocampus: Stress, Depression, Dementia and Remote Hippocampal Damage. *Neurochem Res* 44:1306–1322. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2662-0>
44. Fanselow MS, Dong HW (2010) Are the Dorsal and Ventral Hippocampus Functionally Distinct Structures? *Neuron* 65:7–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.11.031>
45. Bannerman DM, Rawlins JNP, McHugh SB, et al (2004) Regional dissociations within the hippocampus - Memory and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev* 28:273–283. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.03.004>
46. Degroot A, Treit D (2004) Anxiety is functionally segregated within the septo-hippocampal system. *Brain Res* 1001:60–71. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.10.065>
47. Grigoryan G, Segal M (2016) Lasting Differential Effects on Plasticity Induced by Prenatal Stress in Dorsal and Ventral Hippocampus. *Neural Plast* 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/2540462>
48. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM (1985) Physical Activity, Exercise, and Physical Fitness: Definitions and Distinctions for Health-Related Research. *Public Health Rep* 100:126–131
49. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al (2011) Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 43:1334–1359. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318213fefb>
50. Baker JS, McCormick MC, Robergs RA (2010) Interaction among skeletal muscle metabolic energy systems during intense exercise. *J Nutr Metab* 2010. <https://doi.org/10.1155/2010/905612>
51. Siddiqui N, Nessa A, Hossain M (2010) Regular physical exercise: Way to healthy life. *Mymensingh Med J MMJ* 1:154–158
52. Chamari K, Padulo J (2015) ‘Aerobic’ and ‘Anaerobic’ terms used in exercise physiology: a critical terminology reflection. *Sport Med - Open* 1:1–4. <https://doi.org/10.1186/s40798-015-0012-1>

53. Gaesser G, Poole D (1996) The slow component of oxygen uptake kinetics in humans.
54. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, et al (2007) Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sport Exerc* 39:1423–1434
55. Vogel T, Brechat PH, Leprêtre PM, et al (2009) Health benefits of physical activity in older patients: A review. *Int J Clin Pract* 63:303–320. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01957.x>
56. Metaanálisis RS, Sandoval-cuellar C, Hernández-álvarez ED, et al (2019) Funcionalidad de la Marcha en la Calidad de Vida Relacionada con la Salud en Adultos con Enfermedad Cerebro Vascular : In Adults With Stroke: Systematic Review – Metaanalysis. *Rev Ecuatoriana Neurol* 28:92–104
57. Ball D (2015) Metabolic and endocrine response to exercise: Sympathoadrenal integration with skeletal muscle. *J Endocrinol* 224:R79–R95. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0408>
58. A.S. Buchman, P.A. Boyle, L. Yu, et al (2012) Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology* 78:1323–1329
59. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al (2011) Physical activity and risk of cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 269:107–117. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x>
60. Liu-Ambrose T, Nagamatsu LS, Graf P, et al (2010) Resistance training and executive functions: A 12-month randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 170:170–178. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.494>
61. Bolandzadeh N, Tam R, Handy TC, et al (2015) Resistance training and white matter lesion progression in older women: Exploratory analysis of a 12-month randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 63:2052–2060. <https://doi.org/10.1111/jgs.13644>
62. Gajewski PD, Falkenstein M (2016) Physical activity and neurocognitive functioning in aging - a condensed updated review. *Eur Rev Aging Phys Act* 13:1–7. <https://doi.org/10.1186/s11556-016-0161-3>
63. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, et al (2004) Depression as a risk factor for coronary artery disease: Evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med* 66:305–315. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000126207.43307.c0>
64. Perraton LG, Kumar S, MacHotka Z (2010) Exercise parameters in the treatment of clinical depression: A systematic review of randomized controlled trials. *J Eval Clin Pract* 16:597–604. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2009.01188.x>
65. Rimer J, Dwan K, Lawlor DA, et al (2012) Exercise for depression. *Cochrane database Syst Rev* 7:CD004366
66. Prakash RS, Voss MW, Erickson KI, Kramer AF (2015) Physical Activity and Cognitive Vitality. *Annu Rev Psychol* 66:769–797. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015249>
67. Voss MW, Vivar C, Kramer AF, Van Praag H (2013) Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends Cogn Sci* 17:525–544. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.08.001>
68. ORGANIZATION, WORLD HEALTH (2016). In: Second. World Heal. Organ.
69. Alvarez-Duque ME, Leal-Campanario R, Lopera-Restrepo F, et al (2018) Symptomatology heterogeneity. Profiles of patients diagnosed with Alzheimer's type dementia in Antioquia (Colombia). [Heterogeneidad sintomatológica. Perfiles de pacientes diagnosticados con demencia tipo Alzheimer en antioquia (Colombia)]. *Rev Ecuatoriana Neurol* 27:11–19
70. Assal F (2019) History of Dementia. *Front Neurol Neurosci* 44:118–126. <https://doi.org/10.1159/000494959>
71. Farioli-Vecchioli S, Mattera A, Micheli L, et al (2014) Running rescues defective adult neurogenesis by shortening the length of the cell cycle of neural stem and progenitor cells. *Stem Cells* 32:1968–1982
72. Piatti VC, Davies-Sala MG, Espósito MS, et al (2011) The timing for neuronal maturation in the adult hippocampus is modulated by local network activity. *J Neurosci* 31:7715–7728. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1380-11.2011>
73. Zhao C, Teng EM, Summers RG, et al (2006) Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *J Neurosci* 26:3–11. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3648-05.2006>
74. Zhao C, Jou J, Wolff LJ, et al (2014) Spine morphogenesis in newborn granule cells is differentially regulated in the outer and middle molecular layers. *J Comp Neurol* 522:2756–2766
75. Steib K, Schäffner I, Jagasia R, et al (2014) Mitochondria modify exercise-induced development of stem cell-derived neurons in the adult brain. *J Neurosci* 34:6624–6633. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4972-13.2014>
76. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al (2010) Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 7:3017–3022. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
77. Jin K, Zhu Y, Sun Y, et al (2002) Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:11946–11950. <https://doi.org/10.1073/pnas.182296499>
78. Zhao C, Deng W, Gage FH (2008) Mechanisms and Functional Implications of Adult Neurogenesis. *Cell* 132:645–660. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.033>
79. Shihabuddin LS, Horner PJ, Ray J, Gage FH (2000) Adult spinal cord stem cells generate neurons after transplantation in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 20:8727–8735

80. Riquelme PA, Drapeau E, Doetsch F (2008) Brain micro-ecologies: Neural stem cell niches in the adult mammalian brain. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 363:123–137. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.2016>
81. Panatier A, Arizono M, Valentin Nägerl U (2014) Dissecting tripartite synapses with STED microscopy. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 369:. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0597>
82. Freeman MR (2010) Specification and morphogenesis of astrocytes. 330:774–778. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.5b00266>. Quantitative
83. Song HJ, Stevens CF, Gage FH (2002) Neural stem cells from adult hippocampus develop essential properties of functional CNS neurons. *Nat Neurosci* 5:438–445. <https://doi.org/10.1038/nn844>
84. Ming G, Song H (2005) Adult Neurogenesis in the Mammalian Central Nervous System. *Annu Rev Neurosci* 28:223–250. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.051804.101459>
85. Saur L, Baptista PPA, De Senna PN, et al (2014) Physical exercise increases GFAP expression and induces morphological changes in hippocampal astrocytes. *Brain Struct Funct* 219:293–302. <https://doi.org/10.1007/s00429-012-0500-8>
86. Allen A, Messier C (2013) Plastic changes in the astrocyte GLUT1 glucose transporter and beta-tubulin microtubule protein following voluntary exercise in mice. *Behav Brain Res* 240:95–102. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.11.025>
87. Farkas E, Luiten PGM (2001) Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease
88. Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH (2000) Vascular Niche for Adult Hippocampal. *J Comp Neurol* 494:479–494
89. Cao L, Jiao X, Zuzga DS, et al (2004) VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nat Genet* 36:827–835. <https://doi.org/10.1038/ng1395>
90. Fabel K, Fabel K, Tam B, et al (2003) VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci* 18:2803. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.03041.x>
91. Bergami M, Masserdotti G, Temprana SG, et al (2015) A Critical Period for Experience-Dependent Remodeling of Adult-Born Neuron Connectivity. *Neuron* 85:710–717. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.01.001>
92. Jagasia R, Steib K, Englberger E, et al (2009) GABA-cAMP response element-binding protein signaling regulates maturation and survival of newly generated neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci* 29:7966–7977. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1054-09.2009>
93. Chen MJ, Russo-Neustadt AA (2009) Running exercise-induced up-regulation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor is CREB-dependent. *Hippocampus* 19:962–972. <https://doi.org/10.1002/hipo.20579>
94. Kondo M, Nakamura Y, Ishida Y, Shimada S (2014) The 5-HT₃ receptor is essential for exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects. *Mol Psychiatry* 20:1428–1437. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.153>
95. Farmer J, Zhao X, Van Praag H, et al (2004) Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male sprague-dawley rats in vivo. *Neuroscience* 124:71–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.09.029>
96. Chaldakov GN (2011) The metabotropic NGF and BDNF: An emerging concept. *Arch Ital Biol* 149:257–263
97. Huang EJ, Reichardt LF (2001) Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function. *Annu Rev Neurosci* 24:677–736. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>
98. Marosi K, Mattson MP (2014) BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab* 25:89–98. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.10.006>
99. Salehi A, Delcroix JD, Mobley WC (2003) Traffic at the intersection of neurotrophic factor signaling and neurodegeneration. *Trends Neurosci* 26:73–80. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(02\)00038-3](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(02)00038-3)
100. Boehme F, Gil-Mohapel J, Cox A, et al (2011) Voluntary exercise induces adult hippocampal neurogenesis and BDNF expression in a rodent model of fetal alcohol spectrum disorders. *Eur J Neurosci* 33:1799–1811. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07676.x>
101. Pan W, Banks WA, Fasold MB, et al (1998) Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 37:1553–1561. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(98\)00141-5](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(98)00141-5)
102. Fujimura H, Altar CA, Chen R, et al (2002) Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost* 87:728–734
103. Matthews VB, Åström MB, Chan MHS, et al (2009) Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia* 52:1409–1418. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1364-1>
104. Mousavi K, Jasmin BJ (2006) BDNF is expressed in skeletal muscle satellite cells and inhibits myogenic differentiation. *J Neurosci* 26:5739–5749. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5398-05.2006>
105. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, et al (2009) Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol* 94:1062–1069. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.048512>

106. Krogh J, Rostrup E, Thomsen C, et al (2014) The effect of exercise on hippocampal volume and neurotrophins in patients with major depression-A randomized clinical trial. *J Affect Disord* 165:24–30. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.041>
107. Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, et al (2010) Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 298:372–377. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00525.2009>
108. Huang T, Larsen KT, Ried-Larsen M, et al (2014) The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scand J Med Sci Sport* 24:1–10. <https://doi.org/10.1111/sms.12069>
109. Pedersen BK (2013) Muscle as a secretory organ. *Compr Physiol* 3:1337–1362. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120033>
110. Pedersen BK, Febbraio MA (2012) Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 8:457–465. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49>
111. Schnyder S, Handschin C (2015) Europe PMC Funders Group Skeletal muscle as an endocrine organ : PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone* 80:115–125. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.008>.Skeletal
112. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, et al (2013) Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab* 18:649–659. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.008>.Exercise
113. Xia DY, Huang X, Bi CF, et al (2017) PGC-1 α or FNDC5 is involved in modulating the effects of A β 1-42 oligomers on suppressing the expression of BDNF, a beneficial factor for inhibiting neuronal apoptosis, A β deposition and cognitive decline of APP/PS1 Tg mice. *Front Aging Neurosci* 9:1–10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00065>
114. Pedersen BK (2019) Physical activity and muscle–brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol* 15:383–392. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0174-x>
115. Moon HY, Becke A, Berron D, et al (2016) Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. *Cell Metab* 24:332–340. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.025>
116. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al (2012) A PGC1 α -dependent myokine that drives browning of white fat and thermogenesis. *Nature* 481:463–468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>.A
117. Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T, et al (2013) The structure of Irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: Implications for receptor activation. *J Biol Chem* 288:33738–33744. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.516641>
118. Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, et al (2014) The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *Am J Physiol Metab* 306:E512–E518. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00308.2013>
119. Lourenco M V., Frozza RL, de Freitas GB, et al (2019) Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer’s models. *Nat Med* Accepted:Nov 2. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0275-4>
120. Moon H, Dincer F, Mantzoros C (2013) Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. *62:1131–1136*. <https://doi.org/10.1186/s40945-017-0033-9>.Using
121. Hassanzadeh S, Jameie SB, Mehdizadeh M, et al (2018) FNDC5 expression in Purkinje neurons of adult male rats with acute spinal cord injury following treatment with methylprednisolone. *Neuropeptides* 70:16–25. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2018.05.002>
122. Belviranlı M, Okudan N (2018) Exercise Training Protects Against Aging-Induced Cognitive Dysfunction via Activation of the Hippocampal PGC-1 α / FNDC5 / BDNF Pathway. *NeuroMolecular Med* 0:0. <https://doi.org/10.1007/s12017-018-8500-3>
123. Mohammadi S, Oryan S, Komaki A, et al (2020) Effects of intra-dentate gyrus microinjection of myokine irisin on long-term potentiation in male rats. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 77:881–887.

Lista de acrónimos

BDNF: Factor neurotrófico derivado del encéfalo
BrdU: 5-bromo-2'-deoxiuridina
CA3: Cornu Ammonis 3
CREB: Proteína de unión al elemento de respuesta AMPc
GABA: Ácido gama-butírico
GD: Giro dentado
FNDC5: Fibronectina tipo III con 5 dominios
IGF1: Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I
LTP: Potencial de larga duración
NMDA: N-metil-D-aspartato
SNC: Sistema nervioso central
TrkB: Receptor tropomiosina cinasa B
VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular
ZSG: Zona subgranular
ZSV: Zona subventricular

Bacterias, Endotoxinas y Neuroinflamación Crónica: ¿Una Etiopatogenia Para las Enfermedad de Alzheimer?

Bacteria, Endotoxins And Chronic Neuroinflammation: An Etiopathogenesis For Alzheimer's Disease?

David A. Pérez-Martínez,¹ Ana I. Puente-Muñoz²

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa uno de los principales problemas sanitarios de los países avanzados. Actualmente no disponemos de una terapia efectiva de la enfermedad y su causa sigue siendo desconocida. Durante varias décadas la investigación se ha centrado en la amiloidogénesis como causa primordial de la enfermedad. Sin embargo, hasta el momento no se han obtenido resultados claramente satisfactorios en esa línea de investigación. En los últimos años ha ido apareciendo una creciente evidencia sobre el papel de la neuroinflamación en la EA y otras enfermedades neurodegenerativas. El papel del β -Amiloide como elemento de la respuesta inmune innata le coloca en una nueva posición en la fisiopatología de la enfermedad. Las alteraciones de la microbiota intestinal y bucal podrían tener un papel en la generación de neuroinflamación, bien directamente por patógenos o bien por endotoxinas bacterianas. Las endotoxinas son liposacáridos de bacterias gram-negativas que provocan una potente reacción inmune. Recientemente, se ha revelado el papel de las gingipaínas en la producción de neurotoxicidad y amiloidogénesis. Las gingipaínas son endotoxinas producidas por un patógeno asociado a la periodontitis crónica, la *Porphyromonas gingivalis*. Estas endotoxinas generan neurotoxicidad directa y se podría revertir su efecto con diversas moléculas que están actualmente en desarrollo.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, Patogenia, Neuroinflamación, Microbiota, Periodontitis, Endotoxinas, Liposacáridos, *Porphyromonas gingivalis*, Gingipaína

Abstract

Alzheimer's disease represents one of the main health problems in advanced countries. Actually, we do not have an effective therapy for disease and its cause remains unknown. For several decades, research has focused on amyloidogenesis as the primary cause of disease. However, clearly satisfactory results have not been obtained in this line of research. In recent years there has been growing evidence about the role of neuroinflammation in AD and other neurodegenerative diseases. The role of β -Amyloid as an element of the innate immune response places it in a new position in the pathophysiology of the disease. Alterations of intestinal and oral microbiota could have a role in the generation of neuroinflammatory changes, either directly by pathogens or by bacterial endotoxins. Endotoxins are polysaccharides of gram-negative bacteria that produce a potent immune reaction. Recently, there is evidence that gingipains have a role in production of neurotoxicity and amyloidogenesis. Gingipains are endotoxins produced by a pathogen associated with chronic periodontitis, *Porphyromonas gingivalis*. Gingipains generate direct neurotoxicity and its effect could be reversed with various molecules that are currently under development.

Keywords: Alzheimer's Disease, Pathogenesis, Neuroinflammation, Microbiota, Periodontitis, Endotoxins, Liposaccharides, *Porphyromonas gingivalis*, Gingipain

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

Introducción

Las enfermedades que producen demencia son un problema global de salud pública. Se ha estimado que el coste global de la atención a los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) supone más de 500 billones de dólares

en estos momentos.¹ Este coste irá aumentando paulatinamente a lo largo de las próximas décadas, con una estimación cercana a los 2 trillones de dólares en el año 2050. La EA es la principal causa de demencia en el mundo y está caracterizada por un cuadro progresivo de alteración cog-

¹Servicio de Neurología. Hospital Universitario "12 de octubre". Madrid (España).

²Unidad de Neurofisiología Clínica. Hospital Central Cruz Roja. Madrid (España).

Correspondencia:

Dr. D.A. Pérez-Martínez

Servicio Neurología. Hospital U. "12 de octubre"

Avda/Cordoba s/n. MADRID (28041).

E-mail: daperezm@salud.madrid.org

nitiva y funcional que lleva a una incapacidad severa en pocos años.² Actualmente, no disponemos de terapias que modifiquen el curso natural de la enfermedad. Las terapias actualmente aprobadas, inhibidores de acetilcolinesterasa y memantina, tienen un efecto marginal sobre la historia natural de la enfermedad.^{3,4} Bajo este escenario, la investigación en esta patología y la búsqueda de nuevas terapias es una prioridad en todo el mundo.

Desde su descripción por Alois Alzheimer⁵ en 1907 dos características histológicas han servido de marcador de la enfermedad, las placas amiloides (PA) y los ovillos neurofibrilares (ON). Las PA están formadas por péptidos β -plegados derivados de una proteína transmembrana denominada proteína precursora de amiloide (APP en inglés). A estos péptidos se les conoce como β -Amiloide (β -A). Hay varias formas peptídicas, siendo las más abundantes las de 40 y 42 aminoácidos. Los ON se forman por la acumulación de una proteína asociada a los microtúbulos, la proteína Tau, fosforilada de forma anómala.⁶ Se conoce como hipótesis de la cascada amiloide a la acumulación paulatina y patológica de del péptido β -A en el espacio extracelular.⁷ Esta acumulación paulatina conformaría las PA extracelulares. Tras ello, y bajo inducción de las propias placas, o de las fibrillas de β -A, se producirían el depósito de ON. Como hemos mencionado previamente, los ON están compuestos por proteína Tau hiperfosforilada. La proteína Tau es un componente fundamental de los microtúbulos neuronales y del citoesqueleto. Esta alteración del citoesqueleto generaría una pérdida de función neuronal y

finalmente la muerte celular. Tradicionalmente, la cascada amiloide se ha apoyado en el descubrimiento de las mutaciones genéticas asociadas a la EA familiar. La mutación en el gen codificante de la APP y de las enzimas que participan en su metabolismo (codificadas en los genes presenilina 1 y 2) producen una EA de inicio precoz y con características fenotípicas e histológicas similares a la EA de inicio tardío.⁸ Sin embargo, en los últimos 10 años la hipótesis de la cascada amiloide ha sufrido una profunda crisis. Esto se ha debido, en gran medida, al repetido fracaso de diversas estrategias para mejorar la cognición de los pacientes mediante la reducción de la acumulación de amiloide cerebral.⁹

Papel Del Amiloide y su Semejanza Con Otros Péptidos Antimicrobianos

Sorprende la escasa información que disponemos sobre el papel fisiológico del amiloide y de sus productos derivados, especialmente del β -A, en comparación con otras proteínas como la Tau. El β -A es generado por el procesado catabólico de la APP, fundamentalmente bajo efecto de la alfa, beta y gamma-secretasas. La ruta metabólica que implica la beta y, posteriormente, gamma-secretasa son las causantes de la producción del β -A extracelular, especialmente en sus formas de 40 y 42 aminoácidos.¹⁰ Durante mucho tiempo se ha considerado que esta vía metabólica era, hasta cierto punto, patológica. Esta ruta permitía la acumulación extracelular de amiloide (Figura 1). Sin embargo, se estima que el β -A

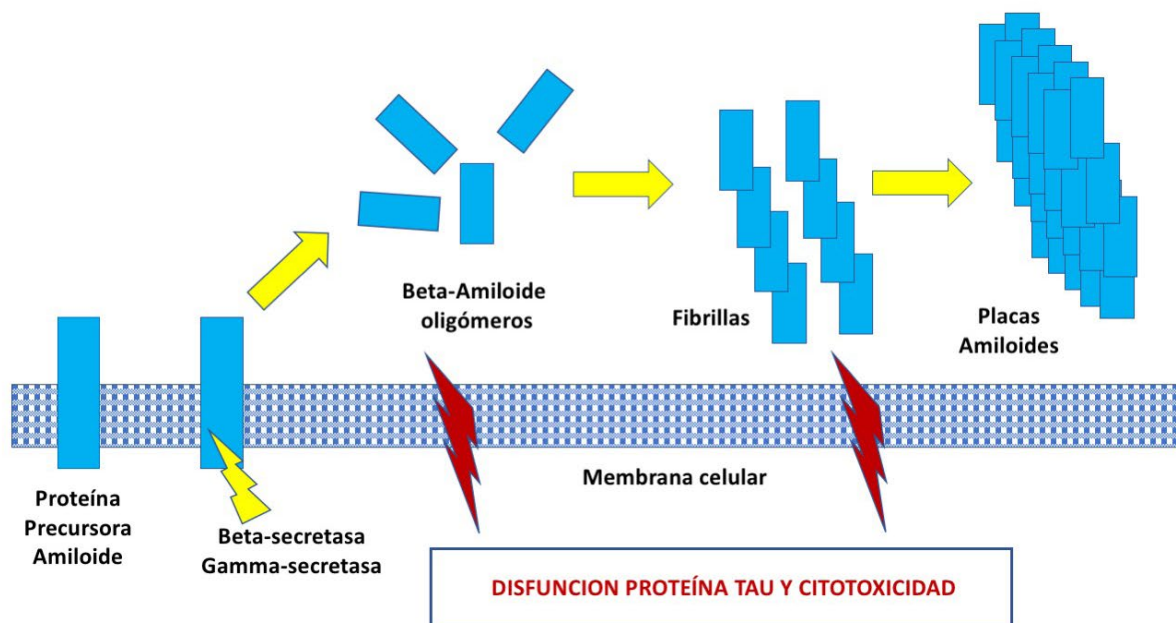


Figura 1. Hipótesis fisiopatológica propuesta para la acumulación del beta-amiloide extracelular conocida como "Cascada Amiloide". La proteína precursora de amiloide es catabolizada por dos secretas, la gamma y beta secretasa generando péptidos beta-plegados. Estos oligómeros iniciales forman fibrillas mediante su oligomerización y finalmente placas extracelulares conocidas como placas amiloides. Se postula que tanto las placas como, especialmente, los oligómeros pueden generar citotoxicidad y disfunción de la proteína Tau.

