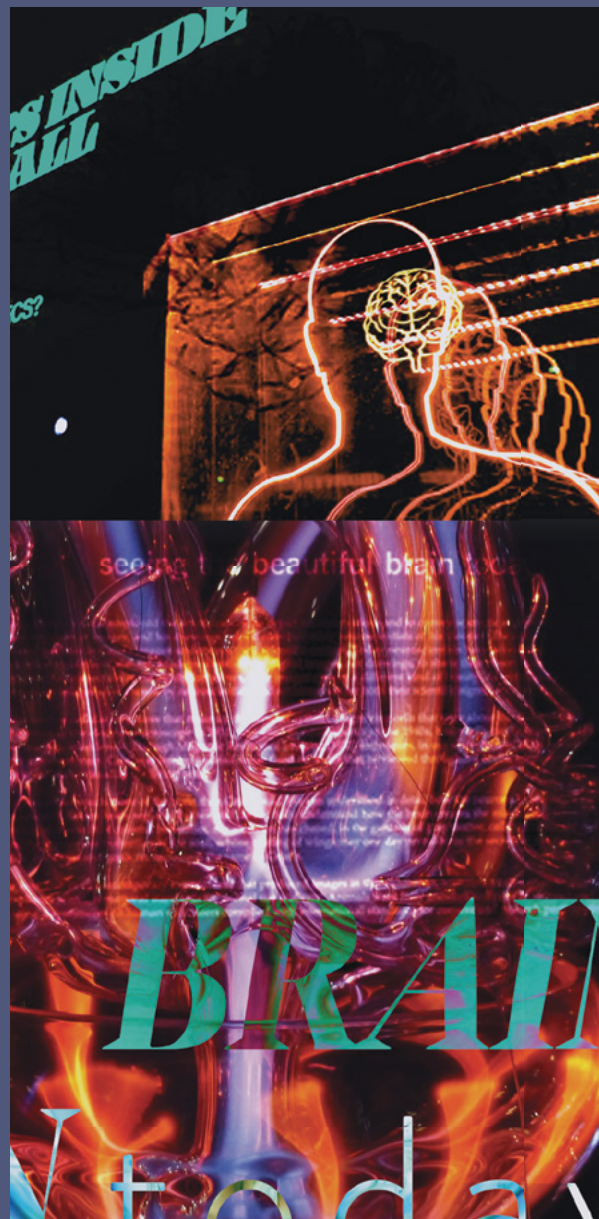


10. Un año después  
*Rocío Santibáñez Vásquez*
11. Demencia en Tiempos de COVID-19  
*Paulina E. Bombón-Albán*
13. Riesgos Para el Desarrollo Neuropsicofisiológico de los Adolescentes: Impacto de la Pandemia por COVID-19  
*Manuel E. Cortés*
15. Síndrome de Down y COVID-19: Una Breve Perspectiva  
*Eddy Paz-Maldonado*
16. Un Ejemplo del Factor Bayes Para el Contraste de Hipótesis en la Investigación de Neurología  
*Cristian Antony Ramos-Vera*
17. Alternativas Para Navegar Hasta Que se Calme el Mar  
*Ricardo Vivanco Menoscal*
19. Ronquido, Eventos Respiratorios y Cardíacos Después de la Colocación de un Dispositivo de Avance Mandibular  
*Juan Alberto Aristizabal-Hoyos et al.*
27. Evaluación de la Utilidad de las Escalas Pronósticas del Status Epiléptico Convulsivo en el Status Epiléptico no Convulsivo  
*Natali Bein et al.*
33. Estructura Factorial del Funcionamiento Neuropsicológico en la Discapacidad Intelectual Leve en Niños  
*Jorge Emiro Restrepo et al.*
43. Epilepsia Como Factor Pronóstico de Refractoriedad y Funcionalidad en Estado Epiléptico en Pacientes Mexicanos  
*Ricardo Jorge García-Bermúdez*
46. Magnetic Resonance Poor Prognostic Factors In Mexican Multiple Sclerosis Patients  
*Ricardo Jorge García-Bermúdez et al.*
50. Patrones de Utilización de Antimigrañosos  
*Manuel E. Machado-Duque et al.*
57. Prevalence Of Major Depressive Disorder In Portoviejo, Ecuador  
*Juan Montalvo-Herdoiza et al.*
68. Adaptación Lingüística de la Batería de Evaluación Neuropsicológica "BREV" en Una Población de Escolares Ecuatorianos  
*Alejandra Betsabé Poveda Pulla et al.*
77. Correlación Entre Calidad de Sueño y Calidad de Vida en Estudiantes de Medicina  
*Andrés Zúñiga-Vera et al.*
81. Empatía: Medidas Cognitivas y Psicofisiológicas en Población Infantil  
*Duván Fernando Gómez-Morales et al.*
91. Ethnic Variations Are Still Underrepresented In Neuropharmacogenomics: A Systematic Review  
*Fabrizio González-Andrade et al.*
104. Memoria Episódica en las Etapas Preclínicas de la Enfermedad de Alzheimer Genética  
*Eliana Henao-Arboleda, David Pineda*
115. Parálisis Cerebral en Pediatría: Problemas Asociados  
*María José Peláez-Cantero et al.*
125. Revisión Sistemática de Literatura sobre "Evaluación Neuropsicológica Infantil en Ecuador"  
*Ivone Jeanneth Peralta-Cuji et al.*
135. El Uso de Programas Computarizados y su Efectividad en la Rehabilitación de Funciones Ejecutivas en Daño Cerebral Adquirido  
*Rey-Fuentes. R. I. Jiménez-Maldonado et al.*
145. Diferencias en la Corteza Visual Primaria Entre la Ceguera Congénita, Temprana y Tardía.  
*Marta Sepúlveda-Palomo*
154. Etiología del Daño Cerebral: Un Aporte Neuropsicológico en su Construcción Teórica (Primera Parte)  
*Micaela Silva-Barragán, Carlos Ramos-Galarza*
166. Trombosis Venosa Cerebral: Consideraciones Actuales  
*Michael Vaca Villanueva et al.*
174. Aterosclerosis Carotídea: Una Causa Frecuente Pero Prevenible de Ictus Isquémico  
*Victor J. Del Brutto, Faddi Saleh-Velez*
185. Temporal Squama Pneumatization: An Under-Recognized Limitation Of Transcranial Doppler  
*Oscar H. Del Brutto, Juan A. Nader*
187. Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Por Anfetaminas  
*Juan Ramón y Cajal-Calvo et al.*
189. Calcificaciones en Ganglios de la Base en un Caso de Hipoparatiroidismo Primario  
*María Auxiliadora Arce-Lange et al.*
192. Síndrome Lumbocostovertebral Asociado a Mielomeningocele  
*Monica Galarza-Armijos et al.*
197. Carcinoma de Células de Merkel en Paciente con Esclerosis Múltiple en Tratamiento con Fingolimod  
*Alvaro Lambea-Gil et al.*
200. Síndrome de Persona Rígida de Causa Paraneoplásica. Claves Diagnosticas en una Entidad Rara  
*Braulio Martínez-Burbano et al.*
206. Síndrome de Joubert Asociado a Apnea Central del Sueño en un Adulto de Colombia  
*Juan Felipe Quintero-Moreno, Jhon Darbi Ramirez-Diossa*
210. Cómo Reconocer el Meningioma Intraóseo: Etiología y Hallazgos por Imagen  
*María del Mar Torrecillas-Cabrera et al.*
213. Razonamiento Clínico: Mujer de 38 Años de Edad en Puerperio Alejado con Debilidad Muscular en Hemicaera Derecha  
*Jorge Armando Torres-Ortiz, Daniella Alejandra Bustamante-Mieles*
218. Tuberculosis Meningea en un Paciente Pediátrico: Reporte de un Caso Clínico  
*Gilda Yáñez-Lema et al.*

# Revista de 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



Vol. 30 N° 1 • 2021 • ISSN 1019-8113  
www.revecuatneurol.com

# Revista de Ecuatoriana de Neurología

Vol. 30, Nº 1, 2021 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. 30, N° 1, 2021 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

*Isaac Yépez Erazo, MD*  
Neurólogo Pediatra  
OmniHospital, Guayaquil, Ecuador

## Editorial

### 10 Un año después

*Rocío Santibáñez Vásquez*

## Cartas a la Editora

### 11 Demencia en Tiempos de COVID-19

*Paulina E. Bombón-Albán*

### 13 Riesgos Para el Desarrollo Neuropsicofisiológico de los Adolescentes: Impacto de la Pandemia por COVID-19

*Manuel E. Cortés*

### 15 Síndrome de Down y COVID-19: Una Breve Perspectiva

*Eddy Paz-Maldonado*

### 16 Un Ejemplo del Factor Bayes Para el Contraste de Hipótesis en la Investigación de Neurología

*Cristian Antony Ramos-Vera*

### 17 Alternativas Para Navegar Hasta Que se Calme el Mar

*Ricardo Vivanco Menoscal*

## Artículos Originales

### 19 Ronquido, Eventos Respiratorios y Cardíacos Después de la Colocación de un Dispositivo de Avance Mandibular

*Juan Alberto Aristizabal-Hoyos, Olga Patricia López-Soto, María Alejandra Correa-Gómez, Lorena Londoño-Arredondo, Diana Mutiz-Díaz, Andrés Gómez-Botero, Jackeline Mulett-Vásquez, Francia Restrepo-de-Mejía*

### 27 Evaluación de la Utilidad de las Escalas Pronósticas del Status Epiléptico Convulsivo en el Status Epiléptico no Convulsivo

*Natalí Bein, Eliana Garino, Diego Ballesteros, Ramón Leiguarda, Damián Consalvo*

### 33 Estructura Factorial del Funcionamiento Neuropsicológico en la Discapacidad Intelectual Leve en Niños

*Jorge Emiro Restrepo, Mónica Gómez-Botero, David Molina-González, Tatiana Castañeda-Quirama*

### 43 Epilepsia Como Factor Pronóstico de Refractariedad y Funcionalidad en Estado Epiléptico en Pacientes Mexicanos

*Ricardo Jorge García-Bermúdez*

### 46 Factores de Mal Pronóstico Por Resonancia Magnética en Pacientes Mexicanos Con Esclerosis Múltiple

*Ricardo Jorge García-Bermúdez, Brenda Bertado-Cortés, Raúl Carrera-Pineda*

### 50 Patrones de Utilización de Antimigrañosos

*Manuel E. Machado-Duque, Andrés Gaviria-Mendoza, Jorge E. Machado-Alba*

### 57 Prevalencia del Trastorno Depresivo Mayor en Portoviejo, Ecuador

*Juan Montalvo-Herdoíza, Mayra Perero, Diego Portalanza, Anderson Camargo, Aline Siteneski*

### 68 Adaptación Lingüística de la Batería de Evaluación Neuropsicológica "BREV" en Una Población de Escolares Ecuatorianos

*Alejandra Betsabé Poveda Pulla, Víctor Francisco Ochoa Arévalo, Ivone Jeanneth Peralta Cuji*

### 77 Correlación Entre Calidad de Sueño y Calidad de Vida en Estudiantes de Medicina

*Andrés Zúñiga-Vera, Melissa Coronel-Coronel, César Naranjo-Salazar, Richard Vaca-Maridueña*

## Artículos de Revisión

### 81 Empatía: Medidas Cognitivas y Psicofisiológicas en Población Infantil

*Duván Fernando Gómez-Morales, Jasmin Bonilla-Santos, Daniela Gutiérrez-Sterling, Alfredis González-Hernández, Gisella Bonilla-Santos*

### 91 Las Variaciones Étnicas Todavía Están Infrarrepresentadas en la Neuro Farmacogenómica: Una Revisión Sistemática

*Fabricio González-Andrade, Stephanie Michelena, Ronny Pibaque, Gabriela Aguinaga-Romero*

### 104 Memoria Episódica en las Etapas Preclínicas de la Enfermedad de Alzheimer Genética

*Eliana Henao-Arboleda, David Pineda*

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 REN se 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, Hospital Clínica Kennedy Policentro. Sección Gamma. Oficina 102. Código postal 090510. Guayaquil, Ecuador. E-mail: revecutneurolog@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.

**115 Parálisis Cerebral en Pediatría: Problemas Asociados**

*María José Peláez-Cantero, Silvia Gallego-Gutiérrez, Esther Eugenia Moreno-Medínilla, Ana Cordón-Martínez, Aurora Madrid-Rodríguez, Esmeralda Núñez-Cuadros, José Miguel Ramos-Fernández*

**125 Revisión Sistemática de Literatura sobre “Evaluación Neuropsicológica Infantil en Ecuador”**

*Ivone Jeanneth Peralta-Cuji, Martha Esperanza Cobos-Cali, Víctor Francisco Ochoa-Arévalo*

**135 El Uso de Programas Computarizados y su Efectividad en la Rehabilitación de Funciones Ejecutivas en Daño Cerebral Adquirido**

*Rey-Fuentes. R. I. Jiménez-Maldonado, M. E. Arroyo-Medrano, M. Villaseñor-Cabrera, T.*

**145 Diferencias en la Corteza Visual Primaria Entre la Ceguera Congénita, Temprana y Tardía. Una Revisión Sistemática**

*Marta Sepúlveda-Palomo*

**154 Etiología del Daño Cerebral: Un Aporte Neuropsicológico en su Construcción Teórica (Primera Parte)**

*Micaela Silva-Barragán, Carlos Ramos-Galarza*

**166 Trombosis Venosa Cerebral: Consideraciones Actuales**

*Michael Vaca Villanueva, Christopher Valera Chávez, Manuel Sánchez-Landers*

Artículo de Revisión Invitado

**174 Aterosclerosis Carotídea: Una Causa Frecuente Pero Prevenible de Ictus Isquémico**

*Victor J. Del Brutto, Faddi Saleh-Velez*

Imágenes en Neurología

**185 Pneumatización de las Escamas Temporales: Una Limitación Poco Reconocida Del Doppler Transcraneal**

*Oscar H. Del Brutto, Juan A. Nader*

**187 Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Por Anfetaminas**

*Juan Ramón y Cajal-Calvo, María José Gimeno-Peribañez, Agustín Sancho-Saldaña*

Casos Clínicos

**189 Calcificaciones en Ganglios de la Base en un Caso de Hipoparatiroidismo Primario**

*María Auxiliadora Arce-Lange, Ximena Tapper, Belén Miles, María Belén Gentile, Adriana Frigeri, Hugo Boquete*