está preservado evolutivamente desde hace más de 400 millones de años, apareciendo ya en los primeros peces arcaicos. Por esta y otras razones, actualmente se piensa que esta proteína debe tener una función fisiológica clara. Y el papel que parece tener más evidencias para ejercer es el de proteína asociada a la inmunidad innata.¹¹

Hay diversos trabajos que establecen la actividad antimicrobiana del β -A, inhibiendo el crecimiento tanto de bacterias gram-negativas como gram-positivas, y cultivos de hongos como *Candida Albicans*.¹² Así mismo, también hay reportado un efecto inhibitor sobre la infectividad del virus de la gripe A¹³ y del virus herpes simple tipo 1.¹⁴ Este comportamiento es semejante a diversos péptidos antimicrobianos (PAM) involucrados en la inmunidad innata. Los PAMs son un elemento clave en la defensa inmunológica de las células eucariotas.¹⁵ Estos péptidos pueden tener diferente tamaño, las de mayor tamaño suelen ejercer su papel mediante un rol de enzimas líticas, proteínas de unión a nutrientes clave o se dirigen frente a macromoléculas microbianas específicas. Los PAMs menores de 100 aminoácidos actúan alterando la estructura o función de las membranas celulares microbianas. Se han encontrado cientos de péptidos antimicrobianos en epitelios, células fagocíticas y fluidos corporales de animales multicelulares, desde moluscos hasta humanos. Algunos PAMs se producen constitutivamente, otros son inducidos en respuesta a infección o inflamación. Los PAMs son capaces de inhibir el crecimiento y la infectividad de bacterias, micobacterias, hongos, protozoos, virus, e incluso en algunos

casos células cancerosas. En el ser humano, estos péptidos son generados mediante el proceso catabólico de precursores proteicos más grandes de forma semejante al catabolismo de la APP y la producción posterior de β -A.¹⁶ Otra de las cualidades fundamentales de la acción de los PAMs es su tendencia a la oligomerización y generación de fibrillas. Este proceso de generación de fibrillas juega un papel fundamental en la función aglutinante de microorganismos patógenos. De esta forma, las bacterias quedan atrapadas en dicha estructura y se aglutinan perdiendo su infectividad.¹⁷ Por otro lado, también se ha descrito el efecto tóxico directo sobre las membranas celulares microbianas por los oligómeros generados en todo el proceso.¹⁸ Finalmente, los PAMs también pueden actuar estimulando y atrayendo a las células del sistema inmunológico hasta el sitio de la infección (Figura 2). Todos estos mecanismos de acción evocan claramente el proceso de generación de β -A desde la APP, la formación inicial de oligómeros y su posterior proceso de fibrilación hasta llegar a formar PA. Evidencias sobre el efecto aglutinante del β -A y su papel inductor de radicales libres han sido descritas recientemente.¹⁹

Un hecho a destacar es el reconocimiento de otras amiloidosis sistémicas producidas por la disregulación de distintos PAMs en el ser humano. Hasta este momento se tiene evidencia de al menos tres amiloidopatías humanas generadas por PAMs.²⁰ Estos cuadros son la amiloidosis corneal producida por lactoferrina,²¹ la vesícula seminal senil amiloide producida por el péptido semenogelina,²² y la amiloidosis atrial aislada producida por el péptido atrial

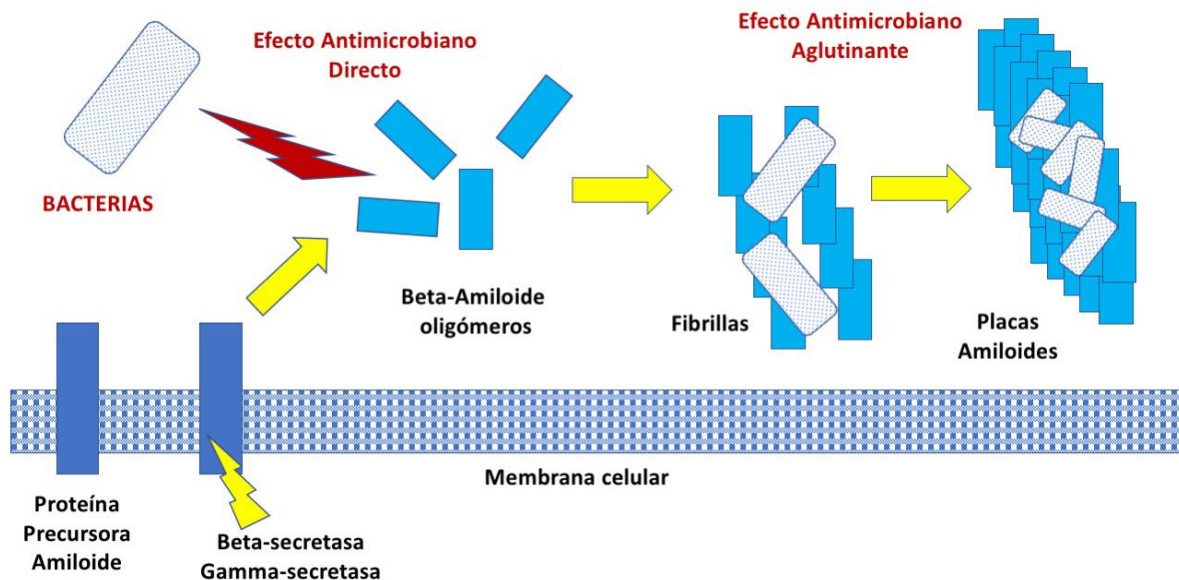


Figura 2. Hipótesis fisiopatológica propuesta al tomar el beta-amiloide como un péptido antimicrobiano. En este escenario el catabolismo de la proteína precursora de amiloide es completamente fisiológico y permite la producción de beta-amiloide en respuesta a un patógeno. Tanto los oligómeros de beta-amiloide como las placas de amiloide tendrían una función defensiva frente a bacterias o endotoxinas. En todo caso, este mecanismo inflamatorio crónico podría desencadenar neurocitotoxicidad a largo plazo, bien directamente o bien por fracaso de su acción defensiva con el consiguiente daño celular producido por patógenos y/o sus productos.

natriurético.²³ Los dos primeros son cuadros relativamente frecuentes y que tienen como característica habitual aparecer en sujetos añosos.

En definitiva, son crecientes las evidencias que apoyan un papel del β -A en la inmunidad innata actuando como PAM. El papel fisiológico de estos péptidos recuerda estrechamente la ruta de producción del β -A. Además, disponemos de evidencias directas sobre el efecto antimicrobiano directo y aglutinante del β -A frente a microorganismos diversos. Todo ello hace conferir a la APP y sus productos, como el β -A, un papel clave en las respuestas innatas inmunológicas del sistema nervioso central.

Papel de la Neuroinflamación en la Enfermedad De Alzheimer

Tradicionalmente se ha asumido que las evidencias encontradas sobre la neuroinflamación en la EA eran elementos asociados a los estadios más tardíos de la enfermedad y como consecuencia de un epifenómeno secundario a la neurodegeneración previa. Sin embargo, actualmente existe una creciente evidencia que relaciona dicha activación del sistema inmune como un elemento clave en la patogénesis de la enfermedad.^{24,25} Ya en estadios precoces de la enfermedad, como el deterioro cognitivo leve, se ha demostrado cambios inflamatorios sistémicos y en el líquido cefalorraquídeo que avalan dicha hipótesis.^{26,27} El hecho más relevante es la asociación entre la EA y diversas variantes genéticas heterocigotas de los genes codificantes de los receptores expresados en las células mieloides de tipo 2 (TREM 2).²⁸⁻³¹ TREM2 es un receptor del sistema inmunológico innato expresado en la superficie de distintas células mieloides, especialmente células dendríticas, osteoclastos y microglia. Previamente se habían descrito mutaciones homocigotas con pérdida de función asociadas a un cuadro infrecuente denominado enfermedad de Nasu-Hakola (Osteodisplasia lipomembranosa poliquística con leucoencefalopatía esclerosante). Este cuadro autosómico recesivo se caracteriza por una demencia progresiva de inicio precoz junto a quistes óseos.³²

De esta forma, los mecanismos inflamatorios propuestos en la neurodegeneración estarían liderados por una respuesta inmune innata con un papel preponderante de la microglia.²⁴ En esta respuesta innata, a diferencia de la adaptativa liderada por linfocitos, los mecanismos inflamatorios serían responsabilidad de la microglía y de los macrófagos perivasculares. La microglía presenta tanto in vivo como in vitro reactividad frente al β -A, especialmente en sus formas oligoméricas.³³ La generación de un círculo vicioso entre la acumulación del β -A y la activación crónica de la microglia se encuentran en muestras cerebrales de pacientes con EA.³⁴ De esta forma, el mantenimiento de los mecanismos inflamatorios a largo plazo podría desencadenar la muerte neuronal como elemento final fisiopatológico.

Microbiota, Bacterias y Enfermedad de Alzheimer

El papel de la microbiota intestinal y bucal tiene un creciente interés en el estudio de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas. A esta relación se le ha denominado eje microbiota-intestino-cerebro.³⁵ Aunque los microorganismos más comunes en el intestino son los lactobacillus y las bifidobacteria, existen miles de especies distintas en la microbiota intestinal de un individuo adulto sano. Este complejo y rico mosaico de microorganismos se ha asociado a distintos efectos sobre el sistema nervioso central. Los mecanismos patológicos involucrados son diversos. La producción de sustancias (monoaminas y aminoácidos) por las bacterias intestinales pueden pasar al sistema linfático y/o vascular afectando a la función del cerebral a distancia. Algunas de estas sustancias pueden comportarse como falsos neurotransmisores o neuromoduladores generando cambios conductuales.³⁶ Otra hipótesis es la relación entre el nervio vago y el intestino. Sus proyecciones terminan en todo el tubo digestivo y enlazan estas estructuras con el tronco cerebral, tálamo y corteza.³⁷ Finalmente, también cabe la posibilidad de un efecto directo de las bacterias o sus toxinas sobre el sistema nervioso central. Esta última posibilidad no se había planteado hasta épocas recientes por la presencia de la barrera hemato-encefálica y la posición de privilegio de las estructuras cerebrales a las infecciones.

La demostración de un efecto directo de las modificaciones de la microbiota en la fisiopatología de la EA está basado, sobre todo, en estudios sobre animales. Se ha demostrado una reducción relevante de la presencia de β -A en animales criados en ambientes asépticos; y estos animales vuelven a generar β -A cuando son expuestos a un ambiente con patógenos.³⁸ El uso de tratamientos antibióticos en modelos animales tiene efectos dispares. Así, el uso de ampicilina en ratas conduce a trastornos conductuales y alteración de la memoria espacial. En cambio, estos efectos son revertidos mediante la administración de probióticos como lactobacillus.³⁹ El uso de rifampicina en modelos murinos de EA reduce la acumulación de β -A y los niveles de citoquinas inflamatorias.⁴⁰ Un hallazgo similar se ha descrito con el uso de minociclina en igual modelo, comprobando además una mejoría cognitiva en la memoria espacial.^{41,42} Por otro lado, también se ha descrito una reducción de la fosforilación de la proteína Tau y de la activación de la microglía con el uso de rapamicina en modelos similares.⁴³ A pesar de estas evidencias, los resultados de los ensayos clínicos que emplearon antibióticos no han obtenido resultados satisfactorios. Así, tras un resultado inicial prometedor,⁴⁴ un ensayo aleatorizado con 406 pacientes con EA leve o moderada no demostró beneficio con el uso de rifampicina junto a doxiciclina para retrasar el deterioro cognitivo en este grupo de sujetos.⁴⁵

Endotoxinas y Enfermedad de Alzheimer

Las endotoxinas son un tipo de liposacárido que forma parte de la membrana externa de las bacterias gram-negativas.⁴⁶ Suele estar conformado por un lípido A y una cadena variable de glúcidos conocida como antígeno O. Las endotoxinas pueden ser segregadas al espacio extracelular por las bacterias gram-negativas y generar una potente reacción inmunológica tanto innata como adaptativa. Si los niveles de endotoxinas son muy elevados pueden conducir a la muerte del sujeto por un shock séptico. En el caso de persistencia de niveles reducidos pero mantenidos en el tiempo, se puede generar un estado crónico inflamatorio asociado a diversas enfermedades crónicas.⁴⁷

Disponemos de diversas evidencias en modelos animales sobre el efecto de las endotoxinas en el desarrollo de neuroinflamación crónica y fenómenos neurodegenerativos.⁴⁸ La administración mantenida de endotoxinas junto a β -A en corteza frontal y parietal de simios produce una aceleración del proceso amiloidogénico.⁴⁹ También hay descrito un efecto sobre la fosforilación y agregación de la proteína Tau tras la inyección intrahipocámpal de endotoxinas.⁵⁰ Las endotoxinas son transportadas en el flujo plasmático por la APOE, sugiriendo que la presencia de APOE4 podría hacer más sensible al sujeto a su efecto patogénico o a la eliminación de las mismas.^{51,52} Finalmente, se ha demostrado la presencia de endotoxinas en las PA en muestras de tejido cerebral de pacientes con EA.⁵³ Un estudio encontró niveles plasmáticos de endotoxinas hasta tres veces superiores entre los pacientes con EA frente a los controles sanos.⁵⁴

Periodontitis y Enfermedad de Alzheimer

Desde hace tiempo es conocida la relación epidemiológica entre la enfermedad periodontal crónica y la presencia de trastornos cognitivos en edades avanzadas.^{55,56} Se ha descrito una relación entre esta patología y la acumulación de β -A en cerebros de sujetos cognitivamente sanos, empleando como herramienta el PET con marcador para amiloide.⁵⁷ Además, un estudio observacional entre pacientes con EA con periodontitis crónica mostró un curso más deletéreo comparado con los pacientes que no presentaban periodontitis durante los 6 meses de observación.⁵⁸

Recientemente, la publicación del grupo de Dominy y cols⁵⁹ sobre el papel de la *Porphyromonas gingivalis* (PG) en la fisiopatología de la EA ha revolucionado este campo de estudio. La infección crónica bucal por PG es uno de los principales patógenos de la periodontitis crónica. Es conocida la bacteriemia transitoria por PG en ciertas circunstancias como el cepillado de dientes o la masticación, y especialmente durante la realización de procedimientos odontológicos.⁶⁰ Un estudio reciente, empleando sondas genómicas en la detección de bacterias en las placas arte-

rioscleróticas, documentó la presencia de genoma de PG en prácticamente todos los pacientes estudiados.⁶¹ La PG es una bacteria gram-negativa anaerobia que tiene como característica patogénica la secreción al espacio extracelular bacteriano de una proteasa de gran virulencia conocida como gingipaina. Las gingipainas son un conjunto de cistein-proteasas que tienen un papel crítico en la colonización e inhibición de las defensas del huésped. En el estudio referido previamente de Dominy y cols⁵⁹ se analizan en diversos experimentos el papel de la PG y de las gingipainas en el desarrollo de la fisiopatología de la EA. En un análisis de muestras de corteza temporal medial se demostró una diferencia significativa en la detección de gingipainas entre 29 sujetos con EA (96-91%) frente a 29 controles sanos (52-39%). La detección de genoma de PG fue del 100% en 3 muestras corticales de pacientes con EA frente al 83,3% en 6 muestras de controles sanos. También se realizó un análisis de detección de genoma de PG en el líquido cefalorraquídeo de 10 pacientes con EA demostrando positividad en 7/10; en el mismo grupo el análisis en saliva fue positivo en 10/10. En el mismo trabajo se analizaron diversos experimentos sobre el papel de las gingipainas en el metabolismo de la de β -A y de la proteína Tau. Así, se demostraba la presencia de gingipainas en los ON y un efecto in vitro de fragmentación de la proteína Tau que podría desencadenar su fosforilación y agregación. Respecto a la β -A, se demostraba el efecto antimicrobiano frente a la PG de dicho péptido, espacialmente de los péptidos de 42 aminoácidos. Todo este corpus de conocimiento se aplicó al desarrollo de inhibidores de la gingipaina como potenciales neuroprotectores. En el mismo trabajo, se muestran resultados de una pequeña molécula con efecto inhibidor irreversible de dichas proteasas. Estos inhibidores de gingipaina previenen la muerte celular in vitro y evitan los procesos neurodegenerativos en un modelo murino infectado por PG. En definitiva, los resultados publicados abren la posibilidad a una línea terapéutica innovadora y disruptiva en el campo de las enfermedades neurodegenerativas, especialmente en la EA. Actualmente hay en marcha un ensayo clínico fase 2/3 con una molécula inhibidora de la gingipaina, conocida como COR388, entre pacientes con EA.⁶²

¿Las Enfermedades Neurodegenerativas Tienen Un Origen Inflamatorio?

Las hipótesis previas sobre un origen causal de la EA debido a la acumulación paulatina y primaria del β -A parecen hoy en día superadas. Las evidencias actuales centran a la APP y sus productos catabólicos, especialmente el β -A, como un elemento de la respuesta inmune innata. La relación entre neuroinflamación y neurodegeneración son complejas y establecen un escenario de sinergias entre los distintos actores que participan en estos fenómenos.

El nuevo modelo teórico (Figura 3) establece como causa inicial la alteración de la microbiota a nivel intestinal o bucal, generando una entrada de microorganismos o de sus productos en el organismo.^{24,35,46} Las endotoxinas de las bacterias gram-negativas son liposacáridos con un potente efecto inmunógeno tanto para el sistema inmunológico innato como adaptativo. Estas endotoxinas tienen efecto amiloidogénico y generan disfunción de la proteína Tau en modelos animales.^{47,48} Uno de los hechos más controvertidos de la cascada amiloide ha sido la presentación del acúmulo de β -A desde décadas previas al inicio de los síntomas, así como su mala correlación con la sintomatología del paciente. La confirmación del papel del β -A como una proteína clave en la defensa innata inmunológica sería una evidencia sólida de la hipótesis inflamatoria de las enfermedades neurodegenerativas. En ese escenario, la amiloidogénesis estaría directamente relacionada con la defensa frente al efecto de las endotoxinas bacterianas o de las propias bacterias. Esta acumulación de β -A tendría un papel protector en las primeras fases de la enfermedad; sin embargo, finalmente la persistencia de los fenómenos inflamatorios podría generar neurotoxicidad. Este efecto deletéreo sobre las neuronas podría estar ligado a la toxicidad de los oligómeros del β -A, o bien a la toxicidad directa de las endotoxinas una vez superada la defensa innata inmunológica. Los recientes hallazgos del efecto directo de las gingipainas de la PG (una potente endotoxina bacteriana) sobre la proteína Tau, establece una conexión directa entre ambos fenómenos.⁵⁹

Conclusiones

La EA es la principal causa de demencia en todo el mundo y su causa es desconocida. Aunque las dos principales lesiones observables en los cerebros de los pacientes, las PA y los ON, fueron descritas hace más de 100 años, aún no se conoce su significado fisiopatológico en su tota-

lidad. En los últimos años, existen crecientes evidencias que apoyan un origen neuroinflamatorio para las enfermedades neurodegenerativas y la EA en particular. Este fenómeno inflamatorio estaría liderado por los mecanismos derivados de la inmunidad innata y restringido en gran parte a algunas regiones del sistema nervioso central. El papel del β -A como un sistema de defensa innata frente a distintos patógenos bacterianos es creciente y podría revelarse como un mediador inflamatorio no causal de la enfermedad. Finalmente, la demostración de un efecto directo de la PG en el desarrollo de neurotoxicidad mediada por uno de sus productos, las gingipainas, supone una línea de investigación muy esperanzadora en cuanto al desarrollo de un tratamiento modificador de la enfermedad. El tiempo será quien nos dé o nos quite la razón.

Bibliografía

1. Jia J, Wei C, Chen S, Li F, Tang Y, Qin W, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2018;14(4):483-91.
2. Jost BC, Grossberg GT. The natural history of Alzheimer's disease: a brain bank study. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43(11):1248-55.
3. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2015;10(4):e0123289.
4. Tan C-C, Yu J-T, Wang H-F, Tan M-S, Meng X-F, Wang C, et al. Efficacy and Safety of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 1 de enero de 2014;41(2):615-31.
5. Alzheimer, Alois. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Zschr Psychiat Berl.* 1907;64:146-8.

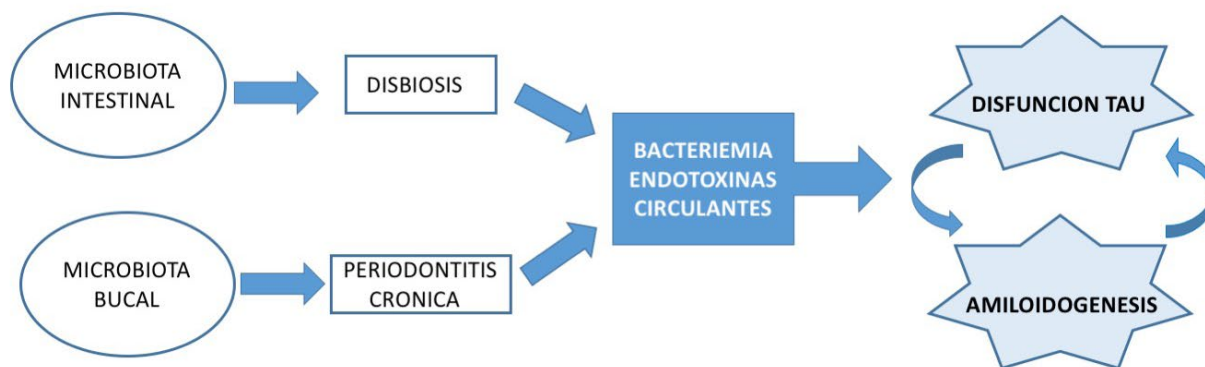


Figura 3. Hipótesis fisiopatológica neuroinflamatoria de la enfermedad de Alzheimer. La alteración del equilibrio en la microbiota intestinal o bucal generaría un paso al torrente sanguíneo y tejidos de bacterias locales. Hay evidencias que apoyan un efecto amiloidogénico de ciertas endotoxinas bacterianas de gram-negativas. Este efecto ha sido estudiado recientemente con las gingipainas, una endotoxina producida por una bacteria anaerobia asociada a la periodontitis crónica denominada *Porphyromonas gingivalis*. Las gingipainas parecen inducir la amiloidogénesis y bajo ciertas condiciones disfunción de la proteína Tau.⁵⁹

6. Caselli RJ, Beach TG, Knopman DS, Graff-Radford NR. Alzheimer Disease. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(6):978-94.
7. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science.* 2002;297(5580):353-6.
8. St George-Hyslop PH. Molecular genetics of Alzheimer disease. *Semin Neurol.* 1999;19(4):371-83.
9. Murphy MP. Amyloid-Beta Solubility in the Treatment of Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2018;378(4):391-2.
10. De Strooper B, Iwatsubo T, Wolfe MS. Presenilins and γ -secretase: structure, function, and role in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(1):a006304.
11. Moir RD, Lathe R, Tanzi RE. The antimicrobial protection hypothesis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(12):1602-14.
12. Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ, Tucker SM, Ingelsson M, Hyman B, et al. The Alzheimer's disease-associated amyloid beta-protein is an antimicrobial peptide. *PLoS One.* 2010;5(3):e9505.
13. White MR, Kandel R, Tripathi S, Condon D, Qi L, Taubenberger J, et al. Alzheimer's associated β -amyloid protein inhibits influenza A virus and modulates viral interactions with phagocytes. *PLoS One.* 2014;9(7):e101364.
14. Bourgade K, Le Page A, Bock C, Witkowski JM, Dupuis G, Frost EH, et al. Protective Effect of Amyloid- β Peptides Against Herpes Simplex Virus-1 Infection in a Neuronal Cell Culture Model. *J Alzheimers Dis.* 2016;50(4):1227-41.
15. Ganz T. The role of antimicrobial peptides in innate immunity. *Integr Comp Biol.* 2003;43(2):300-4.
16. Wiesner J, Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system. *Virulence.* 2010;1(5):440-64.
17. Torrent M, Pulido D, Nogués MV, Boix E. Exploring new biological functions of amyloids: bacteria cell agglutination mediated by host protein aggregation. *PLoS Pathog.* 2012;8(11):e1003005.
18. Sal-Man N, Oren Z, Shai Y. Preassembly of membrane-active peptides is an important factor in their selectivity toward target cells. *Biochemistry.* 2002;41(39):11921-30.
19. Spitzer P, Condic M, Herrmann M, Oberstein TJ, Scharin-Mehlmann M, Gilbert DF, et al. Amyloidogenic amyloid- β -peptide variants induce microbial agglutination and exert antimicrobial activity. *Sci Rep.* 2016;6:32228.
20. Kagan BL. Antimicrobial amyloids? *Biophys J.* 2011;100(7):1597-8.
21. Ando Y, Nakamura M, Kai H, Katsuragi S, Terazaki H, Nozawa T, et al. A novel localized amyloidosis associated with lactoferrin in the cornea. *Lab Invest J Tech Methods Pathol.* 2002;82(6):757-66.
22. Kee KH, Lee MJ, Shen SS, Suh JH, Lee O-J, Cho HY, et al. Amyloidosis of seminal vesicles and ejaculatory ducts: a histologic analysis of 21 cases among 447 prostatectomy specimens. *Ann Diagn Pathol.* 2008;12(4):235-8.
23. Steiner I, Hájková P. Patterns of isolated atrial amyloid: a study of 100 hearts on autopsy. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol.* 2006;15(5):287-90.
24. Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(6):358-72.
25. Zhang B, Gaiteri C, Bodea L-G, Wang Z, McElwee J, Podtelezchnikov AA, et al. Integrated systems approach identifies genetic nodes and networks in late-onset Alzheimer's disease. *Cell.* 2013;153(3):707-20.
26. Tarkowski E, Andreassen N, Tarkowski A, Blennow K. Intrathecal inflammation precedes development of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(9):1200-5.
27. Brosseron F, Krauthausen M, Kummer M, Heneka MT. Body fluid cytokine levels in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a comparative overview. *Mol Neurobiol.* 2014;50(2):534-44.
28. Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogava E, Majounie E, et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013;368(2):117-27.
29. Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, Jonsdottir I, Jonsson PV, Snaedal J, et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013;368(2):107-16.
30. Neumann H, Daly MJ. Variant TREM2 as risk factor for Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013;368(2):182-4.
31. Perez-Martinez DA, Sagrario MPM. Trem2 Variants and Risk of Alzheimer's Disease. *Brain Disord Ther [Internet].* [26 de mayo de 2014]; Disponible en: <https://www.omicsonline.org/open-access/trem-variants-and-risk-of-alzheimers-disease-2168-975X.1000127.php?aid=26408>
32. Sahebari M, Abbasi B, Akhondpour Manteghi A, Abdollahi N. Nasu-Hakola disease as suspected cause for bone disease and dementia. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2014;20(3):160-2.
33. Hong S, Ostaszewski BL, Yang T, O'Malley TT, Jin M, Yanagisawa K, et al. Soluble A β oligomers are rapidly sequestered from brain ISF in vivo and bind GM1 ganglioside on cellular membranes. *Neuron.* 2014;82(2):308-19.
34. Cai Z, Hussain MD, Yan L-J. Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci.* 2014;124(5):307-21.
35. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):108.

36. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(1):77-89.
37. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci.* 2018;12:49.
38. Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, Cheatham V, Mc Coy KD, Frisoni G, et al. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep.* 2017;7:41802.
39. Wang T, Hu X, Liang S, Li W, Wu X, Wang L, et al. *Lactobacillus fermentum* NS9 restores the antibiotic induced physiological and psychological abnormalities in rats. *Benef Microbes.* 2015;6(5):707-17.
40. Yulug B, Hanoglu L, Ozansoy M, Isik D, Kilic U, Kilic E, et al. Therapeutic role of rifampicin in Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;72(3):152-9.
41. Budni J, Garcez ML, de Medeiros J, Cassaro E, Bellettini-Santos T, Mina F, et al. The Anti-Inflammatory Role of Minocycline in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(12):1319-29.
42. Garcez ML, Mina F, Bellettini-Santos T, Carneiro FG, Luz AP, Schiavo GL, et al. Minocycline reduces inflammatory parameters in the brain structures and serum and reverses memory impairment caused by the administration of amyloid β (1-42) in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017;77:23-31.
43. Wang C, Yu J-T, Miao D, Wu Z-C, Tan M-S, Tan L. Targeting the mTOR signaling network for Alzheimer's disease therapy. *Mol Neurobiol.* 2014;49(1):120-35.
44. Loeb MB, Molloy DW, Smieja M, Standish T, Goldsmith CH, Mahony J, et al. A randomized, controlled trial of doxycycline and rifampin for patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(3):381-7.
45. Molloy DW, Standish TI, Zhou Q, Guyatt G, DARAD Study Group. A multicenter, blinded, randomized, factorial controlled trial of doxycycline and rifampin for treatment of Alzheimer's disease: the DARAD trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(5):463-70.
46. Brown GC. The endotoxin hypothesis of neurodegeneration. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):180.
47. Morris MC, Gilliam EA, Li L. Innate immune programming by endotoxin and its pathological consequences. *Front Immunol.* 2014;5:680.
48. Batista CRA, Gomes GF, Candelario-Jalil E, Fiebich BL, de Oliveira ACP. Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammation as a Bridge to Understand Neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9).
49. Philippens IH, Ormel PR, Baarends G, Johansson M, Remarque EJ, Doverskog M. Acceleration of Amyloidosis by Inflammation in the Amyloid-Beta Marmoset Monkey Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD.* 2017;55(1):101-13.
50. Lee DC, Rizer J, Selenica M-LB, Reid P, Kraft C, Johnson A, et al. LPS- induced inflammation exacerbates phospho-tau pathology in rTg4510 mice. *J Neuroinflammation.* 2010;7:56.
51. Van Oosten M, Rensen PC, Van Amersfoort ES, Van Eck M, Van Dam AM, Breve JJ, et al. Apolipoprotein E protects against bacterial lipopolysaccharide-induced lethality. A new therapeutic approach to treat gram-negative sepsis. *J Biol Chem.* 2001;276(12):8820-4.
52. Gale SC, Gao L, Mikacenic C, Coyle SM, Rafaels N, Murray Dudenkov T, et al. APOE4 is associated with enhanced in vivo innate immune responses in human subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(1):127-34.
53. Zhan X, Stamova B, Jin L-W, DeCarli C, Phinney B, Sharp FR. Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology. *Neurology.* 2016;87(22):2324-32.
54. Zhang R, Miller RG, Gascon R, Champion S, Katz J, Lancero M, et al. Circulating endotoxin and systemic immune activation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS). *J Neuroimmunol.* 2009;206(1-2):121-4.
55. Kaye EK, Valencia A, Baba N, Spiro A, Dietrich T, Garcia RI. Tooth loss and periodontal disease predict poor cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc.* abril de 2010;58(4):713-8.
56. Stein PS, Desrosiers M, Donegan SJ, Yepes JF, Kryscio RJ. Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun study. *J Am Dent Assoc.* 2007;138(10):1314-22; quiz 1381-2.
57. Kamer AR, Pirraglia E, Tsui W, Rusinek H, Vallabhajosula S, Mosconi L, et al. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging.* 2015;36(2):627-33.
58. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, et al. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151081.
59. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* 2019;5(1):eaau3333.
60. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol.* 2006;33(6):401-7.
61. Mougeot J-LC, Stevens CB, Paster BJ, Brennan MT, Lockhart PB, Mougeot FKB. *Porphyromonas gingivalis* is the most abundant species detected in coronary and femoral arteries. *J Oral Microbiol.* 2017;9(1):1281562.
62. Arastu-Kapur S, Nguyen M, Raha D, Ermini F, Haditsch U, Araujo J, et al. Treatment of *Porphyromonas gulae* infection and downstream pathology in the aged dog by lysine-gingipain inhibitor COR388. *Pharmacol Res Perspect.* 2020;8(1):e00562.

Parálisis Del III Par Craneal Con Disfunción Externa Completa y Preservación Pupilar Como Manifestación de Aneurisma. Reporte de Caso.

Third Nerve Palsy With Complete External Dysfunction And Pupillary Preservation, As A Manifestation Of Aneurysm. Case Report.

Claudio Antonio Aguirre-Castañeda,^{1,2} Juan Felipe Benítez-Mejía,² Jessica Morales-Cuellar,¹ Juan Sebastián Restrepo-López²

Resumen

La parálisis adquirida del nervio oculomotor en la población adulta puede deberse a múltiples etiologías, y con frecuencia las causas compresivas, como los aneurismas intracraneales, generan afectación pupilar.

Crecientes reportes han demostrado presentaciones clínicas atípicas de los aneurismas intracraneales y este informe expone el caso de un paciente sin disfunción interna o con preservación pupilar sumado a disfunción externa completa, es decir, parálisis de todos los músculos extraoculares inervados por el III par craneal, debido a un aneurisma intracraneal, lo cual no ha sido publicado en la literatura hasta el momento. Considerando la mortalidad que implica la ruptura aneurismática y los nuevos reportes de presentación clínica de aneurismas, es de gran importancia solicitar medios diagnósticos de forma rápida a todos los pacientes con parálisis del III par craneal, independiente de su expresión clínica.

Palabras clave: Aneurisma; Arteria Carótida Interna; Blefaroptosis; Enfermedades del Nervio Oculomotor; Oftalmoplejía; Trastornos de la pupila.

Abstract

Acquired paralysis of the oculomotor nerve in the adult population includes various etiologies and frequently those that produce compressive lesions, such as intracranial aneurysms, generate pupillary involvement.

Increasing reports have shown atypical clinical presentations in intracranial aneurysms and this report presents the case of a patient without internal dysfunction or with pupillary preservation in addition to complete external dysfunction, that is, paralysis of all extraocular muscles innervated by the third cranial nerve, due to an intracranial aneurysm, which has not been published in the literature so far. Considering the mortality that is implied by an aneurysmal rupture and the novel clinical presentations reported to date, it is of great importance to request diagnostic means quickly to all patients with third cranial nerve palsy, regardless of their clinical expression.

Keywords: Aneurysm; Internal Carotid Artery; Blepharoptosis; Oculomotor Nerve Diseases; Ophthalmoplegia; Pupil Disorders.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

Introducción

La parálisis adquirida del nervio oculomotor (III par craneal) es una patología cuya incidencia aumenta con los años y puede ser el resultado de lesiones en cualquier lugar a lo largo del recorrido del nervio.^{1,2} Dentro de sus causas se destacan los procesos isquémicos, trauma, compresión por aneurisma o neoplasia y posneurocirugía.¹

Tradicionalmente, la afección de este nervio se ha clasificado -según los hallazgos en la evaluación clínica con relación a la función pupilar (función interna)- en lesiones con función interna normal, es decir, con preservación de la función pupilar o en lesiones con función interna anormal, subdividida a su vez, en función anormal completa e incompleta, dependiendo de la reac-

¹Médico Especialista en Neurología Clínica, Servicio de Neurología, Clínica los Rosales, Pereira, Risaralda.

²Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira.

Correspondencia:

Claudio Antonio Aguirre-Castañeda

Dirección: Carrera 27 #10-02 Barrio Alamos, Pereira, Risaralda, Colombia,

Código postal: 660003, Fax: +57 6 3213206.

E-mail: caguirre@utp.edu.co

tividad pupilar a la luz.²⁻⁴ El compromiso de los músculos extraoculares (función externa) también se ha utilizado como una clasificación clínica relevante, entendiendo que cuando existe compromiso de todos los músculos extraoculares existe una disfunción externa de tipo completa y cuando este no es el caso, la disfunción es incompleta.²⁻⁴ Anatómicamente, cuando esta última ocurre, se denomina parálisis divisional del III par craneal, pudiendo afectar la rama inferior o superior del nervio.^{2,5}

En cuanto a patologías compresivas, se ha encontrado que estas comprometen la función pupilar hasta en un 95-97% de los pacientes.⁶ Si bien se han descrito casos de lesión aneurismática sin compromiso pupilar, la afectación de estos suele estar asociado a parálisis divisional de la rama superior del III par craneal por aneurismas del seno intracavernoso.^{1,2,5,7} La preservación pupilar aunado a una disfunción externa completa es, rara vez, un aneurisma^{2-4,8} y solo existe un reporte en la literatura.⁹ Este caso proporciona información acerca de una parálisis del III par craneal con una presentación clínica inusual según la evidencia actual, lo cual permite una evaluación paraclínica rápida con el fin de establecer un plan terapéutico adecuado.

Caso clínico

Hombre de 63 años de nacionalidad estadounidense, jubilado y residente en Colombia, con antecedentes personales de hipertensión arterial y dislipidemia, antecedentes familiares de fallecimiento de padre y hermana por ruptura de aneurisma intracraneal, quien consulta al servicio médico refiriendo súbitamente visión borrosa y diplopía mientras manejaba su auto; posteriormente, notó incapacidad para elevar el parpado del ojo derecho, sin otros síntomas adicionales. Por tales motivos, el paciente fue remitido al servicio de oftalmología, quienes al examinarlo encontraron ptosis palpebral derecha, ojo derecho (OD) con posición primaria en abducción y ojo izquierdo (OI) centrado (Figura 1), agudeza visual de 20/30 en OD y 20/20 OI, fondo de ojo sin alteraciones. Al evaluar los movimientos extraoculares se encontró motilidad sin alteraciones en el OI y movimientos oculares imposibilitados salvo la abducción en el OD, pupilas mióticas, reactivas e isocóricas (Figura 1) y presión intraocular de 17 mmHg en ambos ojos.



Figura 1. Paciente con ptosis palpebral derecha, el ojo derecho se encuentra ligeramente abducido en posición primaria, con incapacidad para realizar aducción del mismo.

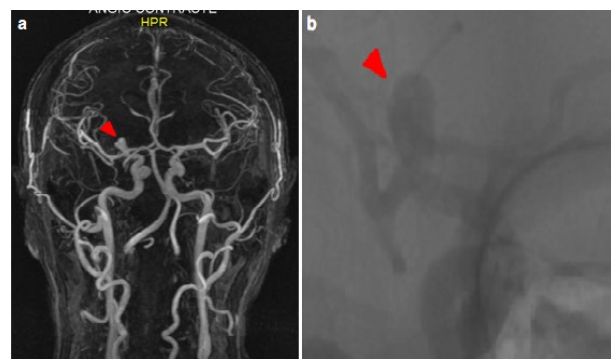


Figura 2. a) Angioresonancia contrastada indicando aneurisma de la ACI derecha (punta de flecha). b) Panangiografía de aneurisma en ACI derecha (punta de flecha).

Ante tales hallazgos se diagnosticó parálisis incompleta del III par craneal derecho, el paciente fue remitido al servicio de neurología para la búsqueda de patologías del sistema nervioso central (SNC). Se solicitó una tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo simple, que reportó una imagen hiperdensa, de morfología redondeada, con un diámetro transversal de 8,4 mm, proximal a la región ganglio-basal derecha y al territorio de la arteria cerebral media derecha, sugestiva de una dilatación aneurismática, por lo tanto, se solicitó una resonancia magnética (RM) cerebral y una angioresonancia cerebral con contraste para una mejor caracterización. Ambas reportaron una dilatación sacular en la bifurcación de la arteria carótida interna (ACI) derecha que midió 1 cm de diámetro mayor (Figura 2a). Para precisar las características del aneurisma, se realizó una panangiografía cerebral, con la cual se diagnosticó un aneurisma de la terminación de la ACI derecha sin ruptura, que midió 7,6 mm de fondo, 5,9 mm de ancho con cuello de 4 mm (Figura 2b); posteriormente, se realizó manejo endovascular con dos coils más implante de dos stents, evolución postoperatoria sin incidentes. Tras el establecimiento de ejercicios oculares se logra la recuperación total de funcionamiento ocular a las 8 semanas desde el inicio del cuadro clínico.

Discusión

La parálisis del III par craneal como manifestación de un aneurisma intracraneal tiene una incidencia del 6% en la población estadounidense! A pesar de que la presentación de los aneurismas en la ACI es frecuente, con una prevalencia del 30%¹⁰, los presentados en la bifurcación de la misma, como en este caso, son poco comunes, con prevalencias entre el 2,4 y 4%.¹¹

Tradicionalmente, la parálisis del III par craneal, se ha clasificado basado en la “regla de las pupilas”, entendiéndose que cuando la afectación se da por efectos compresivos, generalmente no se preserva la reactividad pupilar a la luz.⁶ Recientes reportes refieren que esto ocurre en un 64% de los pacientes¹ y su mecanismo

Tabla 1. Abordaje clásico de riesgo aneurismático según la parálisis del III par craneal 2-4.

	Tipo de disfunción							
	Con disfunción Interna						Sin disfunción interna	
	Pupila afectada completamente			Pupila afectada parcialmente			Pupila no afectada	
	Con disfunción externa completa	Con disfunción externa incompleta	Sin disfunción externa	Con disfunción externa completa	Con disfunción interna incompleta	Sin disfunción externa	Con disfunción externa completa	Con disfunción externa incompleta
Probabilidad de aneurisma	Alto	Alto	Mínimo	Intermedio	Intermedio	Mínimo	Mínimo	Intermedio
Abordaje*	Ordenar imágenes	Ordenar imágenes	No ordenar imágenes**	Ordenar imágenes	Ordenar imágenes	No ordenar imágenes**	No ordenar imágenes**	Ordenar imágenes

*El abordaje hace alusión a las imágenes encaminadas a buscar aneurisma intracraneal.

**En estos casos se recomienda observar el paciente y ordenar imágenes ante cambios desfavorables en el curso clínico.

fisiopatológico se debe a que las fibras pupilares motoras discurren periféricamente, lo cual explica porqué en los pacientes con eventos isquémicos se suele preservar la función pupilar, ya que en estos el compromiso de vasa nervorum compromete la porción interna del nervio.^{6,12} Si bien se han descrito casos en los cuales se puede preservar la reactividad pupilar, estos son raros, generalmente afectan el seno intracavernoso y suelen manifestar compromiso pupilar con el paso del tiempo;¹ en nuestro caso, se describe un paciente que presentó preservación de su función pupilar asociado a una parálisis de todos los músculos extraoculares que atañen al III par craneal, secundario a un aneurisma en la bifurcación de la ACI derecha y que no se modificó a través del tiempo, del que no se reportan casos en la literatura. Estos hallazgos son difíciles de explicar, por un lado, el compromiso exclusivo de la división superior del nervio oculomotor que no acarrea fibras pupilares,⁷ probablemente no sea la causa, ya que la parálisis de los músculos extraoculares fue completa.²⁻⁴ Por otro lado, es posible que se deba a una rápida intervención médica que impidió el compromiso pupilar ulterior, ya que, como se mencionó anteriormente, la afectación pupilar puede aparecer a través del tiempo.¹

Es común que los pacientes con parálisis del III par craneal debuten con diplopía y ptosis palpebral² como en el caso en cuestión, sin embargo, se describe que tan solo un tercio de estos refiere cefalea o dolor periocular como manifestación clínica, por lo cual un diagnóstico imagenológico es fundamental.⁶ Ante la sospecha de un aneurisma, se recomienda un TAC o RM contrastada inicial por poseer una sensibilidad entre el 95% al 98%, para luego ordenar una angiografía cerebral como estándar de oro, considerando siempre el riesgo/beneficio de dicho procedimiento ya que no está exento de complicaciones.² Como se propone en la Tabla 1, la decisión de ordenar medios diagnósticos pertinentes puede estar sujeto a los hallazgos

clínicos del paciente, no obstante, esto es controversial y algunos autores proponen ordenarlos a todos los pacientes con parálisis del III par craneal.²⁻⁴ En nuestro paciente, si la decisión de ordenar pruebas diagnósticas se hubiese basado en la tabla 1, tenía indicación de un manejo conservador,²⁻⁴ con todas las consecuencias que esta decisión hubiese acarreado para el pronóstico del paciente.¹³

Es usual que a un paciente que no cumpla la “regla de las pupilas”, aunado a tener más de 50 años, con factores de riesgo como hipertensión o diabetes, se le sospeche un compromiso isquémico, lo cual puede retrasar los medios diagnósticos pertinentes y un manejo oportuno de la lesión aneurismática.^{6,12,14} Por ello, el paciente en cuestión suponía un reto diagnóstico inicial para el médico tratante. Sin embargo, sus antecedentes familiares permitieron sospechar una etiología aneurismática y el paciente pudo ser diagnosticado e intervenido rápidamente, con lo cual se logró un desenlace favorable.

Debido a la alta mortalidad que supone una ruptura de aneurisma a nivel intracraneal, incrementado hasta 7 veces en pacientes con antecedentes familiares,¹⁵ y teniendo en cuenta que la sospecha diagnóstica es fundamental para ordenar los medios imagenológicos pertinentes, es de gran importancia considerar que “la regla de las pupilas” no debería ser el único criterio para sospechar una etiología aneurismática.

Conclusiones

Este caso y los crecientes reportes de la literatura de aneurismas intracraneales con parálisis del III par craneal junto a preservación pupilar inicial,¹ son evidencia de que se deberían considerar escalas de riesgo diferentes a la mencionada en la tabla 1,²⁻⁴ que incluyan múltiples factores de riesgo y que permitan tener una sospecha diagnóstica más sólida. Por lo pronto, se podría considerar la implementación de guías de manejo que recomienden

practicar un TAC o incluso angioTAC a todo paciente con parálisis del III par craneal, independiente de su presentación clínica, como medio diagnóstico inicial en los servicios de urgencias.

Bibliografía

1. Fang C, Leavitt JA, Hodge DO, Holmes JM, Mohny BG, Chen JJ. Incidence and etiologies of acquired third nerve palsy using a population-based method. *JAMA ophthalmology*. 2017;135(1):23-8.
2. Lee AG, Brazis PW, Wilterdink JL. Third cranial nerve (oculomotor nerve) palsy in adults. *UpToDate*, Basow, DS (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA. 2009.
3. Lee S-H, Lee S-S, Park K-Y, Han S-H. Isolated oculomotor nerve palsy: diagnostic approach using the degree of external and internal dysfunction. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2002;104(2):136-41.
4. Schultz KL, Lee AG. Diagnostic yield of the evaluation of isolated third nerve palsy in adults. *Canadian Journal of Ophthalmology/Journal Canadien d'Ophtalmologie*. 2007;42(1):110-5.
5. Kwon JY, Song HS, Kim JS. Superior divisional oculomotor paresis due to intracavernous internal carotid artery aneurysm. *Neurology*. 2009;72(21):1875-.
6. Amin MN, Vassallo J, Butler L, Catania JD. A man with headache and double vision. *BMJ: British Medical Journal (Online)*. 2015;351.
7. Gagliardi D, Faravelli I, Villa L, Pero G, Cinnante C, Brusa R, et al. Bilateral Cavernous Carotid Aneurysms: atypical presentation of a rare cause of mass effect. A case report and a review of the literature. *Frontiers in neurology*. 2018;9:619.
8. Fard MA, Montgomery E, Miller NR. Complete, pupil-sparing third nerve palsy in a patient with a malignant peripheral nerve sheath tumor. *Archives of Ophthalmology*. 2011;129(6):805-20.
9. Lustbader JM, Miller NR. Painless, pupil-sparing but otherwise complete oculomotor nerve paresis caused by basilar artery aneurysm. *Archives of Ophthalmology*. 1988;106(5):583-4.
10. Keedy A. An overview of intracranial aneurysms. *McGill Journal of Medicine: MJM*. 2006;9(2):141.
11. Morales-Valero S, Brinjikji W, Murad M, Wald J, Lanzino G. Endovascular treatment of internal carotid artery bifurcation aneurysms: a single-center experience and a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Neuroradiology*. 2014.
12. Lai G, Rodriguez MI, Scumpia AJ. Oculomotor Nerve Palsy Secondary to Cavernous Internal Carotid Aneurysm. *Clinical practice and cases in emergency medicine*. 2018;2(1).
13. Korja M, Kivisaari R, Rezai Jahromi B, Lehto H. Natural history of ruptured but untreated intracranial aneurysms. *Stroke*. 2017;48(4):1081-4.
14. Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology: Elsevier Health Sciences*; 2018.
15. Sauerbeck L, Hornung R, Woo D, Moomaw CJ, Anderson C, Connolly ES, et al. Mortality and causes of death in the Familial Intracranial Aneurysm study. *International Journal of Stroke*. 2013;8(8):696-700.