**192 Síndrome Lumbocostovertebral Asociado a Mielomeningocele**

*Monica Galarza-Armijos, Luis Marcano-Sanz, Miurkis Endis-Miranda, Marcela Quizhpi-Lazo, Jenner Aguilar-Castillo, Rodrigo Villacis-Sandoval, Siavichai Romero, León Domínguez, Eduardo Vascones-González, Esteban Ortiz-Prado*

**197 Carcinoma de Células de Merkel en Paciente con Esclerosis Múltiple en Tratamiento con Fingolimod**

*Alvaro Lambea-Gil, Berta Sebastián-Torres, Miguel Angel Trigo-Cebrián, Jesús Martín-Martínez, José Ramón Ara-Callizo*

**200 Síndrome de Persona Rígida de Causa Paraneoplásica. Claves Diagnósticas en una Entidad Rara**

*Braulio Martínez-Burbano, Eduardo Castro-Uquillas, Andrea Martínez-Núñez*

**206 Síndrome de Joubert Asociado a Apnea Central del Sueño en un Adulto de Colombia**

*Juan Felipe Quintero-Moreno, Jhon Darbi Ramirez-Diossa*

**210 Cómo Reconocer el Meningioma Intraóseo: Etiología y Hallazgos por Imagen**

*María del Mar Torrecillas-Cabrera, Elena Moya-Sánchez, Jade García-Espinosa, Jorge Pastor-Rull*

**213 Razonamiento Clínico: Mujer de 38 Años de Edad en Puerperio Alejado con Debilidad Muscular en Hemicara Derecha**

*Jorge Armando Torres-Ortiz, Daniella Alejandra Bustamante-Mieles*

**218 Tuberculosis Meningea en un Paciente Pediátrico: Reporte de un Caso Clínico**

*Gilda Yáñez-Lema, Byron Toapanta-Guayta, Erika Ramírez-Jaramillo, Mildred Zambrano-Leal*

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 REN se 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, Hospital Clínica Kennedy Policentro. Sección Gamma. Oficina 102. Código postal 090510. Guayaquil, Ecuador. E-mail: revecutatneurol@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.

## Editorial

### 10 A year later

*Rocío Santibáñez Vásquez*

## Letters to the Editor

### 11 Dementia in the time of COVID-19

*Paulina E. Bombón-Albán*

### 13 Risks For The Neuropsychophysiological Development Of Adolescents: Impact Of The COVID-19 Pandemic

*Manuel E. Cortés*

### 15 Down Syndrome And COVID-19: A Brief Perspective

*Eddy Paz-Maldonado*

### 16 An Example Of The Bayes Factor In Hypothesis Contrasting In Neurology Research

*Cristian Antony Ramos-Vera*

### 17 Alternatives To Sailing Until The Sea Calms Down

*Ricardo Vivanco Menoscal*

## Original Articles

### 19 Snoring, Respiratory And Cardiac Events After The Placement Of A Mandibular Advancement Device

*Juan Alberto Aristizabal-Hoyos, Olga Patricia López-Soto, María Alejandra Correa-Gómez, Lorena Londoño-Arredondo, Diana Mutiz-Díaz, Andrés Gómez-Botero, Jackeline Mulett-Vásquez, Francia Restrepo-de-Mejía*

### 27 Usefulness Of Status Convulsive Score In Prognosis Of Non-Convulsive Status Epilepticus

*Natalí Bein, Eliana Garino, Diego Ballesteros, Ramón Leiguarda, Damián Consalvo*

### 33 Factorial Structure Of Neuropsychological Functioning In Mild Intellectual Disability In Children

*Jorge Emiro Restrepo, Mónica Gómez-Botero, David Molina-González, Tatiana Castañeda-Quirama*

### 43 Epilepsy As Prognostic Factor Of Refractoriness And Functionality In Status Epilepticus In Mexican Patients

*Ricardo Jorge García-Bermúdez*

### 46 Magnetic Resonance Poor Prognostic Factors In Mexican Multiple Sclerosis Patients

*Ricardo Jorge García-Bermúdez, Brenda Bertado-Cortés, Raúl Carrera-Pineda*

### 50 Prescription Patterns Of Antimigraine Drugs

*Manuel E. Machado-Duque, Andrés Gaviria-Mendoza, Jorge E. Machado-Alba*

### 57 Prevalence Of Major Depressive Disorder In Portoviejo, Ecuador

*Juan Montalvo-Herdoiza, Mayra Perero, Diego Portalanza, Anderson Camargo, Aline Siteneski*

### 68 Linguistic Adaptation Of The Neuropsychological Evaluation Battery "BREV" In A Population Of Ecuadorian Schoolchildren

*Alejandra Betsabé Poveda Pulla, Víctor Francisco Ochoa Arévalo, Ivone Jeanneth Peralta Cuji*

### 77 Correlation Between Quality Of Sleep And Quality Of Life In Medical Students

*Andrés Zúñiga-Vera, Melissa Coronel-Coronel, César Naranjo-Salazar, Richard Vaca-Maridueña*

## Review Articles

### 81 Empathy: Cognitive And Psychophysiological Measures In The Child Population

*Duván Fernando Gómez-Morales, Jasmin Bonilla-Santos, Daniela Gutiérrez-Sterling, Alfredis González-Hernández, Gisella Bonilla-Santos*

### 91 Ethnic Variations Are Still Underrepresented In Neuropharmacogenomics: A Systematic Review

*Fabrizio González-Andrade, Stephanie Michelena, Ronny Pibaque, Gabriela Aguinaga-Romero*

### 104 Episodic Memory In The Preclinical Stages Of Genetic Alzheimer's Disease

*Eliana Henao-Arboleda, David Pineda*

Revista Ecuatoriana de Neurología (REN) (ISS 1019-8113) is the official journal of the Ecuadorian Society of Neurology, the Ecuadorian League Against Epilepsy, and the Iberoamerican Society of Cerebrovascular Disease. REN is part of the Federation of Neurological Journals in Spanish, and has an agreement of cooperation with other journals forming part of this federation. REN is published every four months, and is listed in SCOPUS database, Citation Index Expanded, Neuroscience Citation Index (ISI), Excerpta Medica database EMBASE (Elsevier Science B.V.), Scielo and the bibliographic index PERIODICA from the Scientific and Humanistic Information Center of the Universidad Nacional Autónoma de México. Please address correspondence to: Revista Ecuatoriana de Neurología, Hospital Clínica Kennedy Policentro. Sección Gamma. Oficina 102. Código postal 090510. Guayaquil, Ecuador. E-mail: revecutneurolog@gmail.com.

Contributors and advertisers are responsible for the views expressed, which are not necessarily those of the Ecuadorian Society of Neurology or the Ecuadorian League Against Epilepsy. REN is not responsible for errors or any consequences arising from the use of the information contained in the journal.

**115 Cerebral Palsy In Pediatrics: Associated Problems**

*María José Peláez-Cantero, Silvia Gallego-Gutiérrez, Esther Eugenia Moreno-Medinilla, Ana Cordón-Martínez, Aurora Madrid-Rodríguez, Esmeralda Núñez-Cuadros, José Miguel Ramos-Fernández*

**125 Systematic Review Of The Literature On “Child Neuropsychological Evaluation In Ecuador”**

*Ivone Jeanneth Peralta-Cuji, Martha Esperanza Cobos-Cali, Victor Francisco Ochoa-Arévalo*

**135 The Use Of Computer Programs And Their Effectiveness In The Rehabilitation Of Executive Functions In Acquired Brain Damage**

*Rey-Fuentes. R. I. Jiménez-Maldonado, M. E. Arroyo-Medrano, M. Villaseñor-Cabrera, T.*

**145 Differences In The Primary Visual Cortex Between Congenital, Early And Late Blindness. A Systematic Review**

*Marta Sepúlveda-Palomo*

**154 Etiology Of Brain Damage: A Neuropsychological Contribution In Its Theoretical Construction (First Part)**

*Micaela Silva-Barragán, Carlos Ramos-Galarza*

**166 Brain Venous Thrombosis: Current Considerations**

*Michael Vaca Villanueva, Christopher Valera Chávez, Manuel Sánchez-Landers*

Invited Review Article

**174 Carotid Atherosclerosis: A Common But Preventable Cause Of Ischemic Stroke**

*Victor J. Del Brutto, Faddi Saleh-Velez*

Images in Neurology

**185 Temporal Squama Pneumatization: An Under-Recognized Limitation Of Transcranial Doppler**

*Oscar H. Del Brutto, Juan A. Nader*

**187 Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Due To Amphetamines**

*Juan Ramón y Cajal-Calvo, María José Gimeno-Peribañez, Agustín Sancho-Saldaña*

Case Reports

**189 Basal Ganglia Calcification In A Case Of Primary Hypoparathyroidism**

*María Auxiliadora Arce-Lange, Ximena Tapper, Belén Miles, María Belén Gentile, Adriana Frigeri, Hugo Boquete*

**192 Lumbo-Costovertebral Syndrome Associated With Myelomeningocele**

*Monica Galarza-Armijos, Luis Marcano-Sanz, Miurkis Endis-Miranda, Marcela Quizhpi-Lazo, Jenner Aguilar-Castillo, Rodrigo Villacis-Sandoval, Siavichai Romero, León Domínguez, Eduardo Vascones-González, Esteban Ortiz-Prado*

**197 Merkel Cell Carcinoma In A Patient With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod**

*Alvaro Lambea-Gil, Berta Sebastián-Torres, Miguel Angel Trigo-Cebrián, Jesús Martín-Martínez, José Ramón Ara-Callizo*

**200 Stiff Person Syndrome Of Paraneoplastic Cause. Diagnostic Keys In A Rare Entity**

*Braulio Martínez-Burbano, Eduardo Castro-Uquillas, Andrea Martínez-Núñez*

**206 Joubert Syndrome Associated With Central Sleep Apnea In An Adult From Colombia**

*Juan Felipe Quintero-Moreno, Jhon Darbi Ramirez-Diossa*

**210 How To Recognize Intraosseous Meningioma: Etiology And Imaging Findings**

*María del Mar Torrecillas-Cabrera, Elena Moya-Sánchez, Jade García-Espinosa, Jorge Pastor-Rull*

**213 Clinical Reasoning: 38-Year-Old Woman In Remote Puerperium With Weakness In Right Side Of The Face**

*Jorge Armando Torres-Ortiz, Daniella Alejandra Bustamante-Mieles*

**218 Meningeal Tuberculosis In A Pediatric Patient: A Case Report**

*Gilda Yáñez-Lema, Byron Toapanta-Guayta, Erika Ramírez-Jaramillo, Mildred Zambrano-Leal*

## 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: **revematneurol@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 Ecuatoriana Contra la Epilepsia. Los manuscritos aceptados serán aquellos que cumplan las siguientes normas de publicación:

### Normas generales

- A. El texto debe estar redactado en Microsoft Word, fuente Arial, puntaje 10 con un interlineado de 1 punto, sin interlineado entre párrafos. Las tablas y figuras se adjuntarán como archivos separados. Todo el trabajo deberá ser enviado a la dirección electrónica **revematneurol@gmail.com**. Se adjuntará una carta de presentación dirigido al editor o editora, en funciones, de la Revista Ecuatoriana de Neurología. En dicho documento, los autores certificarán que el trabajo es idóneo y no ha sido enviado a otra revista científica.
- 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, una única información acerca de la afiliación de cada uno de los autores, incluyendo obligatoriamente, el nombre completo de la institución de origen, ciudad y país; y la dirección completa del autor que será encargado de la correspondencia concerniente a dicho artículo. La identificación de las instancias institucionales debe indicar, siempre que sea aplicable, las unidades jerárquicas correspondientes. Se recomienda que las unidades jerárquicas se presenten en orden

decreciente, por ejemplo, universidad, facultad y departamento. En ningún caso las afiliaciones deben venir acompañadas de las titulaciones o mini currículos de los autores. Para evitar la confusión con el nombre de los autores a nivel internacional, se prefiere que se indique primero el nombre y si desea incluir sus dos apellidos, estos sean unidos por un guión. Si el artículo posee más de tres autores su publicación, en la portada de la Revista Ecuatoriana de Neurología, incluirá los 3 primeros nombres seguido de "et al."

- C. Todos los artículos, incluidas las cartas al editor, deben contener palabras clave en español e inglés.
- D. Las tablas deben ser incluidas en una página aparte, numeradas consecutivamente de acuerdo con su ubicación en el texto. Deben llevar a un pie explicativo conciso. Se evitará el exceso de tablas, sin repetir en el texto lo que se exprese en ellas. Las tablas deberán ser enviadas en formato editable sea en un documento de Excel o Word; sin celdas fusionadas ni imágenes dentro de las celdas.
- E. Los gráficos y fotografías deben ser enviados por separado, en formato JPEG 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.
- F. 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.
- G. Los pies de foto deben estar en un documento separado de Microsoft Word. Se recomienda utilizar únicamente aquellas fotografías que contribuyan significativamente al texto. Se pueden incluir fotografías a color o en blanco y negro.
- H. Las referencias bibliográficas deben ser escritas en una página aparte y estar ordenadas de acuerdo a su aparición en el texto (no por orden alfabético de los autores), según las normas Vancouver. 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 ver-



# NORMAS PARA PUBLICACIÓN

---

cidad de las referencias y de su correcta transcripción. Las referencias deberán seguir el estilo y puntuación de los siguientes ejemplos y deben incluir obligatoriamente el hipervínculo correspondiente al identificador de objeto digital (DOI), en el caso de que lo tenga. Es responsabilidad de los autores, añadir <https://doi.org/> antes del código (DOI), y comprobar el funcionamiento correcto de dicho hipervínculo.

A continuación, ejemplos de referencias:

## **Revistas**

Hoyniak CP, Bates JE, Petersen IT, Yang CL, Darcy I, Fontaine NMG. Reduced neural responses to vocal fear: a potential biomarker for callous-uncaring traits in early childhood. *Dev Sci*. 2018;21(4). <https://doi.org/10.1111/desc.12608>

## **Libros**

Adams RD, Víctor M. *Principles of Neurology*, 3rd Ed, New York: Mc-Graw-Hill, 1986.

## **Normas específicas**

### **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.
- Deben tener, como mínimo, las siguientes secciones: Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Conclusiones. Se pueden agregar otras secciones si así lo considera el autor, siempre que sean relevantes para el trabajo en cuestión.
- Su longitud no debe ser mayor a 30.000 caracteres, incluyendo espacios, título, resumen, tablas, pies de figuras y anexos.
- Pueden incluir un máximo de 9 figuras y/o tablas.
- Deben indicar el lugar dónde se desean colocar tablas, figuras o fotografías.

### **Reportes de Casos Clínicos**

- Deben incluir un resumen, una breve introducción, la descripción completa del caso y un comentario final sobre los aspectos relevantes de dicho caso.
- Su longitud no debe ser mayor a 20.000 caracteres, incluyendo espacios, título, resumen, tablas, pies de figuras y anexos.

- Pueden incluir un máximo de 5 figuras y/o tablas.
- Deben indicar el lugar dónde se desean colocar tablas, figuras o fotografías.
- No se aceptarán “Reportes de Casos Clínicos y Revisión de la Literatura.” Deberá escoger uno de los dos tipos de trabajo y apegarse a las normas indicadas.

### **Artículos de Revisión**

- Deben incluir, en la segunda página, un resumen de 200 palabras o menos, en el que se enfatice el objetivo y la importancia de la revisión del tema tratado. El formato 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.
- Pueden incluir un máximo de 9 figuras y/o tablas.
- Deben indicar el lugar dónde se desean colocar tablas, figuras o fotografías.
- Se aceptan 30 referencias como mínimo.

### **Cartas al Editor**

- Deben ser escritas no mayor de 300 palabras.
- Pueden incluir 1 figura y hasta 6 referencias bibliográficas.
- Tratarán sobre temas neurológicos generales o sobre comentarios de artículos publicados en números previos de la REN.

### **Imágenes en Neurología**

- Deben ser escritas no mayor de 200 palabras.
- Pueden incluir hasta 3 figuras y hasta 6 referencias bibliográficas.

### **Importante**

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 de Pares Revisores en un período de 8 semanas, previa aceptación para su publicación. Los manuscritos que no se acepten para publicación no serán devueltos. Los autores únicamente recibirán una carta explicando los motivos de la no aceptación. 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.

## Un año después

### *A year later*

Rocío Santibáñez Vásquez

Ha transcurrido un año desde que nuestra vida cambió. La pandemia de la CoVID19 ha azotado al mundo provocando muerte y desolación. Desnudó, en muchos países incluyendo el nuestro, que los sistemas de salud eran frágiles. Un virus totalmente desconocido hasta entonces se ensañó con los más vulnerables y movilizó a todo el personal de salud en un afán de contener la creciente ola de infecciones que iban segando vidas a su paso. No existe un solo ecuatoriano que no haya sufrido directa o indirectamente la pérdida de alguien cercano. No obstante el tiempo transcurrido, la pandemia continúa y nos sigue manteniendo en vilo. Un año después, ya conocemos algo más del virus SARS-CoV2 y podemos actuar mejor para combatir el daño que ocasiona. La vacuna ha llegado en tiempo récord y podría disminuir algo la mortalidad, aunque no la transmisión ni la infección, que podrían perennizarse quién sabe por cuánto tiempo. Ahora tenemos cepas nuevas del virus, más contagiosas que el original. El estado de alerta continúa.

De antemano sabíamos que Ecuador no estaba preparado para afrontar una crisis sanitaria de esta índole. Era como una guerra avisada, pero confiábamos en que nuestras autoridades fueran honestas y transparentes con el manejo de la pandemia y los procesos de vacunación. Pero, en eso, nuestro gobierno ha fallado.

Nada ha sido claro. No hubo plan de vacunación y, como suele suceder, hubo que improvisar. El proceso de vacunación continúa muy lentamente, y lo más probable es que lleguemos a 2022 sin alcanzar la ansiada inmunidad del 70% de la población. Nosotros, los ciudadanos, tampoco hemos colaborado como corresponde para poder mitigar el contagio, así que cada cierto tiempo volvemos a vivir la angustia del colapso sanitario.

A pesar de este sombrío escenario y de lo que la pandemia ha representado para nuestro país, la Revista Ecuatoriana de Neurología (REN) se ha mantenido vigente. Orgullosamente continuamos siendo la única revista médica científica del país indexada en Scopus. Además, nuestra inclusión en la red Scielo nos ha brindado mayor visibilidad como país latinoamericano. Cada vez tenemos más solicitudes de publicaciones tanto nacionales como extranjeras. Nuestros pares revisores colaboran desinteresadamente en un esfuerzo por mantener la calidad de los trabajos a publicarse. Mantener la periodicidad y la calidad de REN requiere de un arduo trabajo en equipo. Mi agradecimiento sincero a todos y cada uno de quienes entregan energía, conocimientos y entusiasmo con cada número publicado. Continuaremos trabajando con ahínco, para seguir cumpliendo con la sociedad científica, con la especialidad y, sobre todo, con el país.

## Demencia en Tiempos de COVID-19

### *Dementia in the time of COVID-19*

Paulina E. Bombón-Albán

Estimada Editora

El 11 de marzo de 2020 la OMS declaró pandemia el brote de SARS-CoV-2. El virus es letal y muy peligroso y es similar al virus del SARS-CoV que surgió en 2003.<sup>1,2</sup> La población adulta mayor es el grupo más amenazado por COVID-19, con las tasas más altas de mortalidad y letalidad, especialmente las personas que viven en hogares de ancianos; además, algunos estudios informan que hasta un tercio de la población adulta mayor que vive en hogares de ancianos tienen demencia.<sup>3</sup>

El adulto mayor con demencia tiene acceso limitado a información y hechos precisos sobre la pandemia de COVID-19 y pueden tener dificultades para recordar los procedimientos de salvaguardia, como el uso de mascarillas, o para comprender la información de salud pública que se les proporciona e ignorar las advertencias y carecer de suficientes medidas de auto cuarentena podría exponerlos a una mayor probabilidad de infección.<sup>4</sup> Según lo recomendado por expertos internacionales en Enfermedad de Alzheimer y Demencia, se necesita urgentemente apoyo para las personas que viven con demencia y sus cuidadores en todo el mundo; además de la protección física contra la infección por virus, se debe brindar apoyo psicosocial y de salud mental.<sup>5</sup>

Si bien la presencia de demencia no aumenta en sí misma el riesgo de desarrollar COVID-19, sí aumenta el riesgo de complicaciones y muerte. Un estudio italiano realizado en mayo de 2020 informó una tasa de mortalidad del 62,2% en pacientes con demencia, y con tasas más altas de hasta el 83,9% asociadas con demencia grave.<sup>1</sup> La presentación clínica de COVID-19 en adulto mayor con demencia es atípica, lo que reduce el reconocimiento temprano de los síntomas y la hospitalización,<sup>6</sup>

la aparición del delirio hipoactivo y el empeoramiento del estado funcional pueden considerarse un signo de una posible infección por COVID-19 durante esta pandemia.<sup>6,7</sup> El reconocimiento temprano de COVID-19 en el adulto mayor con demencia puede ayudar a proporcionar un tratamiento oportuno y un aislamiento adecuado.<sup>6</sup>

En resumen, la Neurología no puede interpretar la enfermedad COVID-19 como una pandemia ajena a la especialidad, al contrario, es previsible que sus repercusiones le involucren de manera directa, tanto desde el punto de vista asistencial como investigador. No se debe descuidar la atención brindada al adulto mayor con demencia durante esta pandemia, el aumento de la carga de trabajo debido a la pandemia puede reducir la atención y la calidad de vida de este grupo de pacientes, especialmente los que viven en hogares de ancianos.

#### Referencias

1. Reyes-Bueno JA, Mena-Vázquez N, Ojea-Ortega T, González-Sotomayor MM, Cabezudo-García P, Ciano-Petersen NL, et al. Case fatality of COVID-19 in patients with neurodegenerative dementia. *Neurol* 2020; 35:639-45. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.07.006>
2. Li Q, Med M, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382(13):1199-207. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
3. Gutiérrez Rodríguez J, Jiménez Muela F, Alonso Collada A, de Santa María Benedet LS. Prevalencia y manejo terapéutico de la demencia en centros residenciales para la tercera edad del Principado de Asturias. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2009;44(1):31-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2008.10.002>

4. Wang H, Li T, Barbarino P, Gauthier S, Brodaty H, Molinuevo J, et al. Dementia care during COVID-19. *The Lancet* 2020; 395(10231): 1190-91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30755-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30755-8)
5. Alzheimer's Disease International. ADI offers advice and support during COVID-19. March 17, 2020. <https://www.alz.co.uk/news/adi-offers-advice-and-support-during-covid-19> (accessed March 27, 2020).
6. Bianchetti, A, Rozzini R, Guerini F, Boffelli S, Ranieri P, Minelli G, et al. Clinical presentation of COVID19 in dementia patients. *J Nutr Health Aging* 2020; 24(6):560-62. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1389-1>
7. Kennedy M, Helfand BKI, Gou RY, Gartaganis S, Webb M, Mocciaet M, et al. Delirium in Older Patients With COVID-19 Presenting to the Emergency Department. *JAMA Netw Open* 2020;3(11):e2029540. <https://doi.org/10.1001/jama-networkopen.2020.29540>

*Palabras clave: Demencia, COVID-19, Adulto Mayor, Pandemia.*

*Keywords: Dementia, COVID-19, Elderly People, Pandemic.*

## Riesgos Para el Desarrollo Neuropsicofisiológico de los Adolescentes: Impacto de la Pandemia por COVID-19

### *Risks For The Neuropsychophysiological Development Of Adolescents: Impact Of The COVID-19 Pandemic*

Manuel E. Cortés

Sra. Editora:

La pandemia por COVID-19 indiscutiblemente ha impactado en las dinámicas relacionales familiares. Se observan problemáticas psicológicas manifestadas mediante diversas alteraciones conductuales, evidenciando esto un efecto neurobiológico insospechado. Un grupo etario bastante sensible a todo este estrés son los adolescentes.<sup>1-3</sup> Esta carta comenta los riesgos que genera la pandemia por COVID-19 en el desarrollo neuropsicofisiológico de los adolescentes.

Los circuitos neuronales son configurados por la experiencia durante períodos críticos de desarrollo,<sup>4</sup> permitiendo adaptar nuestros comportamientos al entorno que nos rodea.<sup>4</sup> Un período crítico donde somos más sensibles a esta configuración se inicia en la pubertad y se extiende durante la adolescencia, etapa en que las experiencias son fundamentales para el desarrollo neuropsicofisiológico.<sup>1</sup> El cerebro adolescente es especialmente sensible al estrés,<sup>1</sup> concepto que, pensado desde la psiconeuroendocrinología,<sup>5</sup> corresponde a la respuesta ante estímulos que perturban la homeostasis bioquímica, fisiológica y psicológica,<sup>5</sup> en este caso, de los jóvenes.<sup>1</sup> El entorno ocasionalmente puede afectar con bastante intensidad esta homeostasis,<sup>5</sup> con lo cual los estímulos estresantes (estresores) son capaces de adquirir características de alarma, situando al organismo en un estado de respuesta funcional ante la emergencia.<sup>5</sup> El estrés crónico, producto de meses de pandemia, puede ocasionar una acción permanente de hormonas y neurotransmisores relacionados con la respuesta al estrés, produciendo

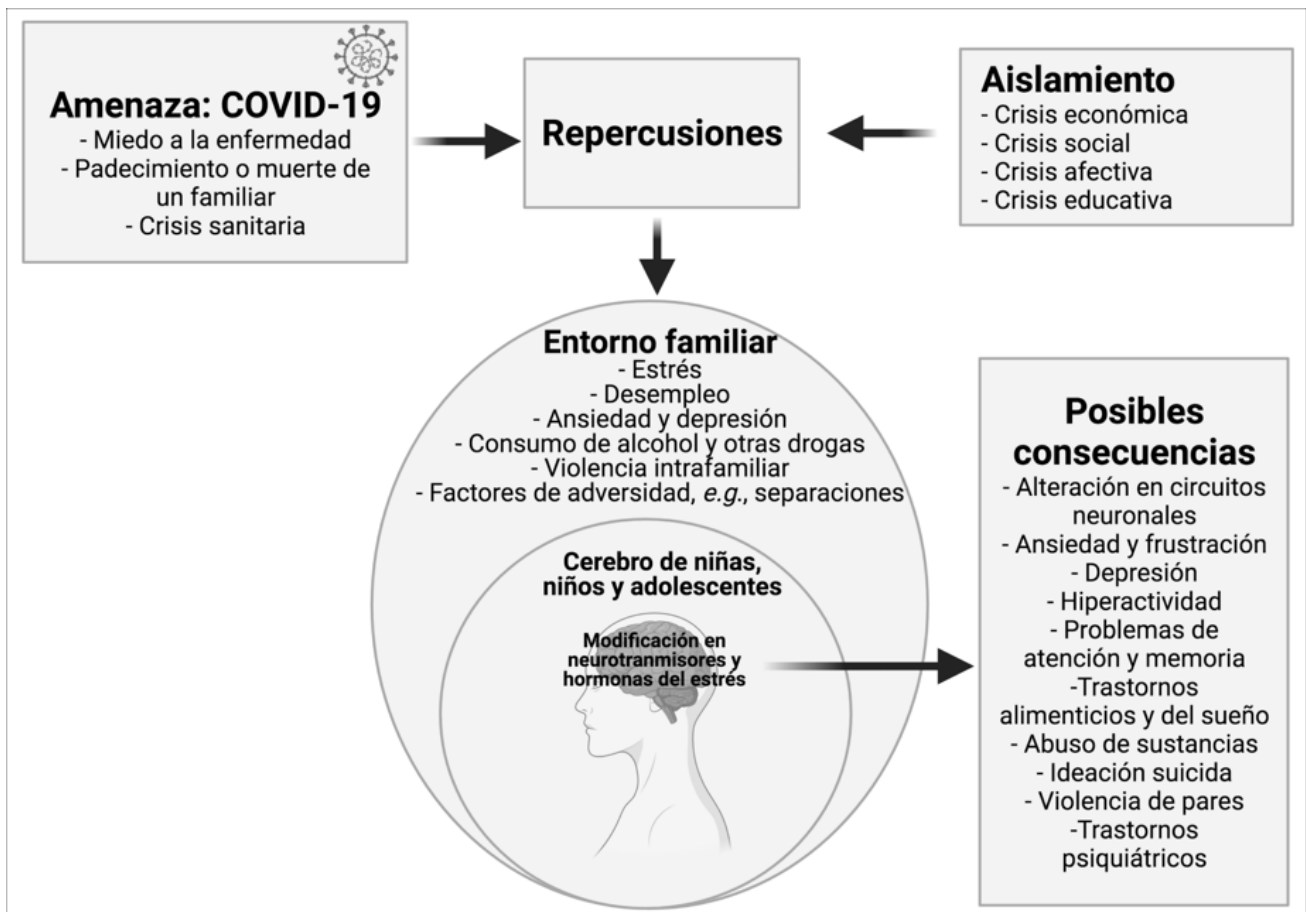
modificaciones a nivel genético, neuroquímico y neurofisiológico en el cerebro adolescente!