No se reportan conflictos de interés y declaramos que no ha existido ninguna fuente de financiación para la realización del presente protocolo.

Enfermedad de Parkinson y Respuesta Autonómica al Dolor: Estudio de un Caso

Parkinson's Disease And Autonomic Pain Response: A Case Study

José A. Camacho-Conde, PsyD, Ph.D.^{1,2} Victor M. Campos-Arillo, MD, Ph.D.²

Resumen

En este caso clínico de enfermedad de Parkinson analizaremos la implicación autonómica en respuesta al dolor, utilizando diversos parámetros neurofisiológicos. Tras el examen neurofisiológico de umbrales de dolor (hand grip), esta paciente, con 13 años de evolución de su enfermedad, presentaba una disminución periférica que hacía que la medición de la presión arterial no fuera muy estable. La actividad simpática y la sensibilidad nociceptiva estaban disminuidas, expresando la denervación miocárdica noradrenérgica postganglionar ya conocida en los pacientes parkinsonianos. Vale tener presente el compromiso del sistema nervioso autónomo en la enfermedad de Parkinson.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson. Sistema Nervioso Autónomo. Dolor. Actividad simpática. Examen neurofisiológico.

Abstract

A clinical case of PD is provided in which we analyze the autonomic involvement in response to pain, using various neurophysiological parameters. After the neurophysiological examination of pain thresholds (hand grip), this patient with 13 years history of Parkinson's disease, showed a peripheral decrease that made the measurement of blood pressure not very stable. Sympathetic activity and nociceptive sensitivity were diminished, expressing the postganglionic noradrenergic myocardial denervation as it is widely known in parkinsonian patients. It is important to have in mind the autonomic nervous system involvement in Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's disease. Autonomic Nervous System. Pain. Sympathetic activity. Neurophysiological examination.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

Introducción

El sistema nervioso autónomo (SNA) es una extensa red neuronal que juega un papel importante en el control de la homeostasis y de las funciones viscerales y que está afectada en la enfermedad de Parkinson (EP). Aunque la mayoría de las funciones reguladas por el SNA son inconscientes, las emociones y los estímulos somatosensoriales tienen profunda influencia sobre su actividad.

En las dos últimas décadas, la evaluación clínica del SNA se ha convertido en campo de investigación biomédica que posee amplias aplicaciones clínicas. Las pruebas de función autonómica (PFA) se han validado y estandarizado para su realización rutinaria en la práctica clínica siendo utilizadas por cardiólogos, gastroenterólogos, urólogos, neurólogos, especialistas en dolor y endocrinólogos con el objetivo específico de diagnosticar el “fallo autonómico” y definir su severidad y distribución orientando sobre la topografía lesional.

El dolor en la EP también puede ser objeto de este tipo de análisis y es la justificación de esta nota clínica.

Caso clínico

Mujer de 82 años, con EP desde 13 años antes. Sin consumo de salicilatos. Tratada desde su inicio con levodopa, en el momento de la valoración usaba Levodopa con entacapona (Stalevo®) (750mg./día) y Rotigotina (16 mg./día) con claras fluctuaciones. Se quejaba de dolor generalizado preferentemente en situación “Off” con una intensidad de 8/10 en la escala analógica visual (EVA). Sin embargo tras el examen neurofisiológico de umbrales de dolor (hand grip) existía una disminución periférica que hacía que la medición de la presión arterial no fuera muy estable. Se observó el aumento de PA sistólica, media y diastólica generado por la contracción isométrica con un cambio menor, no proporcionado de la FC.

¹Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias, Universidad de Málaga, España

²Área de Neurociencias Unidad de Trastornos del Movimiento, Hospital Internacional Vithas Xanit, Benalmádena, Málaga, España

Correspondencia:

Dr. José Antonio Camacho Conde

Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES), Universidad de Málaga, C/ Marqués de Beccaria, 3, E-29010 Málaga (España) Tel: +34 952137279

HRV Analysis Results

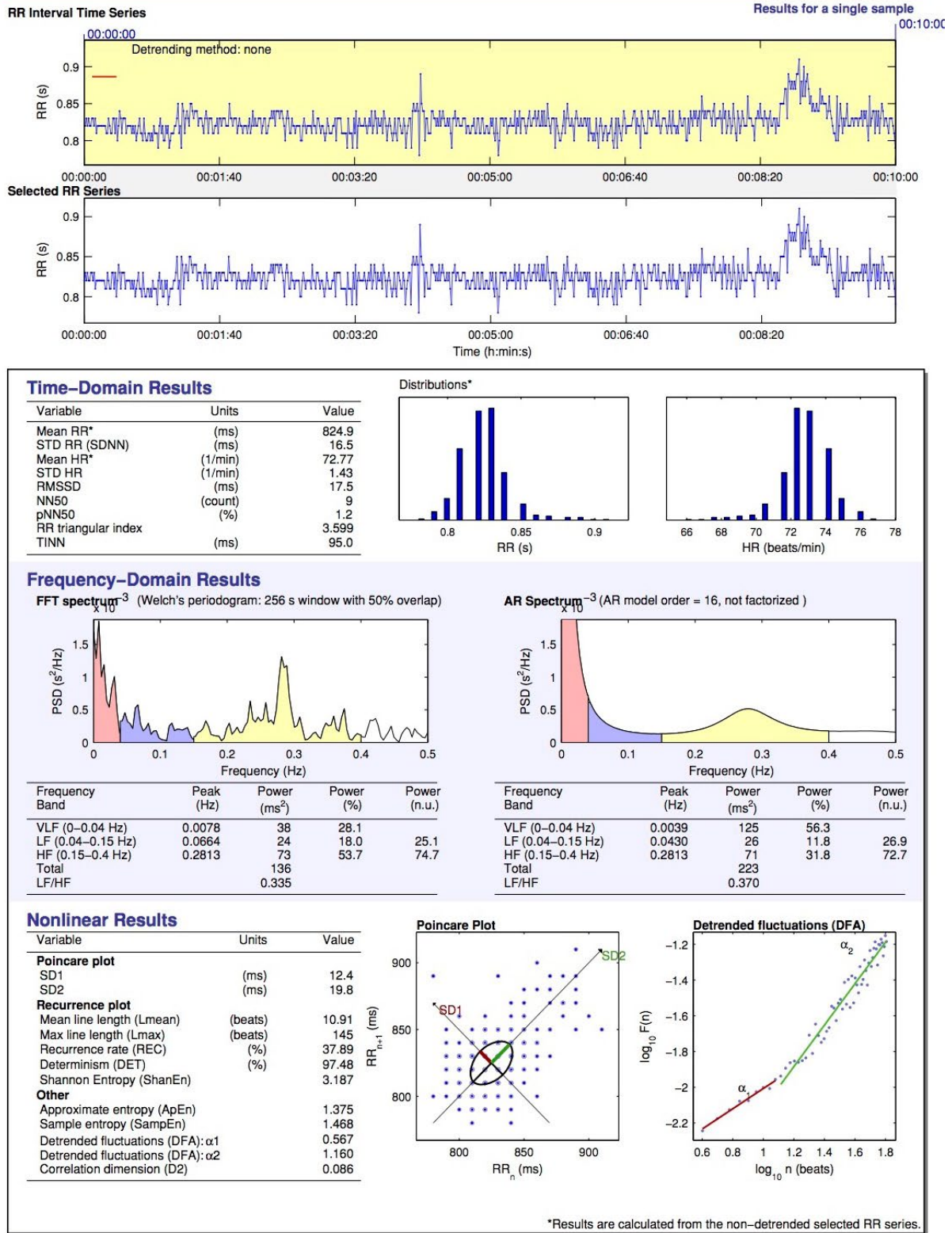


Figura 3. Kubios.

Discusión

Consideramos que el hecho de no tener respuesta al dolor se debe a la disminución simpática. Además, los resultados del estudio del SNA en esta paciente concuerdan con otros similares en los que se ha comprobado que la sensibilidad nociceptiva disminuye en la EP según parámetros estándares en la población normal.² Aunque no está definida la causa del dolor central en los pacientes con EP, se ha sugerido que las alteraciones del sistema dopaminérgico podrían conllevar también a alteraciones en el procesamiento de la información nociceptiva a nivel del tálamo,² o a circuitos neurales aberrantes que generarían un dolor tipo kindling, ya que existen evidencias de la participación de los ganglios basales en el control de aspectos discriminativos, cognitivos y afectivos de la nocicepción.^{3,4}

El registro de diversos parámetros evaluados en la EP (frecuencia cardíaca, fastfourier transform (FFT) y Autoregresión (AR), actividad simpática (LF) y actividad parasimpática (HF), entre otros) nos ha permitido disponer de la información en canales con los registros autonómicos respectivos. Consideramos que podría ser recomendable hacer esta valoración autonómica en pacientes seleccionados -como un test complementario en la EP- dado que podría conllevar la modificación del abordaje terapéutico.

Como protocolo, este test debería de ser acompañado una escala de dolor en la enfermedad de Parkinson que en la actualidad se encuentra disponible y ya ha sido validada.⁵

Referencias

1. Campos V, Jiménez-Hoyuela JM, Rebollo AC, Rius F. Gammagrafía miocárdica de inervación con 123 I-MIBG y enfermedad de Parkinson. Resultados preliminares. Rev Esp Med Nucl 2003; 22:229-37.
2. Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. Neurology 2004; 62:2171-5.
3. Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. Pain 1995; 60: 3-38.
4. Borsook, D., Upadhyay, J., Chudler, E. H., & Becerra, L. A key role of the basal ganglia in pain and analgesia-insights gained through human functional imaging. Mol Pain 2010; 6:27.
5. Chaudhuri K, Rizos A, Trenkwalder C, Rascol O, Pal S, Martino D, et al. King's Parkinson's disease pain scale, the first sea le far pain in PD: An international validation. Mov Disord 2015; 30:1623-31.

Conflicto de interés: No hay conflicto de intereses.

Trombo Flotante en Arteria Carótida: Reporte de un Caso

Carotid Free-Floating Thrombus: Case Report

Juan Marta-Enguita, MD; Roberto Muñoz, MD, PhD

Resumen

Un trombo flotante libre (TFL) en arteria carótida es una entidad rara que habitualmente se detecta durante el estudio etiológico del evento isquémico agudo. No existe claro consenso en cuanto al manejo más adecuado dada la falta de estudios aleatorizados.

Los autores presentan el caso de un varón de 83 años que presenta clínica ictal consistente en paresia de hemisfero derecho y disartria. Realizado AngioTC de troncos supraaórticos se aprecia trombo impactado con componente flotante sobre placa ateromatosa a nivel de Arteria carótida interna izquierda. En monitorización electrocardiográfica continua se detecta fibrilación auricular paroxística no conocida previamente. Se realiza resonancia magnética craneal con hallazgo de infartos múltiples a nivel de hemisfero izquierdo, sugestivos de etiología embólica. Dados los hallazgos se inicia perfusión de heparina sódica y se realiza seguimiento ecográfico del trombo en arteria carótida interna izquierda. Al alta, se aprecia disminución >50% con respecto al tamaño basal del trombo, con tratamiento anticoagulante oral (rivaroxaban 20mg/día). Control ecográfico a los dos meses con desaparición completa del trombo flotante.

La anticoagulación es en la actualidad la primera medida recomendada ante el hallazgo de un trombo flotante carotídeo, asociándose antiagregación simple en algunas series. El tratamiento quirúrgico por endarterectomía tiene un papel terapéutico de forma diferida cuando subyace una placa ulcerada o estenosis significativa. El tratamiento mediante trombectomía quirúrgica aparece reportado en muy pocos casos en la literatura. Las técnicas endovasculares, han ido progresivamente ocupando un papel importante en el tratamiento de estos pacientes, con frecuencia asociados a la utilización de dispositivos distales de protección para minimizar el riesgo de embolización distal.

Palabras clave: Trombo flotante. Fibrilación auricular. Heparina sódica. Arteria Carótida interna.

Summary

Carotid free-floating thrombus (FFT) is a rare cause of ischemic stroke, usually detected during etiologic vascular studies. There is no consensus regarding the management of carotid free-floating thrombi in those patients.

A 83-year-old male presented to the emergency department with right hemiparesis and dysarthria, consistent with finding of multiple left hemispheric brain infarcts on neuroimaging. Contrast CT showed a free-floating thrombus fixed to an atheroma plaque in left internal carotid artery (ICA). Holter monitorization registered a not previously noticed paroxystic atrial fibrillation. Due to findings, sodic heparinization was started and serial ecosonographic monitoring of the thrombus was performed. He was discharged home with a clot reduction >50% with oral anticoagulant therapy (rivaroxaban 20mg daily). At 2 months, ecographic control was realized without residual clot in left ICA.

Oral anticoagulation is currently the first therapeutic option that should be considered when a FFT is detected. In some reported case series, simple antiplatelet therapy was associated. Deferred surgical endarterectomy has a limited therapeutic gap in these patients when an ulcerated atheroma plaque or a significant stenosis carotid stenosis are detected. Surgical thrombectomy is reported only in few cases series. Endovascular therapies are steadily growing as an effective option when a FFT is detected, usually associated with distal protection devices to avoid distal embolization.

Keywords: Free-floating thrombus. Atrial fibrillation. Sodic heparinization. Internal carotid artery.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

Introducción

Un trombo flotante libre (TFL) en arteria carótida en una entidad rara que habitualmente se detecta durante el estudio etiológico de un ictus isquémico o un accidente isquémico transitorio (AIT). Se define TFL como aquel trombo de morfología elongada que se presenta adherido a la pared arterial con flujo circunferencial en su parte flotante, presentando movimiento en relación al ciclo cardiaco.¹ Estos movimientos cíclicos conllevan un stress sobre partes pediculadas del trombo pudiendo conlleva su fragmentación y embolización distal.

La incidencia de TFL carotideo recogida en la literatura es variable, siendo una entidad poco frecuente. En una revisión reciente, Fridman et al, recogen una frecuencia de TFL del 1.3% de los casos de ictus isquémico revisados, con un total de 525 casos de TFL carotideo en 58 series de casos.² Si se desglosa la incidencia en las diferentes series el intervalo es amplio y ha variado a lo largo del tiempo (0.4% antes del 2000 y 1.6% desde el año 2000).

Dentro de las principales series, Biller et al.³ describen una incidencia de TFL carotideo en un 0.4% (9/2250) de los pacientes con evento isquémico cerebral a los que se les realizó arteriografía en fase aguda. Vanacker et al.⁴ recogen un 1.7% (7/409) de TFL carotideo en pacientes sometidos a AngioTC en fase aguda de un evento isquémico cerebral. La incidencia de TFL carotideo en pacientes sin estenosis a nivel de ACI fue de 0.18% en el estudio de Vassileva et al.⁵

La ausencia de estudios clínicos controlados randomizados justifican la falta de consenso actual acerca de la incidencia real de esta entidad y del manejo más adecuado. En este artículo se realiza, a propósito de un caso, una revisión de la literatura publicada al respecto.

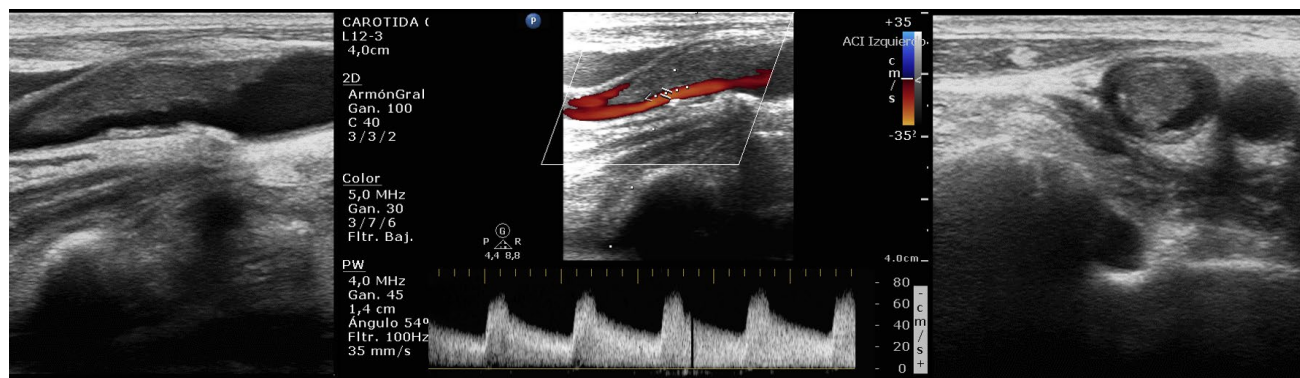
Caso Clínico

Varón de 83 años, no fumador e hipertenso conocido sin otros antecedentes reseñables. Ingresa tras presentar,

de instauración brusca dos horas antes, paresia a nivel de extremidad superior derecha (balance motor 4/5) con disartria asociada, y paresia facial central derecha leve con puntuación de la National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) de 3 puntos. Se realiza de forma urgente angioTAC de troncos supraaórticos que aprecia trombo impactado con componente flotante asociado a placa ateromatosa a nivel de arteria carótida interna (ACI) izquierda proximal sin apreciarse alteraciones en el flujo a nivel intracraneal. Se desestima inicialmente el tratamiento con rt-PA intravenoso por escasa repercusión clínica y riesgo de fragmentación del trombo. No se considera candidato a tratamiento endovascular en fase aguda por la ausencia de oclusión a nivel de arterias intracraneales y la escasa repercusión clínica, así como el riesgo de embolización distal con la manipulación endovascular.

En la siguiente hora, se realiza ecografía carotídea que aprecia placa ateromatosa regular, calcificada, hiperecogénica de bordes lisos de unos 2mm de diámetro mayor, que condiciona una estenosis <50% a nivel de bifurcación. Asocia imagen homogénea vermiforme con componente móvil que acompaña al latido cardiaco compatible con TFL impactado sobre placa ateromatosa no estenosante. Dado estos hallazgos se inicia heparina sódica en perfusión con control analítico seriado para mantener rangos terapéuticos.

En estudio de monitorización electrocardiográfica continua 24 horas se describen periodos de fibrilación auricular paroxística de hasta hora y media de duración. Se realiza ecocardiografía transtorácica reglada que aprecia hallazgos compatibles con cardiopatía hipertensiva e hipertensión pulmonar leve sin apreciarse dilatación significativa de aurícula izquierda ni imagen de trombo intracardiaco. En resonancia nuclear magnética craneal, en secuencia ponderada en difusión se aprecian hallazgos compatibles con infartos subagudos precoces en corteza fronto-temporal y parietal superior izquierdas, sugestivos de probable etiología embólica.



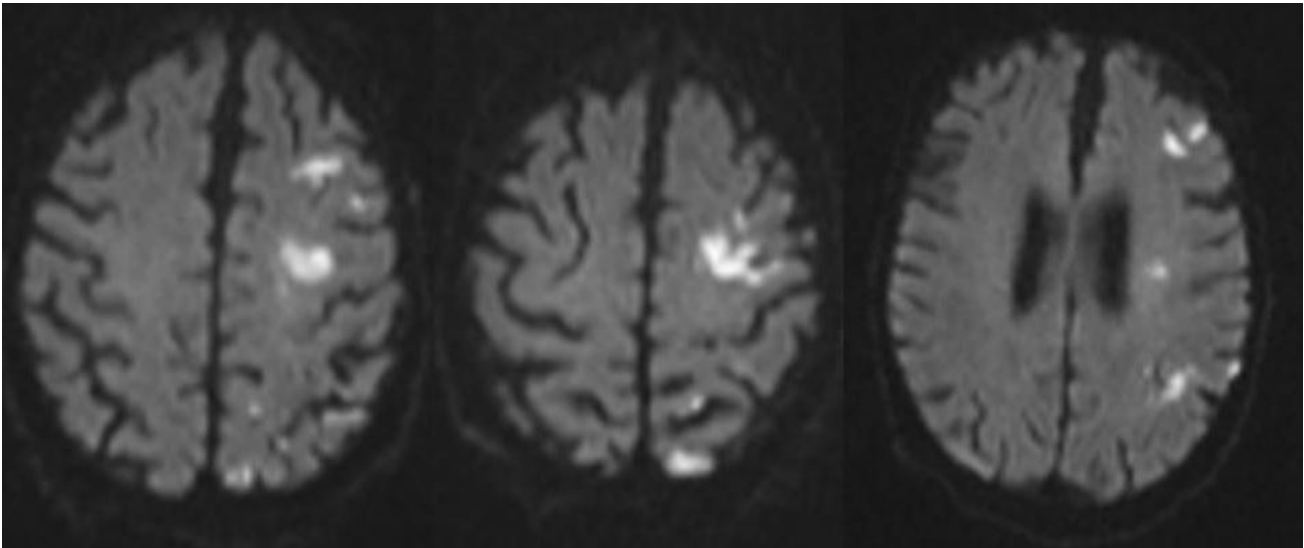


Figura 2. Imágenes de Resonancia magnética con mapas de difusión que muestran imágenes compatibles con infartos subagudos precoces hemisféricos izquierdos.

El paciente queda en observación en Unidad de Ictus manteniendo perfusión de heparina sódica IV. Se realizan controles ecográficos seriados que aprecian disminución progresiva del trombo, principalmente de su parte móvil, sin aparecer nueva clínica neurológica. Estudio analítico con adecuado control de factores de riesgo cardiovascular con Hemoglobina A1c 5.4%, y colesterol LDL de 38 mg/dL. Al alta, en tratamiento con anticoagulación oral con rivaroxaban 20 mg cada 24 horas con disminución del tamaño del trombo >50%. Control ecográfico a los dos meses que aprecia desaparición completa del trombo flotante, objetivándose la presencia de placas menores de 2 mm en origen de arteria carótida interna izquierda. No se indica tratamiento con estatinas al alta por cifras de colesterol LDL <70 mg/dL.

Discusión

El TFL como causa de un evento isquémico cerebral es raro, apreciándose sin embargo en la última década un incremento de los casos reportados. La importancia de esta entidad estriba en el riesgo de desarrollar un evento isquémico en los siguientes 30 días, habiéndose descrito frecuencias de ictus del 7.5%, de AIT de 2,9%, y de isquemia silente en neuroimagen del 1'5%; con una mortalidad asociada del 3.5%.²

El hallazgo de un TFL se presenta con mayor frecuencia en varones con una relación 2:1.¹ La ACI es la más frecuentemente afectada (75%), seguida de arteria carótida común y bifurcación carotídea. La enfermedad con la que se relaciona más frecuentemente es la arterioesclerosis,¹ siendo una complicación frecuente en caso de ulceración de una placa. Sin embargo, no se reporta en la literatura asociación entre el grado de estenosis a nivel de ACI y la incidencia de TFL.⁶ Otras condiciones pueden estar

detrás de la formación de un TFL carotideo (estados de hipercoagulabilidad, disección carotídea, displasia fibromuscular, vasculitis, trombocitosis) y deberán estudiarse al abordar a estos pacientes.

En el caso que se presenta, el paciente presenta una placa estable a nivel de ACI izquierda sin condicionar ésta una estenosis significativa ni existir datos analíticos sugestivos de un estado de hipercoagulabilidad asociado. Sin embargo, sí que se constató en nuestro paciente una fibrilación auricular (FA) no conocida previamente, manejándose la posibilidad de un origen cardioembólico de ese trombo. Se postula por tanto que el trombo con origen en cavidades cardíacas quedase impactado en la pared arterial a nivel de ACI izquierda sin encontrarse trombo a nivel intracardiaco en la ecocardiografía. Esta asociación entre una posible fuente embólica cardíaca y un TFL, aparece escasamente recogida en la literatura en series como la descrita por Vanacker et al⁴ con un caso (1/7) de TFL carotideo en paciente con FA sin tratamiento anticoagulante adecuado.

La frecuencia de detección de TFL en el estudio etiológico de un evento isquémico ha ido aumentando en las últimas décadas acorde con el desarrollo de las técnicas de neuroimagen vascular y la generalización de las mismas. Fridman et al, recogen las principales técnicas de imagen utilizadas para el diagnóstico: angiografía por sustracción digital en un 38.1% de los casos, ecografía duplex carotídea en un 29.5% y AngioTC en un 29.5%; con un uso cada vez más frecuente de la ecografía duplex carotídea y AngioTC en detrimento de los estudios angiográficos.²

En cuanto al tratamiento, no se han realizado estudios clínicos aleatorizados para evaluar la eficacia de los distintos tratamientos en el TFL. Esta falta de evidencia conlleva una falta de consenso en la adecuación del tratamiento médico (anticoagulación y/o antiagregación)

frente a las diferentes posibilidades de manejo quirúrgico (trombectomía mecánica endovascular, endarterectomía inicial o diferida). Dentro de las series más amplias, existen exiguas comparaciones como las realizadas por Bhatti et al.¹ que no muestran superioridad del tratamiento quirúrgico sobre el manejo con anticoagulación precoz. Igualmente en la revisión sistemática de Fridman et al.² no se apreciaron diferencias en el pronóstico entre el tratamiento anticoagulante versus tratamiento revascularizador, bien por intervencionismo endovascular o cirugía abierta, en un total de 525 pacientes. Sin embargo, existen sesgos inherentes al diseño de estos estudios que dificultan la extrapolación de los resultados.

La anticoagulación precoz es en la actualidad la primera medida recomendada a implementar ante el hallazgo de un TFL. Se describe sin embargo la anticoagulación como un factor predisponente a la embolización distal del trombo⁵ por una posible fragmentación del mismo. Este hecho no se ve refrendado sin embargo en el resto de la bibliografía, y sería un condicionante importante a valorar en estudios futuros. Dentro de los agentes utilizados, se encuentra en la literatura con mayor frecuencia el uso de heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina) y anticoagulantes anti-vitamina K. No existen sin embargo ninguna comparación entre estos agentes entre sí, ni con anticoagulantes orales de acción directa. No disponemos por tanto de evidencia acerca del tratamiento anticoagulante más adecuado. En nuestro caso se inició de forma precoz tratamiento con heparina no fraccionada en perfusión por permitir un manejo estrecho de los niveles de anticoagulación y la posibilidad de reversión del efecto con sulfato de protamina. Posteriormente se consideró paso a medicación anticoagulante oral, con la elección de un anticoagulante de acción directa (Rivaroxaban) por presentar el paciente riesgo elevado de sangrado mayor con puntuación en escala HAS-BLED de 3 puntos y hallazgo en neuroimagen de leucoaraiosis grado 3.

Algunos autores asociaron AAS u otros antiagregantes plaquetarios a la anticoagulación^{1,6,8} mientras que la antiagregación fue tratamiento único en algunos casos,¹ sin observarse claras diferencias en cuanto a recurrencia de eventos embólicos. Graham et al.⁹ describen un caso con administración con carga de 600mg de Clopidogrel que consiguió el cese de embolismos distales en paciente con imagen de ducha embólica y un nuevo evento isquémico al tercer día con estudio doppler que mostraba alta frecuencia de High Intensity Transient Signals (HITS) que cedieron a las 4 h de administración del antiagregante.

En cuanto a la aplicación de tratamiento fibrinolítico intravenoso en pacientes con evidencia de TFL carotídeo, Vanacker et al.⁴ recogen 7 pacientes con TFL entre una serie de 409 pacientes con fibrinólisis. De estos 7 pacientes, en 4 de ellos el trombo se había resuelto a las 24 horas de realizado el tratamiento fibrinolítico, en otro de ellos hubo una

recurrencia precoz, otro presentó un empeoramiento progresivo posterior que sugiere un posible evento hemorrágico asociado no confirmado, y otro de los trombos permaneció estable. Houdart et al.¹⁰ recogen una serie de tres casos con tratamiento trombolítico eficaz con abciximab sin recurrencias en 3 pacientes. En el caso presentado por Giragani et al.⁸ se realizó tratamiento fibrinolítico y posterior inicio de anticoagulación y antiagregación presentando sin embargo 3 nuevos eventos isquémicos transitorios en las primeras 36h, razón por la cual se decidió tratamiento endovascular urgente con dispositivo stent-retriever y filtro de protección distal. Ateniéndose a la literatura revisada, el tratamiento trombolítico en pacientes con TFL podría suponer un aumento del riesgo de fragmentación y embolismo distal (2/11 pacientes recogidos), como sugieren Vanacker et al.³ en sus conclusiones.

Los recientes avances en dispositivos y técnicas endovasculares lo colocan como una opción cada vez más importante en el tratamiento de pacientes con TFL carotídeo. Park et al.⁷ describen el rol de los stents autoexpandibles con asociación de protección distal en el tratamiento del TFL carotídeo como primera opción terapéutica. Por otra parte, en la literatura se recogen numerosos casos en los que la trombectomía endovascular se utiliza en caso de fracaso del tratamiento médico en la disolución del coágulo, o ante alto riesgo embólico. Por ejemplo, Houdart et al.¹⁰ describe el tratamiento urgente mediante trombectomía con dispositivo stent-retriever y filtro de protección distal en paciente con TFL inestable con tres nuevos episodios isquémicos transitorios por embolismo distal en las primeras 36 horas a pesar de tratamiento anticoagulante y antiagregación simple. Fitzpatrick et al.¹² recogen una serie de 3 casos de trombectomía endovascular con dispositivo stent-retriever, una de ellas diferida tras anticoagulación ineficaz en la reducción del trombo. En la actualidad, predominan en la literatura los casos tratados mediante dispositivos de aspiración, en asociación o no con dispositivos de protección distal.^{11,13,14}

En el tratamiento quirúrgico por endarterectomía, la mayoría de los casos publicados coinciden en su realización de forma diferida una vez estabilizado el trombo o desaparecido el mismo tras un periodo variable de tratamiento médico en el caso de que subyazca una estenosis moderada a severa a nivel carotídeo o una placa ulcerada.¹⁵ En las series más antiguas¹ se recoge una frecuencia de tratamiento quirúrgico más elevado (95 de 145 = 65%) con predilección por la endarterectomía carotídea (85 de 95), siendo realizada en la mayoría de los casos (71 de 85) de forma urgente (primeros 7 días) y en los 14 casos restantes de forma diferida tras tratamiento anticoagulante previo durante al menos una semana.

En el seguimiento de estos pacientes se ha constituido una herramienta fundamental el estudio sonológico mediante ecografía Doppler, dada su facilidad de acceso en nuestro entorno y la inocuidad del mismo. Sin

embargo, se han descrito embolismos distales en contexto de exploración ecográfica y presión de la sonda sobre la arteria afectada,¹ quedando por tanto no exento de determinados riesgos. Fridman et al, recogen la realización de ecografía carotídea de forma seriada como el método de monitorización elegido en el 49.1% de los casos descritos en la literatura, encontrándose en segundo lugar la realización de AngioTC de repetición en un 28.9% de los casos.² Se han descrito cambios en el trombo en el seguimiento de estos pacientes y se ha identificado la presencia de un ribete hiperecogénico como signo predictor de resolución inminente.¹⁶ El estudio sonológico aporta información de las características de la pared arterial subyacente especialmente si existen alteraciones como disección intimal, placa ateromatosa ulcerada o estenosis ateromatosa significativa.

Conclusión

Un trombo flotante libre en arteria carótida es una entidad rara que se encuentra con cierta frecuencia en el estudio vascular de un evento isquémico cerebral. En la actualidad no existe un consenso en cuanto al manejo más adecuado, aunque la anticoagulación se establece como la primera opción en la mayoría de los casos, sin haber demostrado la asociación de antiagregación simple ningún beneficio. Con el desarrollo de las técnicas endovasculares, aparecen en la literatura series de casos que recomiendan el tratamiento endovascular como primera opción o en caso de fracaso del tratamiento médico, como una opción eficaz y segura. La endarterectomía debe reservarse para aquellos casos donde subyazca una placa ateromatosa estenosante o ulcerada sin estar claro si conviene esperar a la desaparición del material trombótico. La baja calidad de la evidencia publicada hasta el momento dificulta establecer un consenso claro para el tratamiento del TFL y obliga a la realización de estudios prospectivos en los que se evalúen las diferentes opciones terapéuticas.

Referencias

1. Bhatti AF, Labropoulos N, Rubinas TL, Rodriguez H, Kalman PG, Schneck M, et al. Free-floating thrombus of the carotid artery: literature review and case reports. *J Vasc Surg* 2007; 45: 199–205.
2. Fridman S, Lownie SP, Mandzia J. Diagnosis and management of carotid free-floating thrombus: A systematic literature review. Vol. 14, *International Journal of Stroke*. SAGE Publications Inc.; 2019. p. 247–56.
3. Ferrero E, Ferri M, Viazzo A, Labate C, Pecchio A, Berardi G, et al. Free-floating thrombus in the internal carotid artery: diagnosis and treatment of 16 cases in a single center. *Ann Vasc Surg* 2011; 25: 805–812.
4. Vanacker P, Cordier M, Janbich J, Federau C, Michel P. Floating Arterial Thrombus Related Stroke Treated by Intravenous Thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2014; 38: 117–120

5. Vassileva E, Daskalov M, Stamenova P. Free-Floating Thrombus in Stroke Patients with Nonstenotic Internal Carotid Artery: An Ultrasonographic Study. *J Clin Ultrasound* 2015; 43: 34–38.
6. Roy M, Roy A.K, DeSanto J.R, and Abdelsalam M. Free Floating Thrombus in Carotid Artery in a patient with recurrent Strokes. *Case Rep Med* 2017; 2017: 4932567.
7. Park JW, Lee DH, Choi CG, Kim SJ, Suh DC. Various endovascular approaches to the management of free floating carotid thrombi: a technical report. *J Neurointerv Surg* 2012; 4: 336–8.
8. Giragani S, Balani A, Agrawal V. Stentriever thrombectomy with distal protection device for carotid free floating thrombus: a technical case report. *J Neuro Intervent Surg* 2017; 00: 1–5.
9. Graham B.R, Menon B.K. Clopidogrel Load Reduces Emboli in Carotid Artery Stenosis With Free-Floating Thrombus. *Can J Neurol Sci*. 2017; 00: 1-3.
10. Houdart E, Woimant F, Chapot R, Mounayer C, Soria C, Merland JJ. Thrombolysis of extracranial and intracranial arteries after IV abciximab. *Neurology* 2001; 56 :1582-1584.
11. Otawa M, Kinkori T, Watanabe K, Ando R, Tambara M, Arima T. [A case of carotid free-floating thrombus treated by carotid ultrasonography-guided endovascular approach]. *No Shinkei Geka* 2016;44:489–94.
12. Fitzpatrick N, Motyer R, Gibney B, Duffy S, Murphy S, O'Brien P et al. Expanding the role of stentriever endovascular thrombectomy: a case series of free-floating thrombus. *JNeuroIntervent Surg* 2018; 0: 1-4.
13. Yamaoka A, Miyata K, Iihoshi S, Mikuni N. Endovascular treatment of asymptomatic free-floating thrombus in the carotid artery bifurcation: A direct aspiration first-pass technique under double balloon protection. *BMJ Case Rep*. 2019 Aug 1;12(8).
14. Carr K, Tew D, Becerra L, Siddall K, Dubensky L, Serulle Y. Endovascular aspiration of a symptomatic free-floating common carotid artery thrombus. *Neuroradiology*. 2018 Oct 1;60(10):1103–7.
15. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec 1;50(12):344–418.
16. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, Michel P, Bogousslavsky J and Devuyst G. “Hyperechogenic rim” sign in internal carotid artery thrombus. *Arch Neurol* 2004; 61: 773–774.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés en la realización de este artículo científico.

Síndrome de Arteria Espinal Anterior: Reporte de Caso Clínico y Revisión de Literatura

Anterior Spinal Artery Syndrome: Clinical Case Report And Literature Review

Juan José Quintana Ayala MD, Luis Antonio Mazón López MD, Enrique Ricardo Seminario Vergara MD,
Mariela Belén Novillo Arévalo MD, Carolina Andrea Molina Collantes MD,
Martha Sofía Behr Salvador MD, Edison Paúl Pacheco Idrovo MD

Resumen

El infarto de la médula espinal no es común verlo durante la práctica clínica diaria pues es una condición mucho más infrecuente que un infarto cerebral. Sin embargo, no deja de ser importante, aunque a veces es un desafío, el reconocimiento y correcto manejo temprano de esta patología que puede tener un pronóstico catastrófico. El examen neurológico meticuloso es la clave para sospechar de esta enfermedad. La presentación clínica más frecuente es el síndrome de la arteria espinal anterior. Típicamente este síndrome está compuesto por pérdida de la función motora, pérdida de sensibilidad al dolor y temperatura, preservando relativamente la sensibilidad propioceptiva y vibratoria por debajo del nivel de la lesión. El estudio de imagen más importante es la resonancia magnética. El tratamiento va dirigido al soporte general del paciente, buscar la causa y prevención secundaria. Presentamos el caso de un paciente masculino 33 años de edad que debuta con debilidad y parestesias en miembros inferiores, limitación para la marcha, además de paraparesia 1/5 arrefléctica, nivel sensitivo en D5, reflejos abdominales abolidos e hipoestesia distal en calcetín. La resonancia magnética de columna dorso lumbar con gadolinio reveló hiperintensidad longitudinal en T2 medular espinal anterior en secuencias sagitales desde T1 a T8.

Palabras clave: Arteria espinal anterior, infarto médula espinal, sensibilidad propioceptiva

Abstract

Spinal cord infarction is not common to see during daily clinical practice, it is a much rarer condition than a cerebral infarction. However, it is still important, although sometimes it is a challenge, the recognition and correct early management of this pathology that can have a catastrophic prognosis. The meticulous neurological examination is the key to suspect this disease. The most frequent clinical presentation is the anterior spinal artery syndrome. Typically, this syndrome is composed of loss of motor function, pain and temperature sensitivity loss, relatively preserving the proprioceptive and vibratory sensitivity below the level of the lesion. The most important imaging study is magnetic resonance imaging. The treatment is aimed at the general support of the patient, looking for the cause and secondary prevention. We present the case of a 33-year-old male patient, admitted with weakness and paresthesias in the lower limbs, limitation for gait, in addition to 1/5 dysfunctional paraparesis, sensitive level in D5, abolished abdominal reflexes and distal socks type hypoesthesia. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine with gadolinium revealed longitudinal hyperintensity in anterior spinal medullary T2 in sagittal sequences from T1 to T8.

Keywords: Anterior spinal artery, spinal cord infarction, proprioceptive sensitivity

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

Introducción

El infarto de la médula espinal no ha sido estimado con exactitud, pero se aproxima que representa del 1 al 2% de los eventos neurovasculares no traumáticos.^{1,4} Entre las causas más frecuentes se encuentra la enfer-

medad aórtica. Otras etiologías incluyen aterosclerosis, enfermedad degenerativa espinal, embolismo fibrocartilaginoso, disección vertebral, hipotensión sistémica, embolismo cardiaco, coagulopatías, vasculitis, mielopatía del surfista y enfermedad por descompresión.^{2,3,5}

Hospital Clínica San Francisco
Guayaquil, Ecuador

Correspondencia:
Luis Antonio Mazón López, MD
Hospital Clínica San Francisco
Av. Alejandro Andrade 27-29 y Juan Rolando Coello (Kennedy Norte)
Telf: 2595400
Guayaquil- Ecuador
E-mail: drluismazon@gmail.com Phone +593 98 861 7965

Fue manejado con antiagregación plaquetaria y control de sus tensiones arteriales, con el objetivo de mantener un flujo sanguíneo cerebral y medular adecuado; además de controles de glicemia, prevención de trombosis venosa profunda y úlceras de estrés, con la fisioterapia correspondiente. Fue dado de alta con recuperación y mejoría parcial en un 40% de sus funciones anteriormente deterioradas.

Discusión

El infarto medular espinal es un trastorno isquémico de presentación poco frecuente que obedece generalmente a una obstrucción no traumática de alguna arteria extra vertebral. Su presentación constituye un verdadero desafío clínico para el abordaje diagnóstico y terapéutico. En su presentación clínica destaca la instauración súbita y progresiva de minutos a pocas horas de dolor dorsal y distintos grados de déficit motor en las extremidades inferiores según el nivel medular comprometido, y que van desde leves hasta una verdadera parálisis flácida, además de alteraciones de la sensibilidad.

En este reporte de caso constatamos las manifestaciones clínicas más llamativas en un paciente joven que presenta dolor en columna dorsal de presentación abrupta, que en poco tiempo progresa a déficit neurológico de las extremidades inferiores con paraparesia, hipoestesia y disfunción autonómica, sin presentar alteraciones del estado de alerta.

En el diagnóstico etiológico fueron descartadas otras causas que podrían dar síntomas similares como: traumática, tumoral, inmunológica, infecciosa y cardioembólica. El diagnóstico definitivo fue por resonancia magnética, considerado el mejor estudio según distintas publicaciones, ya que permite un mejor detalle del parénquima medular así como de estructuras adyacentes. En este caso, la RMN con gadolinio evidenció alteraciones compatibles con infarto medular espinal anterior desde T1 a T8.

Las opciones terapéuticas van a depender de la causa. No obstante, cuando el infarto medular está establecido, las medidas terapéuticas están encaminadas a medidas de soporte y prevención tromboembólica, de escaras e infecciones.

El pronóstico de este trastorno es generalmente malo, aunque dependerá de ciertos factores como la severidad del cuadro al inicio de su presentación, la causa que ocasiona la isquemia medular, el tiempo de instauración y de la recuperación o no del flujo sanguíneo medular.

En nuestro paciente fueron descartadas causas secundarias, por lo que se la califica idiopática, siendo esta la causa más común, al igual que la aterosclerosis, según la literatura disponible. El manejo con adecuadas medidas de soporte, profilaxis anti trombótica, anti agregación plaquetaria y terapia física, permitió una evolución favorable hasta el alta.

Conclusión

No obstante su poca frecuencia, el síndrome de arteria espinal anterior tiene una presentación clínica que podría confundir el diagnóstico con otros trastornos. Hay que tener un alto índice de sospecha clínica para poder guiar adecuadamente su diagnóstico y tratamiento. La RMN es el mejor estudio de imagen, ya que tiene alto potencial en la detección temprana del infarto medular.

Referencias

1. Zalewski NL, Rabinstein AA, Krecke KN, et al. Characteristics of Spontaneous Spinal Cord Infarction and Proposed Diagnostic Criteria. *JAMA Neurol* 2019; 76:56.
2. Baba H, Tomita K, Kawagishi T, Imura S. Anterior spinal artery syndrome. *Int Orthop* 1993; 17:353.
3. Mullen M, McGarvey M. (2018). Spinal cord infarction: Vascular anatomy and etiologies. 2019, diciembre 3, de UpToDate Recuperado de https://www.uptodate.com/contents/spinal-cord-infarction-vascular-anatomy-and-etologies?search=ANTERIOR%20SPINAL%20CORD%20SYNDROME&topicRef=1117&source=see_link
4. Mullen M, McGarvey M. (2019). Spinal cord infarction: Clinical presentation and diagnosis. 2019, diciembre 3, de UpToDate Recuperado de https://www.uptodate.com/contents/spinal-cord-infarction-clinical-presentation-and-diagnosis?search=ANTERIOR%20SPINAL%20CORD%20SYNDROME&topicRef=1125&source=see_link
5. Eisen A, FRCPC. (2019). Disorders affecting the spinal cord. 2019, diciembre 3, de UpToDate Recuperado de https://www.uptodate.com/contents/disorders-affecting-the-spinal-cord?search=ANTERIOR%20SPINAL%20CORD%20SYNDROME&topicRef=1117&source=see_link
6. Orme HT, Smith AG, Nagel MA, et al. VZV spinal cord infarction identified by diffusion-weighted MRI (DWI). *Neurology* 2007; 69:398.
7. Chung HY, Sun SF, Wang JL, et al. Non-traumatic anterior spinal cord infarction in a novice surfer: a case report. *J Neurol Sci* 2011; 302:118.
8. Cheng MY, Lyu RK, Chang YJ, et al. Spinal cord infarction in Chinese patients. Clinical features, risk factors, imaging and prognosis. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26:502.
9. Hsu CY, Cheng CY, Lee JD, et al. Clinical features and outcomes of spinal cord infarction following vertebral artery dissection: a systematic review of the literature. *Neurol Res* 2013; 35:676.

Encefalitis Límbica Autoinmune Asociada a Anticuerpos LGI1: Presentación de un Caso y Revisión de la Bibliografía

Autoimmune Limbic Encephalitis Associated With LGI1 Antibodies: Case Report And Review Of The Literature

María Pilar Navarro-Pérez, Elena Bellosta-Diago, Cristina Pérez-Lázaro, Sonia Santos-Lasaosa, José Ángel Mauri-Llerda

Resumen

Introducción. La encefalitis asociada a anticuerpos dirigidos contra la proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina (LGI1) es una entidad poco frecuente de inicio subagudo que se caracteriza clínicamente por la presencia de alteraciones cognitivas, alteraciones conductuales y crisis epilépticas. El pronóstico en la mayoría de los casos es favorable, aunque son frecuentes los déficits amnésicos residuales. **Caso clínico.** Mujer de 76 años que comenzó de manera súbita con una serie crisis tónico – clónicas generalizadas y posterior alteración del nivel de consciencia. Se inició tratamiento anticonvulsivante con discreta mejoría clínica. En la resonancia magnética realizada durante el ingreso se observó hiperintensidad en hipocampo izquierdo en secuencias T2 y T2-FLAIR. Ante la sospecha de encefalitis límbica autoinmune se inició tratamiento inmunomodulador con corticoesteroides e inmunoglobulinas con mejoría clínica. Posteriormente se detectaron anticuerpos anti-LGI1 en líquido cefalorraquídeo. **Conclusiones.** La encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos anti-LGI1 puede producir clínica neurológica variada y orden de instauración variable, incluso en ocasiones agudo. El tratamiento con inmunoterapia precoz es importante tanto para la mejoría clínica en la fase aguda como para el pronóstico a largo plazo.