El contexto pandémico expone a los adolescentes a violencia doméstica, frustración por alteración de los procesos educativos, disminución de la socialización (aspecto de gran importancia para este grupo etario) y al consumo de drogas como forma de evasión.<sup>1-3</sup> (Figura 1)

Durante la pandemia —y probablemente después de ella— los profesionales de salud y de educación deberán considerar seriamente el riesgo de trastorno por estrés postraumático entre adolescentes,<sup>1</sup> caracterizado por pesadillas e insomnio, recuerdos repentinos, irritabilidad, ansiedad y conductas depresivas, entre otras.

#### Referencias

1. Cortés ME. COVID-19 as a threat to the mental health of the adolescents. *Rev Peru Investig Salud*. 2020; 4(4): 192–4. <https://doi.org/10.35839/repis.4.4.757>
2. Palacio-Ortiz JD, Londoño-Herrera JP, Nanclares-Márquez A, Robledo-Rengifo P, Quintero-Cadavid CP. Trastornos psiquiátricos en los niños y adolescentes en tiempo de la pandemia por COVID-19. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2020; 49(4): 279–88. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2020.05.006>
3. de Figueiredo CS, Sandre PC, Portugal LCL, Mázala-de-Oliveira T, da Silva Chagas L, Raony Í, et al. COVID-19 pandemic impact on children and adolescents' mental health: Biological, environmental, and social factors. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2021; 106(Aug): 110171. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110171>



**Figura 1.** Interacción entre elementos y sus posibles consecuencias entre los adolescentes ante el contexto de la pandemia de enfermedad por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). Adaptada de Palacio-Ortiz et al.<sup>2</sup> y de Figueiredo et al.<sup>3</sup> Figura creada con BioRender.com

4. Reh RK, Dias BG, Nelson CA, Kaufer D, Werker JF, Kolb B, et al. Critical period regulation across multiple timescales. *Proc Natl Acad Sci.* 2020; 117(38): 23242–51. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820836117>
5. Vargas L. Entorno íntimo y psiconeuroendocrinología del estrés crónico. *Rev Chil Neuropsiquiatr.* 1984; 22(4): 259–64.

**Agradecimientos:** A la Prof. Andrea Alfaro Silva, M.Ed. (Programa de Doctorado en Educación, UMCE - Chile) por sus útiles sugerencias al manuscrito.

## Síndrome de Down y COVID-19: Una Breve Perspectiva

### *Down Syndrome And COVID-19: A Brief Perspective*

Eddy Paz-Maldonado

Señora editora:

Con el surgimiento de la pandemia por COVID-19 se exacerbaron las desigualdades en la mayoría de países de todo el mundo, pero particularmente en aquellos en vías de desarrollo donde a las personas con Síndrome de Down se les ofrece menos oportunidades de acceder a diversos servicios, incluidos los de índole médica. Dichos seres humanos tienen mayor riesgo de contagiarse,<sup>1-4</sup> son más propensos a la hospitalización<sup>1-4</sup> y presentan altas tasas de mortalidad por COVID-19,<sup>2</sup> producto de las distintas comorbilidades entre ellas: la diabetes, la obesidad y la demencia,<sup>2,3</sup> lo que provoca dificultades respiratorias y trágicos desenlaces.<sup>3,4</sup>

Por consiguiente, deben llevarse a cabo diversas medidas en busca de contribuir con la mejora de la calidad de vida de tales individuos. En primer lugar, es necesario desarrollar un trabajo colectivo con las familias y cuidadores con la finalidad de continuar entrenando a las personas con Síndrome de Down en la realización de una serie de rutinas relacionadas con la higiene y el cuidado personal. En segundo término, se requiere mejorar los hábitos alimentarios e incentivar la práctica de actividades deportivas y recreativas. Esto permitirá disminuir la obesidad, el estrés prolongado, preparar física y emocionalmente a la persona en caso de contagiarse. En tercer lugar, debe ponerse atención en los métodos de prevención y el tipo de tratamiento brindado. Estos elementos son determinantes para mitigar las infecciones y evitar las complicaciones por COVID-19.<sup>3</sup>

En conclusión, las personas con Síndrome de Down requieren de un constante apoyo por parte de sus familias,

cuidadores y los diferentes profesionales de la salud.<sup>5</sup> Además, deben ser incluidas en los planes de vacunación, dado que son una población de alto riesgo durante la emergencia sanitaria por COVID-19.<sup>3</sup>

#### Referencias

1. De Cauwer H, Spaepen A. Are patients with Down syndrome vulnerable to lifethreatening COVID19? *Acta Neurol Belg* 2020. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01373-8>
2. Hüls A, Costa ACS, Dierssen M, Baksh RA, Bargagna S, Baumer NT, et al. An international survey on the impact of COVID-19 in individuals with Down syndrome. *medRxiv [Preprint]* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.11.03.20225359>
3. Malle L, Gao C, Hur C, Truong HQ, Bouvier NM, Percha B, et al. Individuals with Down syndrome hospitalized with COVID-19 have more severe disease. *Genet Med* 2021; 23(3): 576-580. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01004-w>
4. Vita S, Di Bari V, Corpolongo A, Goletti D, Espinosa J, Petracca S, et al. Down Syndrome patients with COVID-19 pneumonia: A high-risk category for unfavourable outcome. *Int J Infect Dis* 2021;(103): 607-610. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.188>
5. Ortega MDC, Borrel JM, Bermejo TDJ, González-Lamuño D, Manso C, De la Torre R, et al. Lessons from individuals with Down syndrome during COVID-19. *Lancet Neurol* 2020; 19(12): 974-975. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30401-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30401-4)

## Un Ejemplo del Factor Bayes Para el Contraste de Hipótesis en la Investigación de Neurología

### *An Example Of The Bayes Factor In Hypothesis Contrasting In Neurology Research*

Cristian Antony Ramos-Vera

Estimada Editora:

Se recomienda la replicación de las investigaciones en ciencias de la salud basadas en la significación estadística de la hipótesis nula (NHST;  $p < 0.05$ ) para generar una evidencia en la investigación en Neurología con mayor credibilidad. Un estudio reciente que evaluó una correlación estadística según el paradigma clásico o frecuentista entre el deterioro cognitivo (DC) y la insuficiencia renal crónica (IRC) en 203 pacientes ecuatorianos estimó una correlación Pearson significativa de 0.766 ( $p = 0.00$ ).<sup>1</sup> Se tuvo como fin de la presente carta reportar un ejemplo sencillo de reanálisis bayesiano para comprobar la hipótesis alterna (correlación) a partir del estado de los p valores,<sup>2</sup> utilizando la escala de clasificación de Jeffreys:<sup>3-5</sup> débil, moderado, fuerte y muy fuerte. (Tabla 1)

Para el objetivo de la presente carta se consideró los datos del tamaño de muestra y el coeficiente de correlación (IRC-DC) reportado por Gómez et al y otros.<sup>1</sup> El factor Bayes es el método idóneo más intuitivo para cuantificar la evidencia de las hipótesis estadísticas dado los datos mediante dos interpretaciones: BF10 (a favor de la hipótesis alternativa de significancia) y BF01 (a favor de la hipótesis nula), con un intervalo de credibilidad del 95%.<sup>3-5</sup>

Los resultados obtenidos del factor Bayes evidenciaron que  $BF_{10} = 1.37e+37$  y  $BF_{01} = 7.3e-38$  e IC95% [0.699 - 0.816], lo que respaldó los resultados con respecto a la relación estadística entre IRC-DC reportada por Gómez et al y otros.<sup>1</sup> Estos hallazgos fueron estables con un valor similar del factor Bayes máximo ( $\max BF_{10} = 1.423e+37$ ).

**Tabla 1.** Valores de interpretación cuantificable del factor Bayes.

>30	Muy fuerte	Hipótesis alternativa
10+30	Fuerte	Hipótesis alternativa
3.1-10	Moderado	Hipótesis alternativa
1.1-3	Débil	Hipótesis alternativa
1	0	No evidencia
0.3-0.9	Débil	Hipótesis nula
0.29-0.1	Moderado	Hipótesis nula
0.09-0.03	Fuerte	Hipótesis nula
< 0.03	Muy fuerte	Hipótesis nula

Nota: Creación propia según la escala de clasificación de Jeffreys<sup>5</sup>

#### Referencias

- Gómez-Andrade LF, Lindao-Solano MO, Vásquez-Cedeño DA, Tettamanti-Miranda D. (2020). Asociación entre Enfermedad Renal Crónica no terminal y Deterioro Cognitivo en Adultos entre 55 a 65 años de edad. *Rev Ecuatoriana Neurol.* 2020;29(1): 30-34.
- Ly A, Raj A, Etz A, Gronau QF, Wagenmakers E-J. Bayesian reanalyses from summary statistics: a guide for academic consumers. *Adv Meth Pract Psychol Sci.* 2018; 1:367-374 <https://doi.org/10.1177%2F2515245918779348>
- Quintana, DS, Williams DR. Bayesian alternatives for common null-hypothesis significance tests in psychiatry: a non-technical guide using JASP. *BMC Psychiatr.* 2018; 18(1):178. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1761-4>
- Nuzzo RL. An introduction to Bayesian data analysis for correlations. *PM&R.* 2017;9(12):1278-82. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.11.003>
- Goss-Sampson MA. Bayesian Inference in JASP: A Guide for Students. University of Amsterdam: JASP team; 2020. <http://dx.doi.org/10.17605/OSF.IO/CKNXM>



## Alternativas Para Navegar Hasta Que se Calme el Mar *Alternatives To Sailing Until The Sea Calms Down*

Ricardo Vivanco Menoscal

Estimada editora:

Ha transcurrido un año desde el inicio de la pandemia por COVID-19 y junto a esta las medidas de distanciamiento social. Durante este tiempo, la educación médica ha sufrido cambios relevantes incluyendo el uso de videoconferencias para impartir clases y la suspensión indefinida de prácticas intrahospitalarias. No obstante, me preocupa el impacto que estos cambios puedan tener en nosotros como futuros médicos. Por lo tanto, escribo esta carta con el objetivo de ilustrar los beneficios de la exposición a pacientes mediante la educación intrahospitalaria, y de proponer alternativas para conservar estos beneficios en nuestro medio de aprendizaje actual.

La práctica con pacientes dentro de los hospitales tiene varias ventajas relevantes para nuestra formación médica. Primero, podemos mejorar nuestras habilidades semiológicas, al tomar historias clínicas, realizar exámenes físicos, y reconocer hallazgos anormales. La importancia de la semiología en neurología está bien establecida; permite al médico llegar a un diagnóstico más rápido, ahorrar costos y forjar una relación médico-paciente.<sup>1</sup> Segundo, luego de revisar al paciente, usualmente, se discute sobre posibles diagnósticos diferenciales, siendo esta la mejor estrategia para refinar nuestro razonamiento clínico.<sup>2</sup> Tercero, se podría resolver la "neurofobia" (aversión por las neurociencias) en los estudiantes, un problema prevalente en nuestro medio.<sup>3</sup> Esto parece deberse a que al aplicar conocimientos teóricos en un paciente, se percibe mayor dominio sobre la neurología originando una experiencia gratificante.<sup>4</sup> Como decía Sir William Osler, padre de la medicina moderna: *"Estudiar el fenómeno de la enfermedad sin libros es navegar un mar inexplorado, mientras que estudiar libros sin pacientes es nunca navegar en el mar en absoluto."*

A pesar de todos los beneficios, estos no superan el riesgo de exponernos a un ambiente con alta probabilidad de contagio. Esto ha hecho que educadores en todo el mundo propongan ideas innovadoras para adaptarnos a este nuevo modelo educacional.<sup>5</sup> Para empezar, el uso de plataformas de teleconferencias se volvió la principal alternativa para el salón de clases, permitiendo a los estudiantes seguir avanzando en su carrera desde la seguridad del hogar. Adicionalmente, se han hecho esfuerzos para mantener la exposición del cuidado hacia los pacientes. El Imperial College London ha facilitado a sus estudiantes grabaciones de entrevistas a pacientes y ha implementado tecnologías en telemedicina, en la que los estudiantes y el médico docente pueden comunicarse con el paciente de forma remota sin riesgo de exposición al virus.<sup>6</sup> La Irvine School of Medicine está aplicando un concepto similar, donde el médico se encuentra con el paciente y se comunican con estudiantes por una videoconferencia.<sup>7</sup> Este nuevo método ha sido ampliamente aceptado por los estudiantes, algo que podría ayudar a muchos estudiantes desmotivados con las clases en línea. Por último, personalmente he recurrido a recursos para mejorar específicamente en razonamiento clínico como los artículos de "Clinical Reasoning" en Neurology, "Clinical Cases" de The New England Journal of Medicine y "Razonamiento clínico" de la Revista Ecuatoriana de Neurología,<sup>8,9</sup> y también podcasts como "The Clinical Problem Solvers". Se debe resaltar que el contacto directo con los pacientes nunca podrá ser sustituido por ninguno de estos métodos, pero podrían relevar temporalmente la práctica carente en la educación actual (Figura 1).



**Figura 1.**

\*Concepto adaptado de Nicholl et. al.<sup>4</sup>

En el pasado, se ha dicho que debe haber cambios en la enseñanza ecuatoriana de medicina<sup>3</sup> y especialmente incorporar métodos que han sido exitosos en otros países.<sup>10</sup> Por lo tanto, propongo que se implemente el uso de telemedicina y videos de entrevistas a pacientes por parte de los docentes de Medicina, especialmente en asignaturas clínicas, y recomiendo a los estudiantes que incentiven a la discusión de casos clínicos durante las clases y que complementen su educación con otros recursos en línea.