Palabras clave: Encefalitis límbica, encefalitis autoinmune, anti LGI1

Abstract

Introduction: Leucine rich glioma inactivated protein 1 (LGI1) antibody encephalitis is a rare disease characterized by subacute memory impairment, behavioral disorders and epileptic seizures. Even most cases have a good outcome, residual cognitive deficits are common. **Case report.** A 76 years old woman who started with acute onset generalized tonic – clonic seizures and subsequent impaired level of consciousness. Antiepileptic treatment was started with slight clinical improvement. In magnetic resonance imaging performed during admission left hippocampal hyperintensity was seen in T2 and T2-FLAIR sequences. As autoimmune limbic encephalitis was suspected, immunomodulatory treatment with intravenous corticosteroids and immunoglobulins was started with clinical improvement. Afterwards, anti-LGI1 antibodies were positive in cerebrospinal fluid testing. **Conclusions.** Anti-LGI1 antibody related encephalitis can produce different neurological manifestations and diverse onset, even acute. Early immunomodulatory treatment is important to improve both clinical manifestations and long-term outcome.

Keywords: Limbic encephalitis, Autoimmune encephalitis, anti LGI1

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

Introducción

Las encefalitis autoinmunes son un grupo de enfermedades producidas por anticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos neuronales y que cursan con diversos síntomas neurológicos y psiquiátricos. Entre los antígenos de superficie neuronal más frecuentemente implicados se encuentra el complejo proteico del canal de potasio dependiente de voltaje (VGKC). Los dos antígenos prin-

cipales de este complejo, son la la proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina (leucine rich glioma inactivated protein 1 [LGI1]) y a la proteína similar 2 asociada a contactina (contactin-associated protein-like 2 [Caspr2])!

La encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos dirigidos contra LGI1 es una entidad neurológica de curso subagudo que se caracteriza por la presencia de alteraciones cognitivas y conductuales, trastornos del sueño y

crisis epilépticas¹. El diagnóstico se realiza en base a la clínica, siendo características la presencia de crisis distónicas faciobraquiales (FBDS) y se confirma con la presencia de anticuerpos anti LGI1 en suero y/o líquido cefalorraquídeo (LCR).^{2,3} La presencia de hiperintensidad temporal medial uni o bilateralmente en la resonancia magnética cerebral es frecuente.^{2,3,4} En la mayoría de los pacientes los síntomas responden al tratamiento inmunomodulador con corticoesteroides, inmunoglobulinas y plasmaféresis.^{2,3,4}

A continuación, describimos la evolución clínica de una paciente con una presentación inicial atípica de encefalitis autoinmune por anticuerpos anti LGI1 y realizamos una revisión de la literatura.

Caso Clínico

Mujer de 76 años con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina y atenolol. Es remitida a Urgencias por presentar un episodio de pérdida súbita de conciencia acompañada de rigidez y movimientos tónico-clónicos generalizados con traumatismo craneoencefálico secundario. Mientras es atendida en domicilio por el servicio de emergencias, presenta tres episodios más, sin recuperación del nivel de conciencia entre los mismos y se objetiva temperatura de 38,8 °C. Previamente al episodio, la paciente se encontraba totalmente asintomática. Únicamente, su marido refirió encontrarla discretamente confusa en las horas previas al episodio.

En la exploración, en el servicio de Urgencias, la paciente se encontraba estuporosa, Glasgow 10 (O4M5V1). Pupilas isocóricas y normorreactivas. Presentaba apertura ocular espontánea e intentaba localizar visualmente ante estimulación verbal, aunque impresionaba de heminegligencia y posible hemianopsia homónima derechas. No obedecía órdenes. Presentaba una hemiparesia derecha con un balance motor 1/5. La exploración de la sensibilidad no fue valorable. Reflejos osteotendinosos estaban presentes y eran simétricos en las cuatro extremidades. El reflejo cutáneo plantar era flexor izquierdo e indiferente derecho. En las pruebas complementarias realizadas en Urgencias destacaba una leucocitosis (21000 leucocitos/mm³) con neutrofilia (75,7%), pH 7,05, pO₂ 86 mmHg, pCO₂ 56 mm Hg, HCO₃ 14.8 mmol/L, Lactato basal 13.6 mmol/L. En la tomografía computarizada (TC) cerebral no se observaron alteraciones agudas significativas. Ante la presencia de fiebre y leucocitosis se realizó punción lumbar para descartar proceso infeccioso del sistema nervioso central. En el estudio urgente de LCR no se encontraron alteraciones significativas (hematíes 2120 /mm³, leucocitos 2 /mm³, glucosa 126 mg/dL, proteínas totales 0.51 g/L).

Tras descartarse la presencia de infección del SNC y de proceso vascular cerebral agudo, ingresó en el servicio

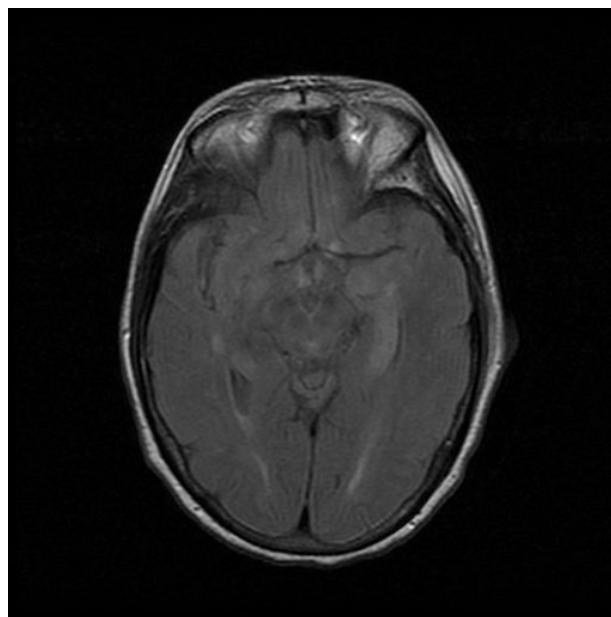


Figura 1. RMN cerebral secuencia T2 – FLAIR en la que se observa hiperintensidad en hipocampo izquierdo.

de Neurología con tratamiento antiepiléptico para completar el estudio etiológico. Durante las primeras horas de su estancia en planta, presentó varias crisis epilépticas y empeoramiento del nivel de consciencia motivo por el cual precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Ante la sospecha de encefalitis autoinmune se inició tratamiento combinado con metilprednisolona (1 g/día durante 5 días) e inmunoglobulinas humanas vía intravenosa (0,4 g/Kg/día durante 5 días). La paciente presentó importante mejoría clínica, con total resolución de las crisis epilépticas y mejoría del nivel de consciencia. En la resonancia magnética cerebral se observó una hiperintensidad en hipocampo izquierdo en secuencias T2 y T2/FLAIR con restricción de la difusión hídrica en secuencia DWI. Los resultados del análisis del LCR presentaron positividad para anticuerpos anti LGI1. Se realizó un estudio etiológico completo incluyendo TC torácico-abdominal, PET-TC, valoración ginecológica y valoración por servicio de digestivo, que no mostró la existencia de proceso neoplásico subyacente. Progresivamente la paciente presentó mejoría clínica durante su ingreso, presentando al alta una alteración de la memoria inmediata.

Discusión

Los anticuerpos anti-LGI1 fueron descritos por primera vez en 2010.¹ La proteína LGI1 forma parte del complejo del canal de potasio dependiente de voltaje (VGKC). Los VGKCs están presentes en la membrana de neuronas tanto del sistema nervioso central como del sistema nervioso periférico, donde ejercen su acción como mediadores de la repolarización tras el potencial de acción. Esta proteína es secretada al espacio sináptico donde actúa

como ligando entre la proteína transmembrana presináptica ADAMS23 y la postsináptica ADAMS22, formando un complejo proteínico transináptico que regula la transmisión mediada por receptores del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA).⁵ Los anticuerpos anti-LGI1 neutralizan el complejo proteínico transináptico y producen una reducción de receptores AMPAR.⁶ Esta disminución de receptores AMPAR en las interneuronas inhibitorias produciría un aumento de la excitabilidad del hipocampo.⁷

En la mayoría de los casos, la presencia de anticuerpos anti-LGI1 se manifiesta en forma de encefalitis límbica, sin embargo, pueden producir otros cuadros menos frecuentes como el síndrome de Morvan.¹ Aunque los datos epidemiológicos de la encefalitis límbica por anticuerpos anti-LGI1 no se conocen con exactitud, en la población holandesa se ha estimado una incidencia anual de 0,83 casos/millón de habitantes.² La presentación clínica característica es un cuadro de evolución subaguda que cursa con alteraciones cognitivas, alteraciones psiquiátricas y del comportamiento, desorientación, trastornos del sueño y crisis epilépticas.

Se han descrito tres tipos de crisis epilépticas: convulsiones distónicas faciobraquiales (FBDS), crisis focales y crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG). Las FBDS son características de la encefalitis anti-LGI1 y están presentes entre el 47 – 72% de los casos.^{2,8,9} Las FBDS son contracciones tónicas involuntarias que afectan al brazo y en ocasiones a la cara y/o a la pierna ipsilateral, de pocos segundos de duración (habitualmente < 3 s) que ocurren con una frecuencia de hasta 100 veces al día.^{2,8} Estas crisis son generalmente resistentes al tratamiento antiepiléptico, pero presentan buena respuesta al tratamiento inmunomodulador. Además, un reciente estudio relaciona el cese de las FBDS con menor desarrollo de deterioro cognitivo residual.¹⁰ Las crisis epilépticas focales presentan predominantemente semiología discognitiva y autonómica. Al igual que en nuestro caso, previamente se han reportado casos con crisis pilomotoras. Aunque también ocurren varias veces al día, son en la mayoría de los casos sutiles, y pueden pasar desapercibidas.^{11,12} Las CTCG ocurren en aproximadamente el 60% de los casos. Característicamente, tienen lugar de manera más tardía, durante la fase más grave y ocurren de media en 3 o 4 ocasiones durante el curso de la enfermedad.^{2,13} El electroencefalograma (EEG) interictal muestra descargas epilépticas o enlentecimiento focal. Las crisis epilépticas focales y las CTCG se correlacionan con descargas epileptiformes en el EEG.^{12,13} Durante las FBDS no se han encontrado descargas epileptiformes, sin embargo, se ha observado la presencia de una onda lenta frontal contralateral y también se ha descrito una actividad electrodecremental generalizada unos 500 ms antes de las FBDS.^{13,14} Los hallazgos electrofisiológicos y radiológicos durante las crisis epi-

lépticas indican que tanto el hipocampo como la corteza motora actúan como diana para estos anticuerpos.¹³ Sin embargo, las alteraciones clínicas y electroencefalográficas multifocales registradas en estos pacientes sugieren una hiperexcitabilidad cerebral difusa.¹²

Las alteraciones cognitivas más frecuentes son la alteración de la memoria reciente y la desorientación. Las alteraciones conductuales incluyen apatía, depresión y ansiedad.³ Hasta el 50% de los pacientes presentan alteraciones del sueño, entre las que se encuentra el insomnio y las alteraciones del sueño REM.¹⁵

En las pruebas complementarias, es frecuente la presencia de hiponatremia.^{1,2,3,16} La mayoría de los pacientes presentan hiperintensidad del lóbulo temporal medial unilateral o bilateral en la RMN cerebral y en algunos pacientes con FBDS se ha descrito hiperintensidad en los ganglios basales.^{2,3,4} El estudio bioquímico del LCR suele ser normal, aunque puede presentar discreta pleocitosis.³ La detección de los anticuerpos se puede realizar tanto en LCR como en suero. Los hallazgos en cuanto a la sensibilidad de detección en estudios previos son contradictorios, por lo tanto, se recomienda la determinación tanto en suero como en LCR.^{2,3} Además, aunque la asociación a tumores es infrecuente,¹ se debe realizar un estudio extenso complementario ya que en los estudios reportados hasta el momento se ha encontrado hasta en un 11% de los casos neoplasia subyacente.^{1-4,8,17,18}

La inmunoterapia precoz con corticoides intravenosos, inmunoglobulinas y/o plasmaféresis son el tratamiento de elección. Ha demostrado su eficacia en la remisión de las crisis epilépticas y se ha asociado con mejoría de las secuelas cognitivas a largo plazo.^{2,3,4} Algunos estudios sugieren, una vez superada la fase aguda, la asociación de inmunoterapia a largo plazo para disminuir las complicaciones, secuelas y recurrencias.^{8,10,19,20} La persistencia de secuelas es importante, siendo las más frecuentes la apatía, los trastornos de memoria y la desorientación espacial.⁴ En los estudios con seguimiento a largo plazo se ha observado esclerosis temporal mesial y atrofia hipocámpica.^{2,4} También son frecuentes las recaídas (entre el 27–35 % en los estudios con seguimiento mayor a 2 años) y pueden ocurrir varios años después de la enfermedad.^{2,3} Estos dos factores determinan que el pronóstico de la enfermedad sea variable, por lo general favorable, aunque en ocasiones letal, con una tasa de mortalidad estimada entre el 6–19 %.^{2,3} Se han identificado factores de mal pronóstico como la ausencia de respuesta al tratamiento inmunomodulador de primera línea y la presencia de recaídas clínicas.³

En conclusión, la encefalitis límbica por anticuerpos anti-LGI1 es una entidad poco frecuente que puede presentar diversas manifestaciones neurológicas y psiquiátricas, en ocasiones sutiles, lo que puede dificultar el diagnóstico. El tratamiento inmunomodulador precoz es

esencial tanto para la remisión de las crisis epilépticas como para mejorar el pronóstico a largo plazo. Es necesario un seguimiento estrecho de estos pacientes dado que es posible la existencia de recidivas incluso varios años después del episodio inicial.

Referencias

1. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettin-gill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inacti-vated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010; 133(9): 2734–2748.
2. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jis-koot LC, Sanchez E, De Bruijn M A, et al. Anti-LGII encephalitis Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 2016; 87(14): 1449-1456.
3. Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, Sabater L, Martínez-Hernandez E, Hara M, et al. Anti-LGII–associated cognitive impairment Presentation and long-term outcome. *Neurology* 2016; 87(8): 759-765.
4. Finke C, Prüss H, Heine J, Reuter S, Kopp UA, Wegner, F, et al. Evaluation of cognitive deficits and structural hippocampal damage in encephalitis with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibodies. *JAMA neurol* 2017; 74(1): 50-59.
5. Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, Watanabe A, Yokoi N, Tabuchi K, et al. Disruption of LGII–linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(8): 3799-3804.
6. Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, Miyazaki T, Yokoi N, Takashima H, et al. Autoantibodies to epilepsy-related LGII in limbic encephalitis neutralize LGII-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *J Neurosci* 2013; 33(46): 18161-18174.
7. Fukata Y, Adesnik H, Iwanaga T, Brecht DS, Nicoll RA, Fukata M. Epilepsy-related ligand/receptor complex LGII and ADAM22 regulate synaptic transmission. *Science* 2006; 313(5794): 1792-1795.
8. Shin YW, Lee ST, Shin JW, Moon J, Lim JA, Byun JI, et al. VGKC-complex/LGII-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immu-notherapy. *J Neuroimmunol* 2013; 265(1): 75-81.
9. Wang M, Cao X, Liu Q, Ma W, Guo X, Liu X. Cli-nical features of limbic encephalitis with LGII anti-body. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 1589.
10. Thompson J, Bi M, Murchison AG, Makuch M, Bien CG, Chu K, et al. The importance of early immu-notherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. *Brain* 2018; 141(2): 348-356.
11. Rocamora R, Becerra JL, Fossas P, Gomez M, Vivanco-Hidalgo RM, Mauri JA, Molins A. Pilo-motor seizures: an autonomic semiology of limbic encephalitis?. *Seizure* 2014; 23(8): 670-673.
12. Aurangzeb S, Symmonds M, Knight RK, Kennett R, Wehner T, Irani SR. LGII-antibody encephalitis is characterised by frequent, multifocal clinical and subclinical seizures. *Seizure* 2017; 50: 14-17.
13. Navarro V, Kas A, Apartis E, Chami L, Rogemond V, Levy P, et al. Motor cortex and hippocampus are the two main cortical targets in LGII-antibody encephalitis. *Brain* 2016; 139(4): 1079–1093.
14. Wennberg R, Steriade C, Chen R, Andrade D. Frontal infraslow activity marks the motor spasms of anti-LGII encephalitis. *Clinical Neurophysiol* 2018; 129(1): 59-68.
15. Iranzo A, Graus F, Clover L, Morera J, Bruna J, Vilar C. Rapid eye movement sleep behaviour disorder and potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2006; 59: 178-181.
16. Gao L, Liu A, Zhan S, Wang L, Li L, Guan L, et al. Cli-nical characterization of autoimmune LGII antibody limbic encephalitis. *Epilepsy Behav* 2016; 56: 165-169.
17. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. Investigation of LGII as the antigen in limbic encephalitis previously attri-buted to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010; 9(8): 776-785.
18. Celicanin M, Blaabjerg M, Maersk Moller C, Beni-czky S, Marner L, Thomsen C, et al. Autoimmune encephalitis associated with voltage gated potas-sium channels complex and leucine rich glioma inacti-vated 1 antibodies—a national cohort study. *European journal of neurology* 2017; 24(8): 999-1005.
19. Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, Rosenthal CR, Sch-neider SA, Pettin-gill P, et al. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain* 2013; 136(10): 3151-3162.
20. Malter MP, Frisch C, Schoene-Bake JC, Helm-staedter C, Wandinger KP, Stoecker W, et al. Outcome of limbic encephalitis with VGKC-complex antibodies: relation to antigenic specificity. *J Neurol* 2014; 261(9): 1695-1705.

Encefalitis Autoinmune Anti-Receptor NMDA Reporte de Caso Clínico y Revisión de Literatura

Anti-NMDA Receptor Encephalitis Case Report And Review Of Literature

Fernando Salazar Reinoso,¹ Filadelfo Saltos Mata,² Julit Cevallos Plúas,³ Gioconda Romero Santana⁴

Resumen

La encefalitis por anticuerpos anti-NMDA es una entidad autoinmune caracterizada por la presencia de autoanticuerpos contra los receptores NMDA; que puede ser diagnosticada erróneamente debido al inicio tórpido de los síntomas. Es importante tener en cuenta la sospecha clínica de esta entidad ante la presencia de un cuadro con manifestaciones predominantemente psiquiátricas, que pueden provocar confusión y retardo en diagnóstico y tratamiento. En este reporte de caso describimos a una paciente joven que ingresó con síntomas simulaban un cuadro de esquizofrenia aguda asociado a trastornos conductuales y que luego fue diagnosticada de encefalitis autoinmune.

Palabras claves: Encefalitis, anti-NMDAR, anti-receptor NMDA, teratoma de ovario, encefalitis autoinmune, psiquiatría

Abstract

Anti-NMDA Antibody encephalitis is an autoimmune entity characterized by the presence of autoantibodies against NMDA receptors. It is important to have in mind this entity, because it can be misdiagnosed initially due to its symptoms erroneously attributed to a psychiatric disorder, and diagnosis and treatment may be delayed. In this case report we describe a young woman who entered with neurological - psychiatric symptoms that simulate an acute schizophrenia and finally was diagnosed of autoimmune encephalitis.

Keywords: Encephalitis, anti-NMDAR, anti NMDA receptor, ovarian teratoma, autoimmune encephalitis, psychiatry

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 1, 2020

Introducción

Inicialmente se pensó que la encefalitis por anticuerpos contra los receptores anti N-metil-D-aspartato (anti-NMDA) era exclusivamente un desorden para-neoplásico, ocurriendo en mujeres jóvenes asociado con teratoma de ovario. Ahora se sabe que puede ocurrir con o sin tumor, y que puede desarrollarse en niños y jóvenes adultos, tanto en hombres como en mujeres.¹ También se ha encontrado en pacientes con teratomas mediastínicos o testiculares.²

Este fenómeno de autoinmunidad puede afectar al comportamiento y, particularmente los anticuerpos que contienen la subunidad NR2B Y NR2A del NMDAR, pueden alterar emoción, memoria y consciencia. Las características que lo hacen único a este desorden son: 1) involucra mujeres jóvenes entre la 2da y 5ta década de

vida, 2) la inusual presentación con manifestaciones de predominio psiquiátrico, 3) hallazgos normales o atípicos en RMN que en un 75% de los consisten en hiperintensidad en lóbulo temporal medio, realce cortical y 4) la aparición benigna de los tumores de ovario.³

Se presenta una paciente mujer de 24 años, abogada de profesión, sin antecedentes patológicos personales ni familiares que, mientras se encontraba de viaje fuera del país presenta cuadro clínico caracterizado por cefalea pulsátil, acompañado de náuseas, vómitos, dolor retro ocular derecho y alza térmica cuantificada de 39°C que cede con medios físicos. Es llevada a un hospital donde la diagnostican con faringitis viral y recibe corticoides y analgésicos. Posteriormente, retorna a Ecuador, donde presenta nuevamente los síntomas ya descritos y es llevada al hospital. Los exámenes de laboratorio que se realiza evidencian anemia.

¹Neumólogo-Intensivista, Hospital Teodoro Maldonado, Guayaquil

²Neurólogo, Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Guayaquil

³Intensivista, Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Guayaquil

⁴Médica General, Hospital Clínica Kennedy, Guayaquil

Correspondencia:

Dr. Fernando Salazar Reinoso

Urbanización Volare Mz 28 Villa 4, Guayaquil - Ecuador

E-mail: mdsalazarr@hotmail.com

Debido a persistencia de los síntomas, es llevada donde su médico particular que la diagnostica de pancreatitis. Prescriben suero intravenoso y presenta leve mejoría. En casa, la paciente cursa con desorientación, soliloquio, irritabilidad con tendencia al llanto, insomnio y agresividad; por lo que es llevada a un centro de salud. Durante su ingreso, agrede al esposo y a un guardia de seguridad. Luego, es transferida a un hospital de mayor complejidad, bajo el diagnóstico de trastorno psicótico con trastorno depresivo. Se interconsulta con departamento de Psiquiatría y se prescribe Haloperidol + Midazolam

Se realizan exámenes de cocaína, marihuana y opiáceos en orina que dan negativos. RMN de cerebro: normal. Prueba de embarazo: negativa. Es valorada por servicio de psicología quien diagnostica trastorno afectivo bipolar, episodio maniaco con síntomas psicóticos, dejando indicaciones con Quetiapina, Carbamazepina y Levomepromazina. Luego, la paciente presenta ciclo timia, pasando del llanto a la agresividad, con medidas de sujeción, que requieren de dosis de rescate de infusión de Midazolam + Haloperidol por 3 ocasiones. Posteriormente, la paciente presenta insuficiencia respiratoria por lo que es llevada a terapia intensiva en estado de estupor requiriendo ventilación mecánica asistida. Se realizan exámenes y llama la atención leucocitosis + elevación selectiva de amilasa. Una TAC de abdomen resultó normal. La TAC de tórax mostró opacidades acinares y condensativas en segmentos posteriores de campos pulmonares. Ganglios milimétricos peri traqueales y peri bronquiales. El cultivo de esputo mostró *Staphylococcus aureus*; urocultivo: *Enterococcus faecalis*; RMN de cerebro: sin lesiones evidentes.