### Referencias

- Hillis JM, Milligan TA. Teaching the Neurological Examination in a Rapidly Evolving Clinical Climate. *Semin Neurol.* agosto de 2018;38(4):428–40. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1667135>
- Trowbridge RL, Olson APJ. Becoming a teacher of clinical reasoning. *Diagnosis.* el 28 de marzo de 2018;5(1):11–4. <https://doi.org/10.1515/dx-2018-0004>
- Moreno Zambrano D, Santibáñez Vásquez R. Neurofobia entre los estudiantes de la Carrera de Medicina de sexto a décimo semestre en la Universidad Católica Santiago de Guayaquil. *Revista Ecuatoriana de Neurología.* 2013;22(1-3):46-52.
- Nicholl DJ, Appleton JP. Clinical neurology: why this still matters in the 21st century. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* el 1 de febrero de 2015;86(2):229–33. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306881>
- Dedeilia A, Sotiropoulos MG, Hanrahan JG, Janga D, Dedeilias P, Sideris M. Medical and Surgical Education Challenges and Innovations in the COVID-19 Era: A Systematic Review. *In Vivo.* junio de 2020;34(3 Suppl):1603–11. <https://doi.org/10.21873/invivo.11950>
- Mian A, Khan S. Medical education during pandemics: a UK perspective. *BMC Medicine.* el 9 de abril de 2020;18(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01577-y>
- Hofmann H, Harding C, Youm J, Wiechmann W. Virtual bedside teaching rounds with patients with COVID-19. *Medical Education.* 2020;54(10):959–60. <https://doi.org/10.1111/medu.14223>
- Santibáñez-Briones V, García-Santibáñez R. Razonamiento Clínico: Mujer de 63 Años de Edad Presenta Trastornos del Habla, Trastornos del Lenguaje y Debilidad del Lado Derecho. *Revista Ecuatoriana de Neurología.* 2015;24(1-3):50-53.
- Santibáñez-Briones V, García-Santibáñez R. Razonamiento Clínico: Hombre de 57 Años de Edad con Dolor y Debilidad Muscular Proximal. *Revista Ecuatoriana de Neurología.* 2016;25(1-3):76-79.
- Joffre CP, Delgado B, Kosik RO, Huang L, Zhao X, Su T-P, et al. Medical education in Ecuador. *Med Teach.* diciembre de 2013;35(12):979–84. <https://doi.org/10.3109/0142159x.2013.826789>

# Ronquido, Eventos Respiratorios y Cardíacos Después de la Colocación de un Dispositivo de Avance Mandibular

## *Snoring, Respiratory And Cardiac Events After The Placement Of A Mandibular Advancement Device*

Juan Alberto Aristizabal-Hoyos<sup>1</sup>, Olga Patricia López-Soto<sup>2</sup>, María Alejandra Correa-Gómez<sup>3</sup>, Lorena Londoño-Arredondo<sup>3</sup>, Diana Mutiz-Díaz<sup>3</sup>, Andrés Gómez-Botero<sup>4</sup>, Jackeline Mulett-Vásquez<sup>5</sup>, Francia Restrepo-de-Mejía<sup>6</sup>

### Resumen

**Objetivo:** Comparar los niveles de ronquido, como síntomas o predecesores de la Apnea Obstructiva del Sueño (AOS), antes y después de la colocación de un nuevo dispositivo de avance mandibular (DAM), colocado como opción para el control de los mecanismos patológicos respiratorios del sueño que se han asociado con disfunciones cognitivas, somnolencia diurna excesiva y como un agravante del desarrollo del Alzheimer y del Parkinson.

**Metodología:** Estudio de serie de casos que consideró 12 adultos roncadores identificados inicialmente con el App Roncolab®. Se realizó historia clínica del sueño y polisomnografía (PSG) inicial (A) y final de control (D). Se colocó un nuevo diseño de DAM que se revisó cada 20 días durante dos meses. Se analizaron parámetros neurofisiológicos, cardiopulmonares y del sueño. Las diferencias estadísticas entre las variables se establecieron según la distribución de los datos con pruebas de t-student o U de Mann-Whitney.

**Resultados:** El promedio de eventos de ronquido según PSG fueron (A: D: 260) con  $p > 0,05$ ; según el Roncolab® (A: 73.6; D: 22.6) con un  $p < 0,05$ . No hubo diferencias entre los promedios de oximetría (A: 0.84; D: 0.83) ni frecuencia cardíaca (A: 65; D: 66.9).

**Conclusiones:** A corto plazo no hubo diferencia estadísticamente significativa después de la colocación del DAM en los eventos respiratorios y cardíacos, la oximetría ni en los episodios de apnea según PSG. El Roncolab® registró disminución significativa de los eventos de ronquido.

**Palabras clave:** Ronquido, Disfunciones cognitivas, Apnea obstructiva del sueño, Férulas oclusales

### Abstract

**Objective:** To compare snoring levels, respiratory and cardiac events before and after the placement of a new mandibular advancement device (MAD) designed for snoring control, placed as an option for the control of pathological mechanisms respiratory disorders that have been associated with cognitive dysfunction, excessive daytime sleepiness and as an aggravator of the development of Alzheimer's and Parkinson's.

**Methodology:** Study of a case series that considered 12 snoring adults initially identified with the Roncolab® App. A clinical history of sleep and initial (A) and final (D) polysomnography (PSG) was performed. A new design of intra-oral mandibular advancement device for snoring control was placed, which was reviewed every 20 days for two months. Neurophysiological, cardiopulmonary and sleep parameters were analyzed. The statistical differences between the variables were established according to the distribution of the data with tests of t-student or Mann-Whitney U.

**Results:** The average snoring events according to PSG were (A: 198; D: 260) with  $p > 0.05$ ; according to Roncolab® (A: 73.6; D: 22.6) with a  $p < 0.05$ . There were no differences between the oximetry averages (A: 0.84; D: 0.83) or heart rate (A: 65; D: 66.9).

**Conclusions:** There was no statistically significant difference in respiratory, cardiac events, oximetry nor apnea episodes according to PSG, after the placement of the manufactured DAM. Roncolab® registered a significant decrease in snoring events.

**Keywords:** Snoring, Cognitive dysfunction, Sleep apnea syndrome, Obstructive apnea, Occlusal splints.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

<sup>1</sup>Rehabilitador Oral, docente investigador Grupo INSAO, Universidad Autónoma de Manizales.

<sup>2</sup>Odontóloga, Epidemióloga clínica, docente investigadora, Grupo INSAO, Universidad Autónoma de Manizales.

<sup>3</sup>Odontólogas, residentes del posgrado de Rehabilitación Oral, Universidad Autónoma de Manizales.

<sup>4</sup>Ortodoncista, investigador, Universidad Autónoma de Manizales.

<sup>5</sup>Ortodoncista, docente investigadora, Grupo INSAO, Universidad Autónoma de Manizales.

<sup>6</sup>Médica Fisiatra, PhD en Ciencias Sociales, docente investigadora, Grupo NEURO-APRENIZAJE, Universidad Autónoma de Manizales.

Correspondencia:

Juan Alberto Aristizabal Hoyos  
Universidad Autónoma de Manizales  
Antigua Estación del Ferrocarril  
Teléfono: 8727272  
E-mail: jaristi@autonoma.edu.co

## Introducción

El ronquido es un fenómeno acústico común que puede precipitar la falta de armonía social. Con frecuencia produce consecuencias sociales significativas, ya sea interrumpiendo una relación armoniosa entre dos personas o, a veces, sacando a la superficie la falta de armonía subyacente. El ronquido es el síntoma principal, y a veces el único, de la apnea obstructiva del sueño (AOS) y en algunos pacientes puede ser su precursor.<sup>1</sup> Los síntomas colaterales del ronquido no son siempre evidentes, presentándose un potencial riesgo de sufrir inesperadamente accidentes vasculares tanto cardíacos como cerebrales durante el sueño que por su carácter subclínico son difíciles de prevenir.<sup>2</sup>

No existen políticas de salud claras y efectivas para el control de las alteraciones del sueño,<sup>3</sup> ni mucho menos la conformación de equipos multidisciplinarios para enfrentarla. Los trastornos del sueño afectan la salud física y mental, empeorando el pronóstico de aquellos que sufren otras comorbilidades como la enfermedad cardiovascular, la insuficiencia cardíaca, la diabetes, los accidentes cerebrovasculares, los cambios conductuales como depresión, irritabilidad y disminución de las capacidades intelectuales y laborales como consecuencia.<sup>4</sup>

El ronquido afecta a alrededor del 20% de la población adulta; 24% de hombres y 14% de mujeres. La incidencia aumenta hasta 50% en hombres mayores de 60 años.<sup>5</sup> La etiología de los trastornos respiratorios relacionados con el sueño es multifactorial. El ronquido no apneico se caracteriza por oscilaciones audibles de alta frecuencia de los tejidos blandos faríngeos, y oclusiones y aperturas parciales y rápidas alternas de la faringe<sup>6</sup> sin episodios de apnea. El mecanismo subyacente consiste en una hipotonía inducida por el sueño que causa vibración de los tejidos blandos en la vía aérea superior, una caída en la presión intra-faríngea, y el estrechamiento de la columna de aire durante la inspiración. La perturbación puede originarse a diferentes niveles anatómicos y puede ser intermitente o continua.<sup>7</sup> Además, este problema de salud puede ser un síntoma o puede llevar a un trastorno más severo llamado Apnea Obstructiva del Sueño (AOS). La AOS se caracteriza por ceses completos o parciales repetidos del flujo de aire durante sueño, seguido por una reducción en la saturación de oxígeno en la sangre.<sup>8</sup>

Los estudios electrofisiológicos del cerebro de pacientes con AOS muestran vigilia frecuente, excitación y aumento de las transiciones de las fases del sueño, que se traducen en alteraciones de la estructura y en el ritmo de este.<sup>9</sup> La micro-estructura alterada del sueño puede reflejar uno de los mecanismos patológicos de los trastornos del sueño en pacientes con AOS y se asociaría con disfunción cognitiva y somnolencia diurna excesiva.<sup>10</sup> Los trastornos del sueño se encuentran con frecuencia en la enfermedad de Parkinson, donde se reporta una prevalencia tan alta como un 60% a un 90%. Se estima que del 20% al 60% de los pacientes con Parkinson tienen -AOS concomitante.<sup>11</sup>

También hay evidencia científica de un aumento en la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer en pacientes con AOS (0.8% vs 0.3%) con un factor de correlación de 2.17 después de ajustar por factores de confusión.<sup>12</sup> En los pacientes con AOS que recibieron tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) o tratamiento quirúrgico disminuyó la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer en comparación con aquellos sin tratamiento (0.4% vs. 1.8% por 1,000 años-persona).<sup>12</sup> La relación entre la AOS y el Alzheimer se explica por dos mecanismos: fragmentación del sueño e hipoxia intermitente. Durante el sueño, el sistema linfático elimina los solutos tóxicos extracelulares del cerebro que se acumulan durante la vigilia. Primero, la AOS induce excitación y sueño fragmentado que afecta negativamente la limpieza cerebral de productos tóxicos ( $\beta$ -amiloide). En segundo lugar, la hipoxia intermitente nocturna daña las enzimas que equilibran la vigilia.<sup>12</sup>

Se ha reportado también que los tratamientos convencionales para la AOS como el CPAP, la cirugía y los aparatos orales en pacientes sin demencia, han producido mejoras en los déficits neurofisiológicos.<sup>17</sup> En el estudio de Tsai et al del 2019,<sup>18</sup> los pacientes con AOS que recibieron tratamiento mostraron un desarrollo de Alzheimer significativamente menor. Es posible entonces considerar al AOS como un objetivo potencialmente modificable para ralentizar o prevenir el proceso de desarrollo de Alzheimer.<sup>12</sup>

Uno de los tratamientos aceptados para el control del ronquido y de la AOS leve o moderada es la colocación de un dispositivo intraoral de avance mandibular (DAM). Existen amplias diferencias en los diversos tipos de DAM disponibles, incluidos los métodos de fabricación utilizados, el diseño (mono o dúo-bloque) y la libertad de movimientos de la mandíbula. Además, ciertos factores específicos del dispositivo también influyen en el resultado del tratamiento.<sup>19</sup> La evaluación precisa de la eficacia de los aparatos orales es primordial para lograr resultados óptimos.

Este estudio pretende comparar los niveles de ronquido, eventos respiratorios y cardíacos antes y después de la colocación de un nuevo DAM diseñado para el control del ronquido, colocado como una estrategia para el control de los mecanismos patológicos respiratorios del sueño que se han asociado con disfunciones cognitivas y como un agravante del desarrollo del Alzheimer y del Parkinson.

## Materiales y métodos

Este estudio observacional descriptivo de serie de casos consideró, como población, las personas que consultaban por ronquido en la noche, que afectaba su calidad de vida y como población de referencia, las personas que consultaban en una clínica del sueño de una entidad universitaria. La muestra fue por intención debido al costo del DAM y al costo y complejidad de las pruebas diagnósticas. El presente informe incluyó 12 pacientes de la muestra total planteada en el macroproyecto.

La investigación fue autorizada por un Comité de Bioética de la entidad universitaria dónde se realizó el proyecto. (Acta Comité de Bioética UAM-092 de 2019) Todos los pacientes firmaron consentimiento informado. Los criterios de inclusión exigieron que cada participante fuera mayor de edad, vinculado a una Entidad Promotora de Salud (EPS), roncadador oral crónico no estructural, y mediante cribado de sensibilidad se incluyó el sujeto que tuviera: a) percepción de ronquido o de respiración interrumpida durante el sueño por auto informe o por reporte de compañero de cuarto; b) resultados de los episodios de ronquido mediante una aplicación informática para móviles (App): Roncolab®, aplicación que monitoriza la calidad del sueño mediante la grabación de los ronquidos y un diagnóstico definitivo mediante polisomnografía. Se excluyeron los sujetos con: menos de ocho dientes en boca, presencia de enfermedad periodontal activa, alteraciones temporo-mandibulares, enfermedad respiratoria estructural, problemas de tabique, cornetes, adenoides, pólipos, amígdalas hipertroficadas, paladar blando y epiglotis alargada que exigieran una valoración por parte del otorrino y el tratamiento correspondiente.

Los participantes se sometieron a una polisomnografía previa y otra a 60 días después de la instalación del DAM (uso nocturno). La polisomnografía (PSG) fue realizada por una tecnóloga del laboratorio del sueño que desconocía los objetivos de la investigación y las características del individuo. Una fisiatra con capacitación en lectura de polisomnografías interpretó el examen. La PSG consideró una electro-oculografía, un electro-miograma, una medida de flujo de aire, la medida del esfuerzo respiratorio, la medida de la presencia de ronquido, el monitoreo de la función cardíaca, la medida de la oxigenación y el monitoreo de la posición del cuerpo. La electroencefalografía tomó la actividad eléctrica superficial del cerebro y permitió identificar las etapas del sueño y del insomnio. La información se recolectó a partir de la herramienta de análisis automático incorporado en el software del polisomnógrafo Cadwell Easy III, versión actualizada

cada año. En cuanto al ronquido, se registró mediante un micrófono de ronquido y la señal en forma de onda. Cada vez que hubo un evento de ronquido, la técnica tomó nota.

Para la elaboración del dispositivo “DAM” (conformado por dos placas, una en maxilar superior y otra en maxilar inferior) se tomaron impresiones en alginato de los arcos dentarios, realizando el vaciado en yeso tipo III siguiendo las instrucciones del fabricante. Una vez obtenido el modelo, se bloquearon las áreas más retentivas que dificultaran una adecuada vía de inserción del “DAM”. Se procedió al termoformado de las placas y al recorte del perímetro de los flancos vestibulares y linguales dejando por vestibular de 2 a 3 mm de la encía recubiertos, cuidando aliviar la inserción del frenillo lingual y los torus mandibulares. Seguidamente se citó al sujeto para las pruebas individuales de cada placa, observando la retención, las zonas de compresión de los tejidos blandos y las desadaptaciones o fallas en el procedimiento. Una vez chequeada la oclusión, se solicitó al sujeto que adelantara su mandíbula inicialmente de 3 a 5 mm y se tomaron las guías para realizar el ensamble del aparato en esa posición protrusiva. Una vez colocado el “DAM” se dieron las indicaciones sobre su uso y mantenimiento, y se solicitó el uso de la aplicación móvil Roncolab® que monitorea el ronquido con audios, gráficas y estadísticas. Se solicitó al participante que tomara este monitoreo por una semana, para valorar los resultados y determinar si el grado de avance inicial era suficiente para eliminar el ronquido y si no, para realizar el avance progresivo que permitiera el “DAM.” Así, buscando obtener de una manera fisiológica y gradual, la posición óptima para cada caso. Se realizaron citas de control cada 20 días, para determinar posibles molestias, valorar la mejoría y la adaptabilidad al dispositivo y para realizar reparaciones e incluso la reposición total si era necesario.

A nivel estadístico, para determinar la distribución de los datos se empleó la prueba de Shapiro-Wilk. Se establecieron las diferencias entre las variables antes y después del uso del DAM, utilizando pruebas de t - student cuando las variables presentaban distribución normal, y

**Tabla 1.** Índice de ronquido según polisomnografía de acuerdo con la posición al dormir, antes y después de la colocación de un nuevo dispositivo colocado para su control.

Variable	Grupo	Obs	Promedio	E.E.	D.E.	IC 95%	P valor*
Índice de ronquido boca arriba	Antes	12	175.63	61.14	211.79	41.07 310.20	0.14
	Después	12	288.84	63.13	218.68	149.90 427.78	
Índice de ronquido posición izquierda	Antes	10	239.25	104.05	329.04	3.87 474.63	0.44
	Después	11	306.15	86.02	285.28	114.50 497.81	
Índice de ronquido posición boca abajo	Antes	1	106.6				
	Después	6	96.13	91.00	222.90	-137.79 330.06	
Índice de ronquido posición derecha	Antes	9	181.74	93.62	280.87	-34.15 397.64	0.56
	Después	8	125.80	84.71	239.59	-74.50 326.10	
Índice de Ronquido (general)	Antes	12	198.88	68.89	238.63	47.27 350.50	0.23
	Después	12	260.02	53.33	184.75	377.40	

D.E. desviación estándar; E.E. error estándar; IC95% intervalo de confianza al 95%; Obs: número de observaciones. \*prueba U Mann-Whitney

**Tabla 2.** Promedio de eventos de ronquido según aplicación Roncolab® antes y después de la colocación de un nuevo dispositivo de avance mandibular colocado para su control.

	Grupo	Obs	Promedio	E.E.	D.E.	IC 95%		P valor*
1. Promedio silencio (%)	Inicial	12	73.00	5.68	19.67	60.51	85.49	0.028*
	Final	12	88.33	2.96	10.25	81.82	94.84	
2. Promedio tenue (%)	Inicial	12	20.33	4.07	14.10	11.38	29.29	0.05*
	Final	12	9.92	2.40	8.31	4.64	15.19	
3. Promedio fuerte (%)	Inicial	12	5.67	1.93	6.69	1.41	9.92	0.13*
	Final	12	1.75	0.85	2.96	-0.13	3.63	
4. Promedio épico	Inicial	12	0.17	0.17	0.58	-0.20	0.53	0.31*
	Final	12	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
5. Promedio roncometría	Inicial	12	14	3	12	7	22	0.11*
	Final	12	7	3	11	0	14	
6. Promedio sueño (min)	Inicial	12	386.92	21.3	73.77	340.04	433.8	0.25§
	Final	12	354.75	42.8	148.5	260.43	449.1	
7. Promedio ronquido (min)	Inicial	12	73.67	23.6	81.96	21.59	125.7	0.008*
	Final	12	22.67	9.19	31.83	2.44	42.89	

D.E. desviación estándar; E.E. error estándar; IC95% intervalo de confianza al 95%; Obs: número de observaciones. \*U Mann-Whitney; § t-student

**Tabla 3.** Frecuencia cardíaca, oximetría en MOR y NMOR e índice de eventos de desaturación antes y después de la colocación de un nuevo dispositivo para el control del ronquido.

Frecuencia cardíaca								
	Grupo	Obs	Promedio	E.E.	D.E.	IC 95%		P valor*
Promedio tasa cardíaca TEC	Antes	12	65	3.473	12.030	57.356	72.644	0.79
	Después	12	66.91	5.080	17.599	55.735	78.098	
Oximetría								
Promedio de oximetría en el tiempo total de sueño	Antes	12	0.911	0.006	0.020	0.898	0.924	0.36§
	Después	12	0.908	0.007	0.025	0.892	0.923	
Promedio de oximetría despierto	Antes	11	0.955	0.004	0.013	0.946	0.963	0.28§
	Después	10	0.959	0.007	0.022	0.943	0.975	
Mínimo oximetría en NMOR	Antes	12	0.840	0.015	0.052	0.807	0.873	0.34§
	Después	12	0.831	0.015	0.053	0.797	0.865	
Mínimo oximetría en MOR	Antes	12	0.829	0.014	0.050	0.798	0.861	0.41§
	Después	12	0.824	0.016	0.054	0.790	0.858	
Mínimo oximetría en tiempo total de sueño	Antes	12	0.825	0.015	0.052	0.792	0.858	0.39§
	Después	12	0.819	0.016	0.055	0.784	0.854	
Mínimo oximetría despierta	Antes	11	0.883	0.011	0.036	0.858	0.907	0.36§
	Después	10	0.889	0.015	0.046	0.856	0.922	
Max oximetría en NMOR	Antes	12	0.967	0.004	0.014	0.958	0.975	0.45§
	Después	12	0.968	0.006	0.019	0.955	0.980	
Max oximetría en MOR	Antes	12	0.968	0.004	0.014	0.959	0.976	0.42§
	Después	12	0.969	0.007	0.023	0.955	0.984	
Max oximetría en tiempo total de sueño	Antes	12	0.970	0.004	0.013	0.962	0.978	0.31§
	Después	12	0.973	0.006	0.020	0.961	0.986	
Max oximetría despierto	Antes	11	0.955	0.004	0.013	0.946	0.963	0.28§
	Después	10	0.959	0.007	0.022	0.943	0.975	
Índice de eventos de desaturación	Antes	12	11.200	3.066	10.620	4.453	17.947	0.19§
	Después	12	15.367	3.394	11.759	7.896	22.838	
Tiempo en % con saturación por debajo de 89%	Antes	12	0.161	0.078	0.271	-0.011	0.333	0.41*
	Después	12	0.201	0.075	0.259	0.036	0.365	
Tiempo en minutos con saturación por debajo de 89%	Antes	12	0.161	0.078	0.271	-0.011	0.333	0.36*
	Después	12	0.201	0.075	0.259	0.036	0.365	

D.E. desviación estándar; E.E. error estándar; IC95% intervalo de confianza al 95%; Obs: número de observaciones. \*U Mann-Whitney; § t-student

pruebas de U de Mann-Whitney para las variables con distribución no paramétrica. La significancia estadística de todos los análisis realizados fue del 95% con una probabilidad de cometer error tipo I de 5% ( $\alpha = 0.05$ ).

### Resultados

Se incluyeron un total de 12 sujetos, de ellos el 66.67 (8 sujetos) eran del género masculino y el restante 33.33% (4 sujetos) correspondían al género femenino que se encontraban entre los 27 y 64 años (media = 41.75; D.E. = 13.03) para los hombres, y entre los 30 y 55 años (media = 48.5; D.E. = 11.42) para las mujeres.

No hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ) entre la intensidad del ronquido analizado por la polisomnografía, antes y después de la utilización del dispositivo de avance mandibular a corto plazo ( $p < 0,05$ ) (Tabla 1).

Hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en el promedio de ronquido analizado por la aplicación móvil Roncolab® antes y después de la utilización del dispositivo de avance mandibular a corto plazo (Tabla 2).

Al determinar el promedio de oximetría en el sueño MOR y NMOR, y el promedio de frecuencia cardíaca antes y después de la colocación de un aparato de avance mandibular, fabricado individualmente, se encontró que no hubo diferencia estadísticamente significativa en el promedio de oximetría en MOR y NMOR ni en el promedio de frecuencia cardíaca antes y después de la colocación del DAM (Tabla 3).

Según los parámetros de las polisomnografías, el promedio de ronquidos en arousals aumentó después de la colocación del DAM con una diferencia estadísticamente significativa. Los promedios de la duración de las etapas 2

**Tabla 4.** Resultados de los parámetros polisomnográficos antes y después de la colocación de un nuevo dispositivo para el control del ronquido.

Tiempo total de sueño		Promedio	IC 95%	P valor*
	Antes	412.83	388.88-436.79	0.194
	Después	429.58	395.28-463.89	
Tiempo de sueño MOR				
	Antes	138.50	102.36-174.64	0.81
	Después	128.13	97.66-158.59	
Tiempo de sueño NMOR				
	Antes	292.17	272.31-312.02	0.28
	Después	301.46	271.28-331.64	
Duración de la etapa 1 del sueño (N1)				
	Antes	22.67	10.66-34.67	0.077
	Después	13.50	6.98-20.02	
Duración de la etapa 2 del sueño (N2) *				
	Antes	199.25	170.35-228.15	0.86
	Después	207.38	164.89-249.86	
Duración de la etapa 3 del sueño (N3) *				
	Antes	70.25	40.27-100.23	0.642
	Después	80.58	46.23-114.93	
Duración del tiempo despierto *				
	Antes	10.96	4.68-17.24	0.7
	Después	35.00	6.10-63.90	
Duración de la etapa del sueño REM				
	Antes	120.67	99.06-142.27	0.332
	Después	128.13	97.66-158.59	
Arousals con evento respiratorio*				
	Antes	4.33	0.70-7.97	0.075
	Después	9.25	4.50-14.00	
Arousals con evento de ronquido				
	Antes	8.75	4.44-13.06	0.039
	Después	14.08	9.42-18.75	
Total arousals				
	Antes	62.25	41.34-83.16	0.111
	Después	79.67	55.99-103.35	

\* Se aplicaron pruebas no paramétricas (U Mann-whitney), las demás t-student. Los valores de tiempo están en minutos.

y 3 del sueño y de la etapa REM fueron mayores después del uso del DAM ( $p > 0,05$ ) (Tabla 4).

En la presente investigación, el avance mandibular en todos los pacientes fue de 5 mm. No existió variación en esta medida.

### Discusión

La fiabilidad de la disminución del ronquido a corto plazo con un DAM, fabricado individualmente, se ha evaluado en pocos estudios. Pereira de Lima y col en el 2013<sup>20,13</sup> reportaron una reducción significativa en el índice de apnea-hipopnea (IAH) después del tratamiento con un DAM (pretratamiento promedio IAH =  $20.89 \pm 17.9$  versus IAH postratamiento promedio =  $4.43 \pm 3.09$ ). Los ronquidos se redujeron y la eficiencia y la calidad del sueño mejoraron, según lo registrado por los polisomnógrafos. Aun así, concluyeron que se necesitarían más estudios que evaluaran los efectos a largo plazo.

El ronquido es, ante todo una percepción subjetiva por parte del oyente. Tratar de que esta evaluación sea objetiva es un gran reto. En la presente investigación no es clara la coincidencia entre los datos reportados por los pacientes (subjetivos) y la aplicación móvil, en la disminución de los eventos de ronquido comparada con los resultados registrados por la polisomnografía. Estos resultados coinciden con la investigación de Hofstein,<sup>21</sup> quien concluyó que la percepción de los ronquidos era muy subjetiva y especuló que las investigaciones que estudiaran las consecuencias y el tratamiento del ronquido, debían emplear métodos más sofisticados y debidamente validados para medir el ronquido o, alternativamente, recurrir a mediciones de las anomalías fisiológicas subyacentes responsables del ronquido, como las elevaciones de la resistencia de las vías respiratorias superiores. Estos procedimientos que no se realizaron en el presente trabajo.