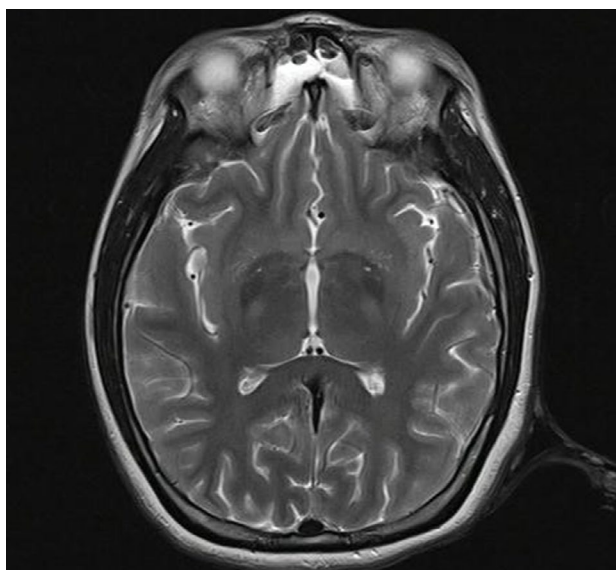


Figura 1. Imagen de Resonancia Magnética en donde se evidencia hiperdensidad punteada a nivel de los núcleos de la base de predominio Putaminal.

Se continuó manejo integral dentro de UCI por aproximadamente 4 meses, con ventilación mecánica asistida, traqueostomía y gastrostomía. Durante su estancia en UCI presenta crisis convulsivas tónico clónicas que ceden con diazepam y se impregna con fenitoína. Posteriormente presentó discinesias orofaciales y mioclonias que fueron manejadas con propofol y anticonvulsivantes provocando un cuadro de hepatitis medicamentosa. Veinte días después del ingreso, debido a cuadro febril persistente y murmullo vesicular disminuido en base derecha, se realiza fibrobroncoscopia. La muestra de lavado bronquial, reportó positivo para *Mycobacterium tuberculosis* por PCR. Se inició esquema antifímico.

La paciente presentó luego hiperamonemia refractaria a tratamiento convencional, por lo que requirió de hemodiálisis, atribuyéndose también sus niveles altos de amonio, al cuadro neurológico. El EEG reportó ritmos de base lentos a frecuencia delta 1-2hz, generalizados y constantes, compatible con encefalopatía difusa (sin actividad epileptiforme en el examen). El LCR reveló proteinorraquia. Se agregó aciclovir al tratamiento, pensando en una encefalitis viral. En una nueva RMN, se evidencia pansinusitis (frontal, etmoidal, mastoides), y aumento de señal de núcleos de la base bilateral de predominio putaminal. (Figura 1). Se inicia, de forma empírica, metilprednisolona 1gr IV por 5 días, ante la posibilidad de una encefalitis autoinmune. Los marcadores tumorales y reumatológicos resultaron negativos.

La paciente evolucionó de manera tórpida, con sepsis, insuficiencia respiratoria, trastorno hepático y encefalopatía asociada a varios factores desencadenantes de tipo metabólico o anóxico. Un eco transvaginal evidenció un quiste de ovario izquierdo.

Tabla 1. Escala de Rankin modificada.

ESCALA DE RANKIN MODIFICADA	
0	Sin síntomas
1	Sin discapacidad significativa a pesar de los síntomas: capaz de llevar a cabo todos los deberes y actividades habituales.
2	Discapacidad leve: no puede realizar todas las actividades anteriores, pero puede cuidar sus propios asuntos sin asistencia.
3	Discapacidad moderada: requiere algo de ayuda, pero puede caminar sin asistencia.
4	Discapacidad moderadamente grave: no puede caminar sin ayuda y no puede atender sus propias necesidades corporales sin ayuda.
5	Discapacidad grave: postrado en la cama, incontinente y que requiere atención y cuidados de enfermería constantes.
6	Muerto

Tomada del artículo "Clinical Commissioning Policy: Rituximab for second line treatment for anti-NMDAR autoimmune encephalitis"⁷

El examen anti receptor NMDA reportó positivo un mes después. Se sugirió iniciar tratamiento con corticoides, Rituximab y ciclofosfamida, pero no fue posible por estado febril de la paciente. Se aisló *Acinetobacter* en secreción bronquial, y ya que se había diagnosticado Tb pulmonar, el tratamiento se enfocó en las complicaciones infecciosas.

Se mantuvieron las condiciones clínico-neurológicas, y se reinició el tratamiento antifímico. El perfil hormonal tiroideo mostró TSH elevada y T4 bajo por lo que recibió levotiroxina. Un nuevo resultado de LCR reportó presencia de bandas oligoclonales. La paciente se mantenía vigil con respuesta errática a los comandos, con aparente intento de comunicación.

Luego de completar 2 meses con antifímicos, se iniciaron ciclos con rituximab cada 21 días. Posterior al 2do ciclo, la paciente presentó neutropenia que se manejó con filgastrim. Se agregó ciclofosfamida 500 mg cada 15 días por 6 ocasiones. Se aplicaron pulsos de esteroides y tratamiento con inmunoglobulina y plasmaféresis. No hubo mejoría. La escala de Rankin modificada fue graduada en 5 (Tabla 1). A los 4 meses del diagnóstico de encefalopatía por anti-NMDA, un eco transvaginal reportó un tumor quístico de ovario derecho 4.9x3.7cms. Fue intervenida quirúrgicamente, reportándose en la patología un teratoma quístico maduro tridérmico (Figura 2 y 3).

Luego de cuatro días, la paciente se encontraba neurológicamente con pupilas normales, sin conexión con el medio y con escasas discinecias. Se reiniciaron los ciclos de ciclofosfamida hasta completar 5 ciclos.

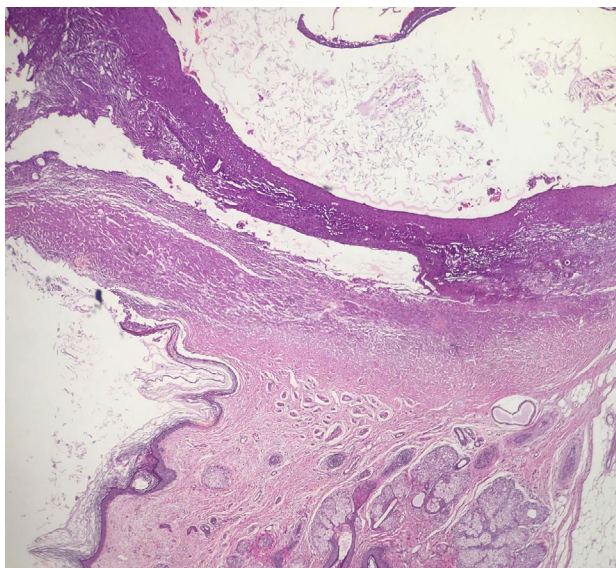


Figura 2. Pared fibrosa de quiste ovárico con anexos cutaneos formadores de queratina, piel y acidos mucosos.

Discusión

El cuadro clínico de las encefalitis autoinmunes, en su inicio, puede ser considerado como un cuadro psiquiátrico, ya que la mayoría de las veces presenta confusión, inquietud y con frecuencia pensamientos paranoicos y delirantes que se alternan con mirada fija y posturas distónicas o catatónicas.^{4,5} Además, presentan convulsiones con la subsecuente disminución del nivel de conciencia, requiriendo medicación antiepiléptica, sedación, ventilación mecánica, soporte nutricional y manejo de los episodios de inestabilidad autonómica y discinesias.³ Una anomalía constante es la presencia de pleocitosis e incremento de las proteínas en LCR que sugieren un proceso neurológico inflamatorio o autoinmune.⁴

Un hallazgo predominante, es que todos los pacientes tienen anticuerpos contra NMDA que contienen la subunidad NR2B y, en menor grado, la subunidad NR2A. NMDARs usualmente están conformados por heterómeros de subunidades de NR1 (une a glicina) y NR2 (une a glutamato); NR2A se encuentra en la mayoría de las regiones cerebrales, NR2B en hipocampo^{3,6,7} y cerebro anterior, NR2C en cerebelo y NR2D en un subconjunto limitado de neuronas.^{3,8} Estos anticuerpos anti receptor NMDA son los mayores mediadores de excitotoxicidad, y su disfunción ha sido asociada con esquizofrenia, epilepsia y muchos tipos de demencia.^{3,9}

Cabe recalcar que las mujeres de raza negra tienen mayor probabilidad de tener teratoma.^{10,11}

Hay reportes de pacientes que desarrollan encefalitis anti-NMDA después de una encefalitis por Herpes Virus Simple, y un reciente estudio ha demostrado un fuerte enlace entre sus recaídas y la encefalitis anti-NMDA.^{12,13,23}

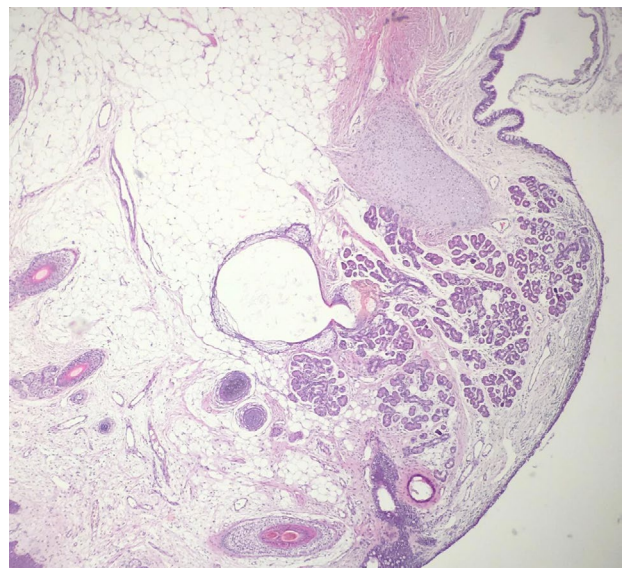


Figura 3. Estroma ovárico con acinos serosos, cartilago, folículo piloso y quiste dermico, compatible con teratoma Ovárico.

Fases de la Enfermedad:

Fase prodrómica

El 70% de los pacientes experimenta síntomas de tipo viral que incluyen letargo, cefalea, síntomas de vías respiratorias altas, náusea, diarrea, mialgias y fiebre;¹⁴ los mismos que ocurren en un promedio de 5 días (no más de 2 semanas) previo al inicio de los cambios de comportamiento. De las manifestaciones psiquiátricas, predominan los síntomas psicóticos, que incluyen delirio, perturbaciones perceptivas y pensamientos desorganizados. Muchos pacientes pueden convertirse en combativos y agresivos. Esta fase inicial psiquiátrica del síndrome dura aproximadamente de 1-3 semanas.¹⁰

Complicaciones Neurológicas

Los cambios psiquiátricos tempranos son seguidos de alteraciones en la conciencia y disminución de la respuesta. A veces progresa a estados catatónicos con mutismo y ojos abiertos. En otros casos demuestran incremento de la agitación. Este estado se acompaña de movimientos anormales como discinesias orofaciales, postura distónica y movimientos coreiformes de las extremidades (coreoatetosis, mioclonías y movimientos balísticos), así como inestabilidad autonómica (hipertermia, taquicardia o bradicardia, hipo - hipertensión).^{3,10,15} Las convulsiones son una característica prominente de este tipo de encefalitis, las cuales son impredecibles y pueden incrementar la intensidad y frecuencia en estadios tempranos.¹⁰

Recuperación y Recaída

Aunque el tratamiento agresivo es la norma, el curso natural de la enfermedad sugiere que algunos pacientes tienen un curso prolongado, pero pueden demostrar mejoramiento neurológico espontáneo. El proceso de recuperación normalmente requiere de 3-4 meses de hospitalización.¹⁰

El promedio de recaída en encefalitis contra los receptores anti-NMDA es relativamente bajo (20-25%)⁶ a veces desencadenado por la discontinuación de la medicación.¹⁰ La monitorización de los títulos de anticuerpos puede ayudar en casos en que se sospeche de recidiva clínica.⁹

Fase Cognitiva Tardía y Secuela del Comportamiento

Aproximadamente el 85% de los pacientes que alcanzan recuperación, tienen -al alta- anormalidades cognitivas y del comportamiento requiriendo supervisión y rehabilitación.¹⁰

Diagnóstico

Para el diagnóstico de estos pacientes se requiere de estudio del LCR. Dentro de los hallazgos, se incluye moderada pleocitosis linfocítica¹¹ y proteínas elevadas, así como bandas oligoclonales en el 60% de los casos.⁸ El diagnóstico real es realizado demostrando que el LCR y el

suelo contienen anticuerpos contra los receptores NMDA.³ Otros estudios incluyen RMN que puede resultar normal en 50% de los casos. Dentro de los hallazgos de una RMN anormal se incluyen hiperintensidad en regiones corticales o subcorticales en T2 o Flair en el lóbulo temporal medio, o también áreas punteadas en región cortical frontal o parietal, insular²⁴ o ganglios basales.^{3,7,8,16}

El EEG usualmente es anormal, muestra actividad lenta y desorganizada en el rango delta/teta (Extreme Delta Brush, signo casi exclusivo de esta entidad),^{4,17} algunas veces con superposición de actividad convulsivante.

Si se sospecha esta entidad en una mujer, debe siempre rastrearse con RMN, TAC o ecografía, ante la posibilidad de que exista un teratoma ovárico.³

En un estudio de 2018, realizado en 43 pacientes con encefalitis por anticuerpos anti receptor NMDA, se encontró que tenían un nivel sérico de T3 y TSH bajo comparado con los pacientes control. Estos pacientes suelen tener una estancia hospitalaria más larga, hallazgos anormales en RMN y un alto score en la Escala Rankin modificada (mRS), como es el caso de nuestra paciente. Estos niveles retornan gradualmente a valores normales cuando hay mejoría en el score (mRS).^{18,26}

También se reporta otro estudio realizado por Shu Y y colaboradores, en el que se relaciona la disminución del metabolismo de los lípidos y bilirrubinas con la consecuente disminución de HDL en etapas iniciales de la enfermedad y que recupera valores normales después del tratamiento de la misma.^{19,20}

Los marcadores tumorales (CA-125, B-HCG, Alfa-feto proteína o testosterona) no han sido evaluados sistemáticamente, pero son negativos en la mayoría de los pacientes.¹²

Tratamiento

El tratamiento se centra en inmunoterapia³ y en el manejo apropiado del tumor, si existiera. Los corticosteroides e inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis son recomendados en el manejo de la respuesta inmune.⁴ Estas terapias son efectivas cuando un tumor subyacente ha sido removido.¹⁰

Aproximadamente, el 75% de los pacientes tienen recuperación total o déficits leves, mientras que el 25% permanece severamente discapacitado o muere. Se estima una mortalidad del 4%. En pacientes sin un tumor subyacente, la inmunoterapia de primera línea a menudo no es suficiente y se requiere del tratamiento con Rituximab (375 mg/m² cada semana por 4 semanas) combinado con ciclofosfamida (750 mg/m² dado con la primera dosis de Rituximab) seguido por ciclos mensuales.^{12,21} En ciertos casos, cuando el paciente tiene anticuerpos anti-receptor NMDA residuales, o quienes no toleran inmunoterapia de primera línea, debe considerarse al Rituximab como opción de tratamiento.^{22,27}

En un estudio inglés sobre el Rituximab, se concluye que hay suficiente evidencia para considerarlo como tratamiento de segunda línea para pacientes que tienen una inadecuada respuesta a la inmunoterapia de primera línea, quienes están definidos por un deterioro de menos de 2 puntos en la Escala Rankin Modificada (que mide el grado de discapacidad), y/o que no ha alcanzado el mínimo score de 2 a las 4 semanas de inicio del tratamiento (usualmente dentro de 6 semanas del inicio de los síntomas).^{7,25}

En pacientes con síntomas de psicosis y agitación, se sugiere iniciar con quetiapina. Pacientes con síntomas agudos que rechazan la medicación por vía oral, a menudo responden a thiorazina; y se enfatiza en evitar antipsicóticos de alta potencia.¹⁰

Comentario Final

Ante la presencia de lesiones cerebrales que se asocian a trastornos psiquiátricos agudos, más discinesias o convulsiones no explicadas, en corto tiempo de evolución (promedio 10 días desde el inicio de su cuadro), debe considerarse el diagnóstico de encefalitis anti-receptor NMDA. Si la paciente es mujer, debe descartarse teratoma ovárico. La prontitud del diagnóstico y su tratamiento incidirán en la recuperación neurológica parcial o total. En el caso de los varones, deberá descartarse teratoma mediastínico o testicular.

Referencias

- Maha Elamin Fatima Farid Mir Dana Mudathir Alam Ali Mazin Awad Mohsen Mohammed Alshamy Khawla Ahmad. Psychiatric Manifestation of Anti-NMDA Receptor Autoimmune Encephalitis. *Dubai Med J* 2018;1:26–28
- LANDA CONTRERAS, Ernesto; ALVITES AHUMADA, María del Pilar; FORTES ALVAREZ, José Luis y PEREZ LOPEZ, María de los Desamparados. Psicosis y encefalitis NMDA: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Clin Med Fam [online]*. 2015, vol.8, n.1, pp.75-78.
- Dalmau JI, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007 Jan;61(1):25-36.
- Guanyabens-Buscà N, Casado-Ruiz V, Giné-Serven E, Palomeras E, Muriana D, Boix -Quintana E, et al. Encefalitis antirreceptor de NMDA. Diagnóstico y tratamiento precoz en pacientes con sintomatología psicótica aguda-subaguda. *Rev Neurol* 2019; 68: 18-22.
- Wang J. Zhang B. Zhang M. Chen J. Deng H. Wang Q. Sun X. Comparisons between Psychiatric Symptoms of Patients with Anti-NMDAR Encephalitis and New-Onset Psychiatric Patients *Neuropsychobiology* 2017;75:72-80
- Ferdinand P, Mitchell L (2012) Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *J Clin Cell Immunol* S10:007.
- Clinical Commissioning Policy: Rituximab for second line treatment for anti-NMDAR autoimmune encephalitis (all ages) . NHS England
- Pavan Bhat, Ameer Ahmed, Preetam Jolepalem & Charmian Sittambalam (2018) A case report: anti-NMDA receptor encephalitis, *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 8:3, 158-160
- Guasp M, Ariño A, Dalmau J. Encefalitis autoinmunes. *Rev Neurol* 2018; 66 (Supl 2):S1-6.
- Matthew S. Kayser and Josep Dalmau Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Psychiatry *Curr Psychiatry Rev*. 2011 ; 7(3): 189–193
- Mann AI, Machado NM, Liu N, Mazin AH, Silver K, Afzal KI. A multidisciplinary approach to the treatment of anti-NMDA-receptor antibody encephalitis: a case and review of the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012 Spring;24(2):247-54
- Prof Josep Dalmau, MD, Eric Lancaster, MD, Eugenia Martinez-Hernandez, MD, Prof Myrna R Rosenfeld, MD, and Prof Rita Balice-Gordon, PhD Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis *Lancet Neurol*. 2011 January ; 10(1): 63–74.
- M.Casares-Vivas, J.C.Portilla-Cuenca, I.Gallego-Teixeira, A.Calderón-Pecellín, E.Gallego-Curto, I.Casado-Naranjo Encefalitis por anticuerpos anti-NMDA secundaria a una infección por virus herpes simple *Medicina Intensiva* Volume 40, Issue 3, April 2016, Pages 193-195
- Dr Sanil Rege MBBS, MRCPsych, FRANZCP Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) Receptor Encephalitis – A Synopsis *Psych Scene Hub* 2018
- Yanira Pérez-Gilabert, MD Encefalitis Autoinmune Antirreceptor de NMDA: Reporte de un Caso y Revisión de la Literatura *Rev. Ecuat. Neurol*. Vol. 26, No 1, 2017
- X T. Zhang, X Y. Duan, X J. Ye, X W. Xu, X N. Shu, X C. Wang, X K. Li, and X Y. Liu. Brain MRI Characteristics of Patients with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis and Their Associations with 2-Year Clinical Outcome. *American Journal of Neuroradiology* May 2018, 39 (5) 824-829
- Hiroshi Kataoka, Tsunenori Takatani Psychiatric Symptoms and Electroencephalograms in Anti-NMDAR Encephalitis *Neuropsychiatry (London)* (2018) 8(1), 38–41
- Ma X, Yin Q, Zeng Z, Wang C, Yang Y, Guo S Thyroid Function and Autoimmune Indications in Patients with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis *Neuroimmunomodulation* 2018;25:110–117
- Shu Y, Xu Y, Chen C, Li J, Li R, Wu H, Hu X, Lu Z, Yu X, Qiu W. Serum Bilirubin and Albumin in Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis *Neuroimmunomodulation* 2018;25:206–214

20. Shu Y. Qin B. Xu Y. Sun X. Chen Z. Wang J. Peng L. Qiu W. Lu Z. Wu A. Lipid Metabolism in Patients with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Neuroimmunomodulation 2017;24:256–263
21. Zhigang Liang;Shaowan Yang;Xuwen Sun;Bing Li;Wei Li;Zhuli Liu;Guoping Yu; Teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis: Two cases report and literature review Medicine. 96(49):e9177, DEC 2017
22. Eunsil Kim, MD, Eu Gene Park, MD, Jiwon Lee, MD, Munhyang Lee, MD, PhD, Jihye Kim, MD, PhD, Jeehun Lee, MD, PhD Anti-NMDAR Encephalitis in a 13-Year-Old Female: A 24-Month Clinical Follow-Up Journal of Epilepsy Research Vol. 8, No. 1, 2018
23. Josep Dalmau and Myrna R. Rosenfeld Autoimmune encephalitis update Neuro-Oncology 16(6), 771–778, 2014
24. Hideyuki Matsumotoa Hideji Hashidaa Yukitoshi Takahashib. Dystonic Seizures and Intense Hyperperfusion of the Basal Ganglia in a Patient with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. Case Rep Neurol 2017;9:272–276
25. Chapter 19 - Brain Tumors, Metastatic Cancer, and Paraneoplastic Syndromes. Kaufman's Clinical Neurology for Psychiatrists (Eighth Edition) 2017, Pages 449-470
26. Ramani Balu, Lindsey McCracken, Eric Lancaster, Francesc Graus, Josep Dalmau, Maarten J. Titulaer A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. Neurology Jan 2019, 92 (3) e244-e252
27. Paulina González-Latapi, Mayela Rodríguez-Violante, Amin Cervantes-Arriaga, Juan Manuel Calleja-Castillo y Alberto González-Aguilar Encefalitis por anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR): reporte de un caso Gaceta Médica de México. 2014;150
28. Yesyka Sibila Jaramillo Orrego, Lina María López Ospina, Dagoberto Nicanor Cabrera Hemer Encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA en tres pacientes pediátricos no asociados a tumor Acta Neurol Colomb. 2015; 31(4): 417-422

Transient Global Amnesia Disclosing A Right Thalamic Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor.