Los resultados de la presente investigación coinciden con lo publicado por Marty y col en el 2017<sup>22</sup> quienes reportaron que a corto plazo no había diferencia estadísticamente significativa entre la intensidad del ronquido analizado por la polisomnografía, antes y después de la utilización del DAM pero sí ( $p < 0,05$ ), en el promedio de ronquido analizado por la App Roncolab@. En este estudio hubo mejoría en la calidad de sueño valorado por los pacientes. En otros estudios donde se encontraron mejorías subjetivas por parte de los pacientes usando un DAM, 20 de 23 pacientes informaron mejoría en ronquidos o en disminución de los episodios de apnea-hipopnea y en la frecuencia de eventos de ronquido según el compañero de cama.<sup>23</sup>

En otros estudios como el de Maree Barnes y col,<sup>24</sup> se afirma que el DAM trató eficazmente la respiración desordenada del sueño y la somnolencia. En la presente investigación se encontró que el promedio de oximetría

en sueño MOR y NMOR y el promedio de frecuencia cardíaca antes y después de la colocación del aparato de avance mandibular, no registraban diferencia estadísticamente significativa. Pero, en otros estudios la oximetría de pulso registró una mejoría en el proceso de la terapia con un DAM.<sup>25</sup> Mohsenin en el 2001<sup>26</sup> indicó que los riesgos de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio no se habían demostrado para los roncadores no apneicos.

En la presente investigación no hubo cambios significativos después de colocar el DAM en ninguna de las variables analizadas según la polisomnografía. Esto coincide con lo que afirmó Robertson et al<sup>27</sup> en 2008 respecto a que los grandes cambios en la intensidad del ronquido se registraban en aquellos sujetos que usaban los DAM por periodos de tiempo prolongados de al menos 12 meses, lo que explicaría porque aún no se registraron resultados en los sujetos evaluados a dos meses.

En esta investigación hubo mayor cantidad de ronquidos con arousals después de usar el DAM. Se acepta que hay varios factores que pueden determinar que el ronquido se asocie a arousals como la resistencia del segmento parcialmente obstruido, la intensidad del esfuerzo respiratorio, el grado de hipoventilación con los cambios consecuentes en los gases de la sangre arterial y la cantidad de estimulación simpática. Es posible que los ronquidos que se mantienen a pesar del uso del DAM, se asocien a algún factor de los mencionados.<sup>28</sup>

Este estudio tiene limitaciones por considerar una muestra de 12 sujetos. En estos tamaños de muestra, es difícil encontrar relaciones y generalizaciones significativas a partir de los datos, ya que las pruebas estadísticas requieren un tamaño de muestra grande para asegurar una distribución representativa de la población y ser considerados a su vez representativos de los grupos de personas o de los tratamientos evaluados.

### Conclusión

Al realizar la comparación de eventos respiratorios y cardíacos y oximetría, a corto plazo no hubo diferencia estadísticamente significativa antes y después de la colocación del DAM fabricado individualmente. Se podría decir que el DAM no afecta ni lo respiratorio cuando es grave, ni lo cardíaco, lo que indicaría, hasta este momento, que los resultados muestran una tendencia a que este DAM se pueda aplicar sólo en caso de ronquido sin que se identifiquen problemas de hipopnea. La presente conclusión se considera provisional considerando que se analizaron sólo los primeros 12 casos.

### Referencias

1. Rasche K. Snoring and daytime sleepiness. *MMW Fortschr Med.* 2018;160(3):42-44. <https://doi.org/10.1007/s15006-018-0199-4>.



2. Rohrmeier C, Herzog M, Haubner F, Kuehnel TS. The annoyance of snoring and psychoacoustic parameters: a step towards an objective measurement. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(5):1537-43. <https://doi.org/10.1007/s00405-011-1878-2>
3. Hidalgo-Martínez P, Lobelo Rafael. Artículo de reflexión: Epidemiología mundial, latinoamericana y colombiana y mortalidad del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) *Rev. Fac. Med.* 2017; 65: S17-20. <https://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59565>
4. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, et al. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances: an update for 2005. *Sleep* 2006; 29:240–243. <https://dx.doi.org/10.1093/sleep/29.2.240>
5. Lugaresi, E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardio-circulatory disturbances. *Sleep* 1980; 3:221–224. <https://dx.doi.org/10.1093/sleep/3.3-4.221>
6. Liistro G, Stănescu DC, Veriter C, Rodenstein DO, Aubert-Tulkens G. Pattern of snoring in obstructive sleep apnea patients and in heavy snorers. *Sleep.* 1991;14(6):517-25. <https://dx.doi.org/10.1093/sleep/14.6.517>
7. Quinn SJ, Daly N, Ellis PD. Observation of the mechanism of snoring using sleep nasendoscopy. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1995;20(4):360-4. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2273.1995.tb00061.x>
8. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1978;44(6):931-8. <https://doi.org/10.1152/jappl.1978.44.6.931>
9. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2014;383(9918):736-47. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60734-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60734-5)
10. Li N, Wang J, Wang D, Wang Q, Han F, Jyothi K, Chen R. Correlation of sleep microstructure with daytime sleepiness and cognitive function in young and middle-aged adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019 ;276(12):3525-3532. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05529-y>
11. Norlinah MI, Afidah KN, Noradina AT, Shamsul AS, Hamidon BB, Sahathevan R, Raymond AA. Sleep disturbances in Malaysian patients with Parkinson's disease using polysomnography and PDSS. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(9):670-4. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.02.012>
12. da Silva-Júnior FP Jr, do Prado GF, Barbosa ER, Tufik S, Togeiro SM. Sleep disordered breathing in Parkinson's disease: a critical appraisal. *Sleep Med Rev.* 2014;18(2):173-8. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2013.04.005>
13. Tsai MS, Li HY, Huang CG, Wang RYL, Chuang LP, Chen NH, Liu CH, Yang YH, Liu CY, Hsu CM, Cheng WN, Lee LA. Risk of Alzheimer's Disease in Obstructive Sleep Apnea Patients With or Without Treatment: Real-World Evidence. *Laryngoscope.* 2020;130(9):2292-2298. <https://doi.org/10.1002/lary.28558>
14. Liguori C, Mercuri NB, Izzi F, Romigi A, Cordella A, Sancesario G, Placidi F. Obstructive Sleep Apnea is Associated With Early but Possibly Modifiable Alzheimer's Disease Biomarkers Changes. *Sleep.* 2017;40(5). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx011>
15. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):1016-1024. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30318-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30318-1)
16. Yang Q, Wang Y, Feng J, Cao J, Chen B. Intermittent hypoxia from obstructive sleep apnea may cause neuronal impairment and dysfunction in central nervous system: the potential roles played by microglia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013; 9:1077-86. <https://doi.org/10.2147/NDT.S49868>
17. Aloia MS, Ilciczky N, Di Dio P, Perlis ML, Greenblatt DW, Giles DE. Neuropsychological changes and treatment compliance in older adults with sleep apnea. *J Psychosom Res.* 2003;54(1):71-6. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00548-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00548-2)
18. Dzierzewski JM, Dautovich N, Ravyts S. Sleep and Cognition in Older Adults. *Sleep Med Clin.* 2018;13(1):93-106. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.09.009>
19. García-Campos E, Labra A, Galicia-Polo L, Sánchez-Narváez F, Haro R, Jiménez U, Poblano A. Decrease of respiratory events in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome using a mandibular advancement device assessed with split night polysomnography. *Sleep Sci.* 2016;9(3):221-24. <https://doi.org/10.1016/j.slsci.2016.10.003>
20. de Lima CM, Furquim LZ, Ramos AL. Short-term efficacy of mandibular advancement splint in treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Dental Press J Orthod.* 2013;18(3):118-23. <https://doi.org/10.1590/s2176-94512013000300019>
21. Pérez-Warnisher MT, Gómez-García T, Giraldo-Cadavid LF, Troncoso Acevedo MF, Rodríguez Rodríguez P, Carballosa de Miguel P, González Mangado N. Diagnostic accuracy of nasal cannula versus microphone for detection of snoring. *Laryngoscope.* 2017;127(12):2886-2890. <https://doi.org/10.1002/lary.26710>
22. Marty M, Lacaze O, Arreto CD, Pierrisnard L, Bour F, Chéliout-Hérou F, Simonneau G. Snoring and Obstructive Sleep Apnea: Objective Efficacy and Impact of a Chairside Fabricated Mandibular Advancement Device. *J Prosthodont.* 2017;26(5):381-386. <https://doi.org/10.1111/jopr.12401>

23. Menn SJ, Loube DI, Morgan TD, Mitler MM, Berger JS, Erman MK. The mandibular repositioning device: role in the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1996;19(10):794-800. <https://doi.org/10.1093/sleep/19.10.794>
24. Barnes M, McEvoy RD, Banks S, Tarquinio N, Murray CG, Vowles N, Pierce RJ. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):656-64. <https://doi.org/10.1164/rccm.200311-1571OC>
25. Metz JE, Attarian HP, Harrison MC, Blank JE, Takacs CM, Smith DL, Gozal D. High-Resolution Pulse Oximetry and Titration of a Mandibular Advancement Device for Obstructive Sleep Apnea. *Front Neurol*. 2019; 10:757. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00757>
26. Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and risk of stroke. *Stroke*. 2001;32(6):1271-8. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.6.1271>
27. Robertson S, Murray M, Young D, Pilley R, Dempster J. A randomized crossover trial of conservative snoring treatments: mandibular repositioning splint and nasal CPAP. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138(3):283-288. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.11.004>
28. Hoffstein V, Mateika S, Hanly P. Snoring and arousals: a retrospective analysis. *Sleep*. 1995;18(10):866-72. <https://doi.org/10.1093/sleep/18.10.866>.

# Evaluación de la Utilidad de las Escalas Pronósticas del Status Epiléptico Convulsivo en el Status Epiléptico no Convulsivo

## *Usefulness Of Status Convulsive Score In Prognosis Of Non-Convulsive Status Epilepticus*

Natalí Bein,<sup>1</sup> Eliana Garino,<sup>2</sup> Diego Ballesteros,<sup>3</sup> Ramón Leiguarda,<sup>4</sup> Damián Consalvo<sup>5</sup>

### Resumen

**Introducción:** El Status epiléptico no convulsivo (SENC) es una entidad clínica infrecuente. No existe al momento una escala específica predictora de mortalidad, así como tampoco se han definido cuáles son los factores que contribuyen al pronóstico de los pacientes. El objetivo del trabajo consiste en evaluar la utilidad de las escalas pronósticas utilizadas en el status epiléptico convulsivo (SEC): el Score de severidad de status epiléptico (STESS), la escala de RANKIN modificada de STESS (mRSTESS) y el Score de mortalidad en status epiléptico basado en la epidemiología (EMSE-EACEG) en pacientes con diagnóstico de SENC.

**Resultados:** Se analizó un total de 66 pacientes con una edad media de 59 años (DE 18.5). Mientras que el STESS y el mRSTESS fueron de utilidad para predecir alta discapacidad al momento del alta en pacientes con SENC ( $p < 0.05$  y  $p < 0.05$  respectivamente), ninguno de los tres lo fue para predecir mortalidad.

**Conclusión:** Siendo que los scores utilizados para predecir el pronóstico en pacientes con SEC no han demostrado igual precisión diagnóstica en el SENC, creemos que sería de gran utilidad validar una escala predictora de morbi-mortalidad para estos pacientes.

**Palabras claves:** Mortalidad, Pronóstico, Status epiléptico no convulsivo

### Abstract

**Introduction:** The Non-Convulsive Status Epilepticus (NCSE) is a rare clinical entity. As of today, a predictive mortality scale has not been developed. Moreover, the risk factors that contribute to the prognosis have not been clearly defined. The aim of this study was to evaluate the usefulness of the prognostic scores for status epilepticus (SE): the epileptic status severity score (STESS), the modified RANKIN scale STESS (mRSTESS) and the epileptic status mortality score based on epidemiology (EMSE-EACEG) applied in patients diagnosed with NCSE.

**Results:** The sample analyzed for this study consisted of 66 patients with an average age of 59 years (SD 18.5).

The STESS and mRSTESS were significantly associated with higher odds for poor prognosis at the time of discharge in patients with NCSE ( $p < 0.05$  and  $p < 0.05$ , respectively). However, none of the three was associated with mortality.

**Conclusion:** Considering that the scores used to predict prognosis in patients with SE have not shown equal diagnostic accuracy in the NCSE, we believe that a validated predictive scale of morbidity and mortality would be of great help for these patients.

**Keywords:** Mortality, Prognosis, Non convulsive status epilepticus

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

<sup>1</sup>Médica neuróloga del Instituto de Neurología y Neurocirugía, Sanatorio de los Arcos, Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina.

<sup>2</sup>Médica neuróloga del servicio de epilepsia del Instituto de Neurología y Neurocirugía, Sanatorio de los Arcos, Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina

<sup>3</sup>Médico neurólogo del servicio de movimientos anormales del Instituto de Neurología y Neurocirugía, Sanatorio de los Arcos, Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina

<sup>4</sup>Médico neurólogo, director del servicio del Instituto de Neurología y Neurocirugía, Sanatorio de los Arcos, Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina

<sup>5</sup>Médico neurólogo, director en medicina y jefe del servicio de epilepsia del Instituto de Neurología y Neurocirugía, Sanatorio de los Arcos, Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina

Correspondencia:  
Natalí Bein  
Dirección: Juan B. Justo 909  
Tel: +54 9 1132778678  
E-mail: nati.bein@gmail.com

## Introducción

El status epiléptico no convulsivo (SENC) es una entidad poco frecuente, muchas veces subdiagnosticada dado los síntomas sutiles con los que se presenta<sup>1</sup> y por la necesidad de contar con el electroencefalograma (EEG), estudio complementario necesario para su diagnóstico y seguimiento. La prevalencia estimada es de 2 a 8/100.000 habitantes<sup>2</sup>. Sin embargo, no se cuenta con registros nacionales de dicha patología.

Existen a la fecha numerosas definiciones del SENC de distintos autores. Holtkamp y Meierkord lo definen como un cambio del comportamiento o del estado de conciencia con respecto al basal, asociado a descargas epileptiformes continuas en el EEG<sup>2</sup>. Recientemente, se propusieron los criterios de Salzburg para su diagnóstico. Éstos se basan tanto en cambios electrográficos como clínicos y han demostrado presentar alta precisión diagnóstica y un excelente acuerdo entre evaluadores, haciéndolos adecuados para su implementación en la práctica clínica.<sup>3-4</sup> Sin embargo, la variabilidad en la presentación clínica y la dificultad en el acceso al EEG como estudio complementario en la guardia de emergencias, retrasan el diagnóstico y el eventual inicio precoz del tratamiento.