Amnesia Global Transitoria Secundaria a un Tumor Neuroepitelial Disembrioplásico Localizado En El Tálamo Derecho

Oscar H. Del Brutto, MD;¹ Facundo Las Heras, MD;² and Manuel Campos, MD³

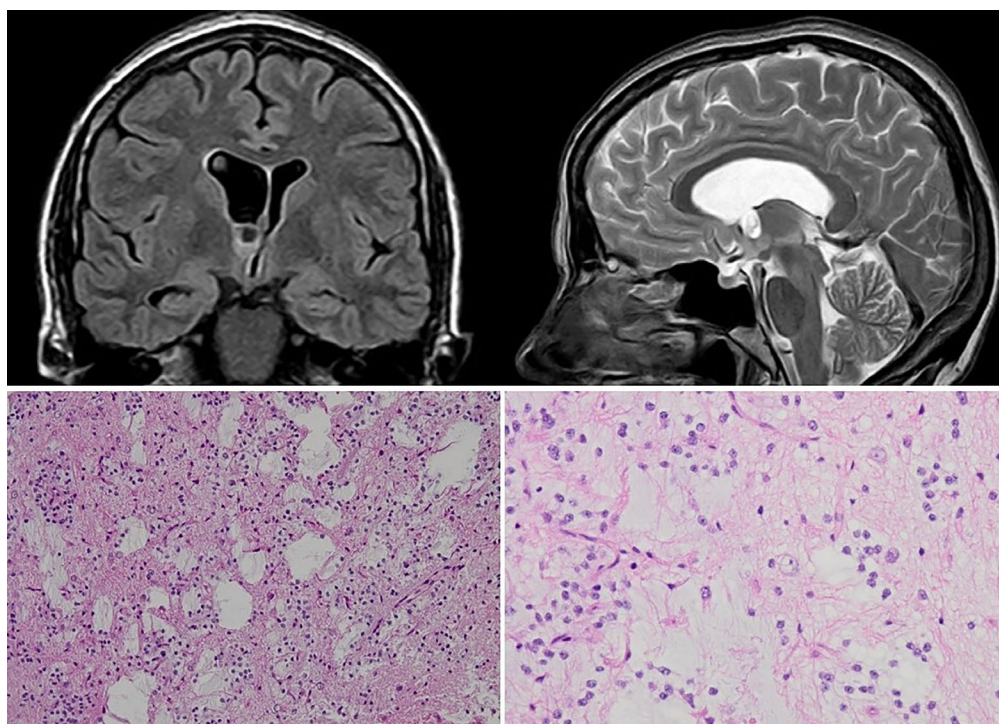


Figure – Upper panel: MRI showing a cystic lesion located in the rostral right thalamus and focal hydrocephalus due to enlargement of the anterior horn of the right lateral ventricle. **Lower panel:** Glio-neuronal tumor of moderate cellularity with microcystic structures and mucoid content (Hematoxylin-eosin 100x) (left), and high-power field (Hematoxylin-eosin 400x) showing floating neurons embedded in the tumor matrix. The tumor cells showed small and round nuclei, and focally clear cytoplasm. Small cystic structures with mucinous content and neurons embedded (floating neurons) were identified. Mitoses, microvascular proliferation and necrosis were not detectable (right).

Images in neurology

A 56-year-old, right-handed, previously healthy woman, presented with transient global amnesia (TGA), characterized by the sudden onset of anterograde amnesia and confusion with a normal level of consciousness. During the episode, the patient recurrently asked what she was doing and what she had been told, but was able to recognize familiar faces. Mild-to-moderate right fronto-orbital headache was a companion symptom. The episode lasted about 10 hours. No focal deficits were

noticed on neurological examination and there was no papilledema. MRI showed a single non-enhancing cystic lesion in the right rostral thalamus, which compressed the foramina of Monroe causing mild dilatation of the anterior horn of the ipsilateral lateral ventricle (Figure, upper panel). Cytochemical analysis of CSF was normal, and stains and cultures for pyogenic bacteria, acid-fast bacilli and fungi were negative. The HIV status was negative. A serum immunoblot for the detection of anti-cysticercal antibodies was negative. Intravenous corticosteroids were

¹School of Medicine, Universidad Espíritu Santo – Ecuador, Samborondón, Ecuador

²Department of Pathology, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

³Department of Neurosurgery, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

Correspondence:

Oscar H. Del Brutto, MD.

Air Center 3542, PO Box 522970, Miami, FL 33152-2970.

Phone: +593-42285790

E-mail oscar-delbrutto@hotmail.com

given with rapid symptomatic improvement, although she could not remember what happened during the TGA event.

The patient was referred for surgery. Endoscopic aspiration of the lesion together with fenestration of the septum pellucidum (for relief of focal hydrocephalus) were performed. There were no complications inherent to the procedure and the clinical follow-up after surgery has been uneventfully.

Histopathological examination of the aspirated tissue revealed a glio-neuronal tumor of moderate cellularity with a nodular growth pattern. The tumor cells showed small and round nuclei, and focally clear cytoplasm. Small cystic structures with mucinous content and neurons embedded (floating neurons) were identified (Figure, lower panel). Mitoses, microvascular proliferation and necrosis were not detectable. Cells within the tumor stained for Neu-N and were S-100 and OLIG2 positive. These findings were consistent with the diagnosis of a dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNET), a benign neoplasm that often affects children and young adults.¹ This tumor is most often located in the cortex of the temporal lobe. However, rare locations such as the septum pellucidum, the basal ganglia and the posterior fossa have also been reported.

DNET may be asymptomatic or associated with recurrent non-provoked seizures. To the best of our knowledge, this is the first case of a thalamic DNET presenting as TGA, which enhances the clinical spectrum of this benign neoplasm.

TGA is most often related to affection of the temporal lobe and hippocampus. In addition, lesions located out of the temporal lobes but interfering with the Papez circuit have been rarely associated with TGA. Most of these lesions have been of vascular origin (ischemic or hemorrhagic) and have been located in the left thalamus, although occasional reports also pointed to the right thalamus as the site of the responsible lesion.^{2,3}

References

1. Sontowska I, Matyja E, Malejczyk J, Grajkowska W. Dysembryoplastic neuroepithelial tumour: insight into the pathology and pathogenesis. *Folia Neuro-pathol* 2017; 55: 1-13.
2. Chen WH, Liu JS, Wu SC, Chang YY. Transient global amnesia and thalamic hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 1996; 98: 309-311.
3. Pradalier A, Lutz G, Vincent D. Transient global amnesia, migraine, thalamic infarct, dihydroergotamine, and sumatriptan. *Headache* 2000; 40: 324-327.

Keywords: *Transient global amnesia; Dysembryoplastic endothelial tumor; Thalamus.*

Palabras clave: *Amnesia global transitoria; tumor neuroepitelial disembrioplásico; tálamo.*

Conflict of interest: *Nothing to disclose.*

Funding: *No external funding.*

Cefalea Numular: A Propósito de dos Casos

Nummular Headache: About Two Cases

Francisco Javier Ros-Forteza, MD, PhD

Podemos considerar a Pareja JA, desde el año 2002, como el padre de la Cefalea Numular. Se trata de un síndrome descrito como cefalea continua o intermitente, sentida exclusivamente en una área del cuero cabelludo, de contornos bien definidos, fija en tamaño y forma, redonda o elíptica, y de 1-6 cm de diámetro¹. El área dolorosa se localiza más frecuentemente en la región parietal y puede ser bifocal o multifocal. La intensidad del dolor es leve a moderada. Pueden existir exacerbaciones espontáneas o desencadenadas, o dolor continuo incapacitante siendo su duración variable.¹ Estos pacientes además pueden tener signos o síntomas de disfunción sensitiva.² Se presentan los dos primeros casos de cefalea numular de nuestra consulta de neurología.

Caso 1

Mujer de 71 años, hipertensa, medicada con lisinopril 20 mg, hidroclorotiazida 12.5 mg y lercanidipina 10 mg. Presentaba una cefalea de varios años de evolución, crónica y episódica. Se localizaba en región fronto-parietal derecha en forma de moneda (Figura 1), de intensidad 6/10 (EVA) y esporádicamente con irradiación holocraniana, sin foto/fonofobia. Se acompañaba de hormigueo en zona parietal derecha y esporádicamente (2-3 veces por año) al toque de inestabilidad causando vómitos. Por la noche no podía apoyar la cabeza del lado derecho siendo visible una área leve de alopecia. No le alteraba el sueño. Sin focalidad neurológica. En RM craneal fue observado un meningioma (Figura 2). Fue medicada con gabapentina 300 mg a la noche con mejoría clínica. La lesión no tenía indicación para cirugía.

Caso 2

Varón de 59 años. Antecedentes de HTA, dislipidemia e hipotiroidismo. Medicado con ramipril 5 mg, furosemida 40 mg y fenofibrato 145 mg. Presentaba una



Figura 1. Cefalea numular con zona de alopecia leve en la región parietal derecha.

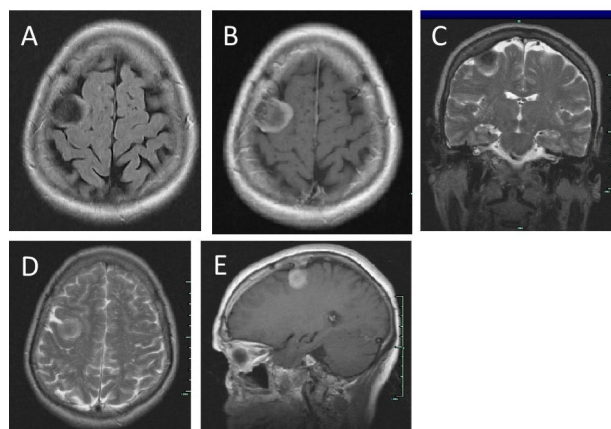


Figura 2. RM cerebral: A) T1 axial. B) T1 axial con contraste. C) T2 coronal. D) T2 axial. E) T1 sagital. Lesión redonda de 2.5 cm. de diámetro, con implantación en la calota craneal en región frontal superior derecha, asociada a exostosis ósea. Muestra hipointensidad en T2 central y captación de contraste (B) más marcada de forma periférica (sugiere calcificación central) y por las meninges donde se inserta ("señal de cola"). Existe deformación ligera del parénquima adyacente, sin edema y sin desvío de estructuras. Lesión correspondiente a meningioma calcificado.

cefaleía episódica de 4 meses de evolución. Se localizaba en región parietal izquierda, en forma de moneda, de intensidad variable, sin irradiación, sin foto/fonofobia, sin vómitos. El área afectada se acompañaba de hipertesia. No le alteraba el sueño. Sin focalidad neurológica. En la TC craneal fue observado espacios de LCR aumentados, no toleró RM craneal. No mejoraba con paracetamol y metamizol, fue tratado con ibuprofeno 600 mg con mejoría clínica.

Aunque la fisiopatología permanece desconocida, el tejido epicraneal está implicado. Se considera una cefalea primaria o idiopática, pero han sido descritas formas secundarias como aneurisma, displasia fibrosa, enfermedad de Paget y meningioma.³ El tratamiento es individual, y frecuentemente refractario a los tratamientos analgésicos y profilácticos estándares.⁴

Referencias

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2018;38(1): 1–211.
2. Guerrero AL, Cortijo E, Herrero-Velázquez S, Mulero P, Miranda S, Peñas ML, Pedraza MI, Fernández R. Nummular headache with and without exacerbations. Comparative characteristics in a series of 72 patients. *Cephalalgia* 2012;32:649-653.
3. María Luz Cuadrado, Pedro López-Ruiz & Ángel L. Guerrero. Nummular headache: an update and future prospects. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2017;18(1):9-19. doi: 10.1080/14737175.2018.1401925.
4. Dach F, Speciali J, Eckeli A, Rodrigues GG & Bordini CA. Nummular headache: three new cases. *Cephalalgia* 2006; 26:1234–1237.

Conflictos de intereses: no existen.

Malformación Arteriovenosa y Epilepsia

Arteriovenous Malformation And Epilepsy

Edwin Stanly Escobar-Pineda,^{1a} Abel Alejandro Sanabria-Sanchinel,^{1a,b} Juan Carlos Lara-Girón²

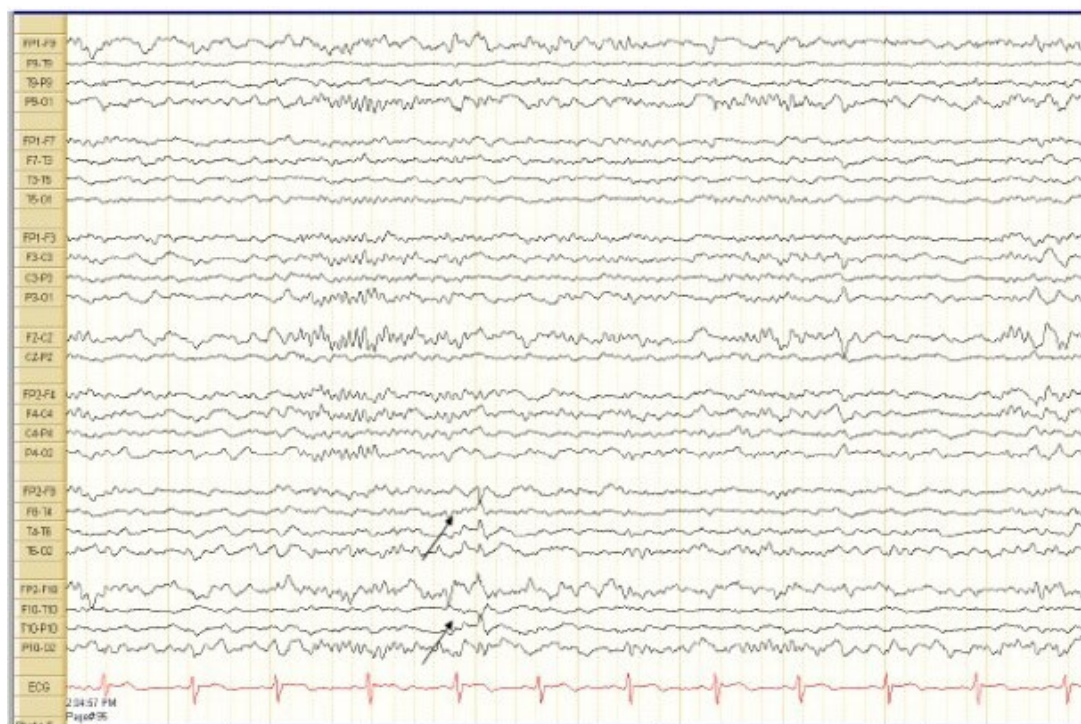


Figura 1. EEG interictal que muestra actividad theta intermitente en región temporal bilateral y escasas ondas agudas en la región temporal derecha.

Mujer de 36 años, diestra, sin antecedentes perinatales de interés, ni patológicos previos, no crisis febriles y desarrollo psicomotor normal. Inició con crisis epilépticas a los 28 años. Presenta dos semiologías; la primera con aura deja vú, seguido mareo y sensación de que “se cae en un túnel” de pocos segundos de duración y el segundo tipo, precedido o no de aura y seguido de desconexión del medio, mirada primaria, automatismos bilaterales en manos, de minutos de duración. Ocasionalmente presenta evolución tónico-clónica bilateral. La evaluación neurológica no evidenció déficit focal. La carba-

mazepina permitió una reducción parcial de las crisis, menor al 50%. La suspendió durante el embarazo por decisión propia. Posteriormente se utilizó levetiracetam sin obtener control, y se añadió lamotrigina persistiendo las crisis epilépticas. El electroencefalograma interictal registró actividad theta intermitente en la región temporal bilateral independiente, predominantemente en el lado izquierdo y escasas ondas agudas en la región temporal derecha (Figura 1). La resonancia magnética cerebral de 1.5 Teslas evidenció una malformación arteriovenosa (MAV) localizada en el lóbulo temporal

¹Neurólogo Clínico^(a) y Epileptólogo^(b)
 Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional “Humana”
 7 calle “A” 1-62 zona 10, Ciudad de Guatemala, Guatemala, CP 01010
²Neurocirujano de Epilepsia
 Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional “Humana”
 7 calle “A” 1-62 zona 10, Ciudad de Guatemala, Guatemala, CP 01010

Correspondencia:
 Avenida Rainha D. Amélia, 6301-857 Guarda-Portugal.
 Tel: 00351-271200200. Fax 00351-271200305.
 E-mail: javierros40@hotmail.com

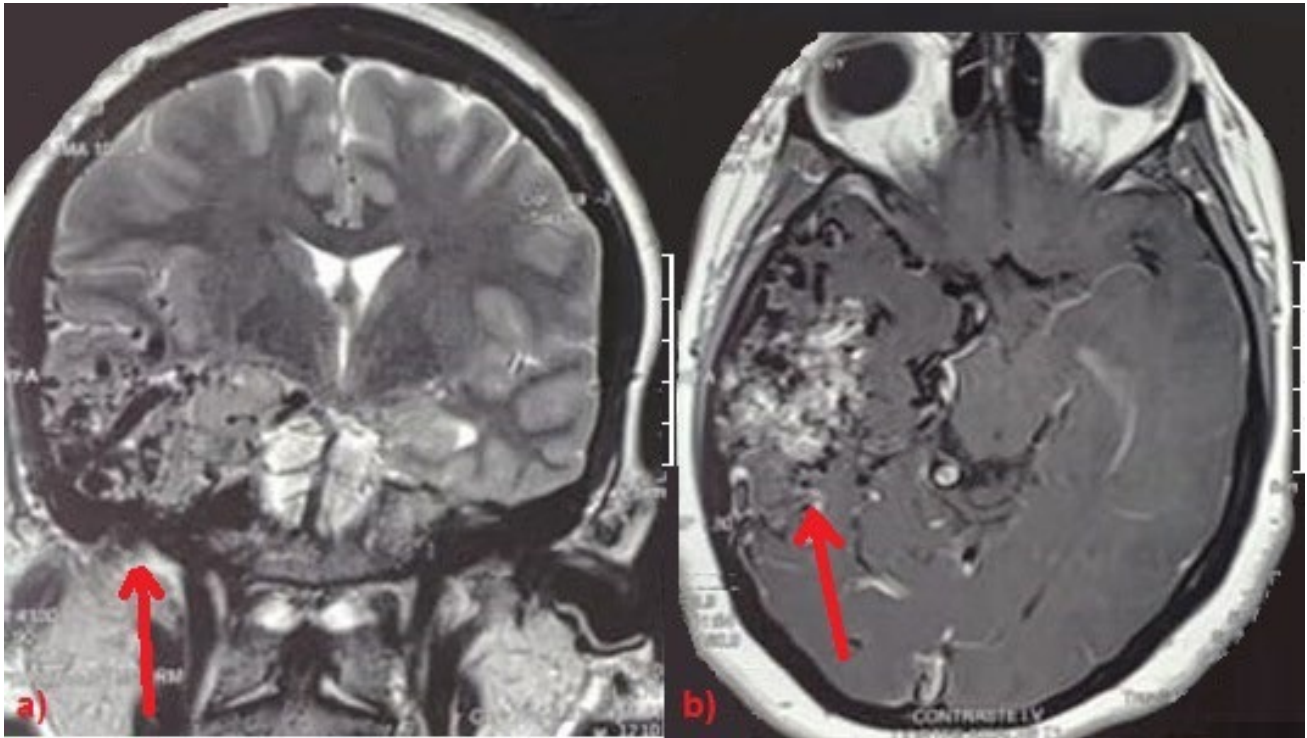


Figura 2a y 2b. IRM de cerebro que muestra una MAV localizada en el lóbulo temporal derecho con nutrición del segmento M2 de la arteria cerebral media y drenaje venoso cortical superficial y profundo tributarios hacia el segmento sagital superior y vena cerebral interna ipsilateral

derecho con nutrición del segmento M2 de la arteria cerebral media y drenaje venoso cortical superficial y profundo tributarios hacia el segmento sagital superior y vena cerebral interna ipsilateral (Figura 2a y 2b). Los hallazgos semiológicos y electrofisiológicos son compatibles con epilepsia del lóbulo temporal de etiología estructural.¹ Se propuso abordaje con radiocirugía pero la paciente rechazó. La localización del lóbulo temporal corresponde aproximadamente al 19% de todos los casos de MAV y cuando existe compromiso extenso del drenaje venoso cortical se pueden desarrollar crisis epilépticas como el caso de la paciente.^{2,3}

Bibliografía

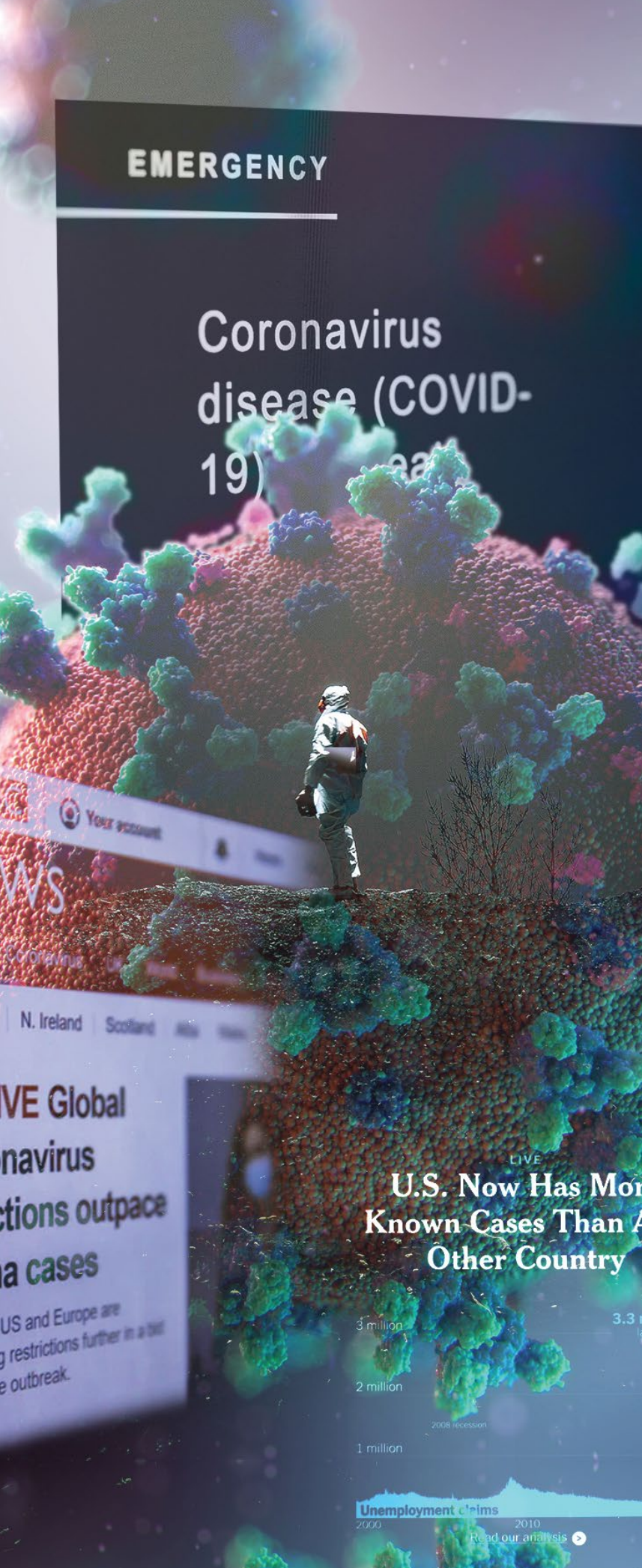
1. Kennedy JD, Schuele SU. Neocortical Temporal Lobe Epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2012;29: 366–370
2. Lawton MT, et al. Brain arteriovenous malformations. *Nature Reviews Disease Primers*, Volume I, 2015
3. Osbun JW, Reynolds MR, Barrow DL. Arteriovenous malformations: epidemiology, clinical presentation, and diagnostic evaluation. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 143; 2017

El trabajo no ha sido financiado por ninguna entidad pública o privada.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

EMERGENCY

Coronavirus disease (COVID- 19)



Revista
de Ecuatoriana
de Neurología