Al momento en el que este estudio se realizó, no se encontró en la literatura un consenso sobre las variables asociadas con la mortalidad y morbilidad durante la internación de los pacientes con SENC. Contrariamente, tres escalas fueron diseñadas para predecir el pronóstico para el status epiléptico convulsivo (SEC): el Score de severidad de status epiléptico (STESS), la escala de RANKIN modificada de STESS (mRSTESS) y el Score de mortalidad en status epiléptico basado en la epidemiología (EMSE-EACEG).

El STESS es una escala que evalúa la mortalidad en pacientes con Status epiléptico convulsivo. Esta herramienta considera la edad, antecedentes de epilepsia, tipo de crisis y compromiso de conciencia. Un puntaje de 0–2 se define como favorable, indicando bajo riesgo de muerte. Su sensibilidad es del 94% y su especificidad es del 60%.<sup>5</sup> El mRSTESS incluye en el STESS el RANKIN modificado al alta por un lado y por otro aumenta la edad de corte de 65 a 70 años, siendo más adecuado para predecir la mortalidad. Un valor mayor o igual a 4 presenta una sensibilidad del 81% y especificidad del 65% para predecir mortalidad/morbilidad en el status epiléptico convulsivo.<sup>6</sup> Por otro lado, el EMSE-EACEG es una escala predictora de mortalidad así como también de buen y mal pronóstico al alta hospitalaria. Presenta cuatro componentes (etiología, comorbilidad, edad y EEG). Un valor mayor o igual a 60 presenta una sensibilidad al 82% y especificidad de 55% para predecir mortalidad. Mientras que un valor mayor o igual a 40 presenta una sensibilidad del 80% y especificidad del 75% para predecir pronóstico al alta.<sup>7-8</sup>

## Objetivo

Teniendo en cuenta que no existe una escala clínica pronóstica para pacientes con diagnóstico de SENC, el propósito de este trabajo es evaluar la utilidad de las herramientas que han sido diseñadas para los pacientes con diagnóstico de SEC.

## Materiales y métodos

Este es un trabajo observacional retrospectivo, realizado en nuestro servicio. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de SENC de acuerdo a los criterios de Salzburg,<sup>3</sup> para obtener información referida a los siguientes datos: edad, sexo, antecedentes de enfermedad neurológica y/o de epilepsia, etiología del SENC, datos relacionados con el estado de conciencia al momento del diagnóstico y la evolución de la enfermedad. Se mantuvo la confidencialidad de los datos individuales, y se ha garantizado que la exposición de los resultados sea en forma colectiva manteniendo la privacidad de los mismos, siguiendo las normas institucionales.

Todos los pacientes fueron estudiados con una neuroimagen (imagen por resonancia magnética nuclear-IRM- o tomografía computada -TC- de encéfalo) y luego clasificadas en dos categorías i) normal; ii) lesión epileptógena, definida como aquella lesión macroscópica que estaría relacionada con el inicio de la crisis o con la hiperexcitabilidad de la corteza adyacente.<sup>9</sup> En todos los pacientes se realizó EEG y se analizó el tipo de patrón electrográfico (descargas lateralizadas periódicas -LPDs-, descargas generalizadas periódicas -GPDs-, ondas trifásicas -TW-, patrón delta rítmico -DR- y presencia de crisis electrográficas -CE-). También se recogió de la historia clínica información relativa al estado funcional previo de los pacientes, así como a la necesidad de ser ingresado a unidad cerrada (UCI).

En cuanto a la etiología, se definió de acuerdo a la clasificación de la Liga internacional contra la epilepsia (ILAE)<sup>10</sup> en sintomático agudo, sintomático remoto (donde se incluyeron aquellas causas sin ningún desencadenante agudo, pero con una lesión de SNC alejada del primer episodio no provocado de SENC), de causa desconocida y progresiva (aquella secundaria a una enfermedad progresiva -neurológica, oncológica, etc.).

Finalmente, se aplicaron en todos los pacientes con SENC las siguientes escalas: El STESS, el mRSTESS y el EMSE- EACEG.<sup>5,6,11</sup>

Para la evaluación de la morbi-mortalidad se utilizó la escala de RANKIN modificado.<sup>12,13</sup> Se consideró como mal pronóstico/alta discapacidad un resultado mayor o igual a 3.

## Análisis estadístico

Las variables continuas con distribución normal fueron expresadas como media y desvío estándar (DE), las variables categóricas, como frecuencia y porcentaje. Se utilizó el test t para variables numéricas continuas con distribución

normal, test de Chi2 para variables categóricas que cumplan con los supuestos para dicho test, en caso de no cumplirlos se utilizó el test exacto de Fischer. Todos los análisis estadísticos fueron efectuados utilizando el programa estadístico (SPSS versión 23 (SPSS Inc, Chicago, IL).

### Resultados

Se analizó un total de 66 pacientes en un periodo de 53 meses, con una edad media de 59 años y un DE de 18.5. Las características demográficas de todos los pacientes se resumen en la tabla 1.

El RANKIN modificado se pudo calcular en el 97% de los pacientes que no murió durante la internación, mientras que de los pacientes restantes, por falta de datos en la historia clínica, no se pudo calcular dicha escala. De los que sí se pudo calcular el RANKIN, se observó que un total de 43 pacientes (65.2%) presentó RANKIN mayor o igual a 3 (por lo tanto, mal pronóstico) al momento del alta hospitalaria. La edad media de ellos fue de 58.1 años (DE 18.6).

**Tabla 1.** Características demográficas.

	N y (%)
<b>N</b>	66
<b>Sexo</b>	
Femenino	29 (43.9)
Masculino	37 (56.1)
<b>Epilepsia previa</b>	
Sí	22 (33.3)
No	44 (66.7)
<b>IRM/TC de encéfalo</b>	
Normal	14 (21.2)
Lesión epileptógena	52 (78.8)
<b>Etiología</b>	
Sintomático agudo	36 (54.5)
Sintomático remoto	13 (19.7)
Desconocido	9 (13.6)
Progresivo	8 (12.1)
<b>Reactividad</b>	
Vigilia	42 (63.6)
Coma	24 (36.4)

**Tabla 2a.** Escalas de SEC aplicadas a pacientes con SENC. Resultados en relación a la mortalidad.

	No fallecidos N y %	Fallecidos N y %	P
<b>STESS &gt; 2</b>	30 (73.2)	11 (26.8)	>0.05
<b>mRSTESS &gt;4</b>	23 (71.9)	9 (28.1)	>0.05
<b>EMSE-EACEG &gt;=60</b>	18 (78.3)	5 (21.7)	>0.05

**Tabla 2b.** Escalas de SEC aplicadas a pacientes con SENC. Resultados en relación a la morbilidad.

	RANKIN <3 N y (%)	RANKIN 3-5 N y (%)	P
<b>STESS &gt; 2</b>	8 (20.5)	31 (79.5)	<0.05
<b>mRSTESS &gt;4</b>	3 (10)	27 (90)	<0.05
<b>EMSE-EACEG &gt;=40</b>	12 (26.7)	33 (73.3)	>0.05

En relación con la mortalidad, el 21.2% (n = 14) de los pacientes falleció durante la internación. Las tres escalas de SEC fueron utilizadas para evaluar su utilidad en el pronóstico (incluyendo mortalidad) al momento del alta.

De ellos, sólo el STESS y el mRSTESS presentaron resultados significativos en lo referido a predecir la morbilidad de los pacientes durante la internación mientras que ninguno de ellos se asoció a la mortalidad (Tabla 2).

**Tabla 3a.** Variables que se asociaron alta discapacidad (RANKIN 3-5)

	N y (%) total	RANKIN <3 N y (%)	RANKIN 3-5 N y (%)	P
<b>N</b>	64 (97)			
<b>Edad</b>				
< 65 años	34 (53.1)	10 (29.4)	24 (70.6)	p > 0.05
>65 años	30 (46.9)	11 (36.7)	19 (63.3)	
<b>Sexo</b>				
Femenino	28 (43.7)	8 (28.6)	20 (71.4)	p > 0.05
Masculino	36 (56.3)	13 (36.1)	23 (63.9)	
<b>Etiología</b>				
Sintomático agudo	35 (55)	6 (17.1)	29 (82.9)	p<0.05
Sintomático remoto	13 (20)	5 (38.5)	8 (61.5)	
Desconocido	9 (14)	4 (44.4)	5 (55.6)	
Progresivo	7 (11)	6 (85.7)	1 (14.6)	
<b>Neuroimagen</b>				
Normal	14 (21.8)	9 (64.3)	5 (35.7)	p<0.05
Anormal	50 (78.2)	12 (24)	38 (76)	
<b>Epilepsia previa</b>				
Sí	22 (34.7)	12 (54.5)	10 (45.5)	p<0.05
No	42 (65.3)	9 (21.4)	33 (78.6)	
<b>Reactividad</b>				
Vigil	41 (64.1)	19 (46.3)	22 (53.7)	p<0.05
Coma	23 (35.9)	2 (8.7)	21 (91.3)	

**Tabla 3b.** Variables asociadas a mortalidad.

	N y (%) total	No fallecidos N y (%)	Fallecidos N y (%)	P
<b>N</b>	66 (100)			
<b>Edad</b>				
< 65 años	35 (53)	28 (80)	7 (20)	p>0.05
>65 años	31 (47)	24 (77.4)	7 (22.6)	
<b>Sexo</b>				
Femenino	29 (43.9)	23 (79.3)	6 (20.7)	p>0.05
Masculino	37 (56.1)	29 (78.4)	8 (21.6)	
<b>Etiología</b>				
Sintomático agudo	36 (54.5)	27 (75)	9 (25)	p>0.05
Sintomático remoto	14 (21.3)	11 (78.6)	3 (21.4)	
Desconocido	7 (10.6)	7 (100)	0 (0)	
Progresivo	9 (13.6)	7 (77.8)	2 (22.2)	
<b>Neuroimagen</b>				
Normal	14 (21.2)	11 (78.6)	3 (21.4)	p>0.05
Anormal	52 (78.8)	41 (78.8)	11 (21.2)	
<b>Epilepsia previa</b>				
Sí	22 (33.4)	21 (95.5)	1 (4.5)	p<0.05
No	44 (66.6)	31 (70.5)	13 (29.5)	
<b>Reactividad</b>				
Vigil	42 (63.7)	35 (83.3)	7 (16.7)	p>0.05
Coma	24 (36.3)	17 (70.8)	7 (29.2)	

Adicionalmente, diferentes variables fueron analizadas para determinar su relación con la morbilidad y mortalidad de los pacientes durante la internación. Como se puede observar en la tabla III, cuatro variables fueron identificadas como factores independientes en relación con la morbilidad-discapacidad: (i) una lesión epileptógena en la neuroimagen; (ii) pacientes sin diagnóstico previo de epilepsia (iii) la etiología sintomática aguda y (iv) el estado de conciencia coma. En relación con la mortalidad, solo se observó asociación con respecto a la ausencia de epilepsia previa. Por el contrario, no se observó relación con respecto a la edad o el sexo. Ni tampoco lo fueron los patrones periódicos en el EEG (GPDs, LPDs, TW), crisis electrográficas aisladas o la coexistencia de todos ellos ( $P > 0.05$ ).

Por medio de un análisis multivariado se identificó a la alteración del estado de conciencia (estupor, coma) y a la etiología sintomática aguda, como los principales factores asociados al mal pronóstico, representando un incremento de aproximadamente 16 veces el riesgo de ello para el primero y 3 veces para el segundo, con un Odds Ratio de 4.

### Discusión

El principal resultado de este estudio fue que el mRS-TESS y el STESS permiten de manera significativa predecir la morbilidad pero no la mortalidad de los pacientes con SENC. Sin embargo, siendo que el RANKIN modificado se incluye en el primero y el SENC en ambos, todos los pacientes con dicho diagnóstico y un RANKIN igual o mayor a un valor numérico de uno ya presentan un riesgo intermedio-alto para un pronóstico malo al momento del alta hospitalaria. No obstante, no se ha observado dicha asociación en nuestro trabajo. Por el contrario, la escala EMSE-EACEG no mostró utilidad ni para predecir discapacidad ni mortalidad en este grupo de pacientes.

Una de las razones que podrían explicar que estas escalas no hayan resultado útiles se debe por un lado a las diferentes etiologías de esta patología, con diferentes tasas de mortalidad, lo que hace difícil incluir a este grupo de pacientes en las escalas utilizadas para el SEC.<sup>14</sup>

Por otra parte, incluyen variables como la edad, las comorbilidades del paciente o los patrones electroencefalográficos, que no han demostrado en este trabajo condicionar el pronóstico de los pacientes con esta patología.

A su vez, ninguna de las escalas tiene en cuenta a la neuroimagen con la presencia de una lesión epileptógena, que en nuestro análisis ha sido un predictor independiente del pronóstico.

Siendo que el SENC se ha descrito como una entidad clínica que puede modificar el pronóstico del paciente, este trabajo, por otro lado, se centró en la relación entre diferentes variables y la discapacidad-mortalidad de los pacientes durante la internación. Es difícil conocer con exactitud el rol de la actividad epileptiforme

continua en la fisiopatología del daño cerebral. Por lo tanto, el grado en que el SENC causa morbilidad y mortalidad, independientemente de lo esperado según la etiología subyacente, continúa siendo incierto y controvertido; más aún, es probable que varíe según la etiología, el patrón electrográfico y la duración del mismo. Se postula que la confluencia de múltiples factores tales como el coma, lesión estructural, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, etc. asociados a esta entidad, también contribuyen per se en forma directa con el grado de daño tisular. Estas consideraciones son relevantes al momento de comprender la complejidad de la interacción entre distintas variables que podrían tener impacto en la morbilidad y la mortalidad de pacientes con SENC.

De las variables analizadas, la etiología sintomática aguda fue con la que los pacientes presentaron peor RANKIN modificado al alta en relación al del ingreso, lo cual coincide con lo descrito previamente por Meierkord y Holtkamp, quienes consideran que ésta es la causa más relevante en el pronóstico en pacientes con SENC.<sup>1</sup> Al evaluar el impacto en la mortalidad, la causa sintomática aguda se ha asociado previamente a tasas cercanas al 70%.<sup>15</sup> Sin embargo, en nuestra población no se observó que fuera un predictor significativo de fallecimiento.

Con respecto al valor pronóstico de una neuroimagen con lesión epileptógena en pacientes con SENC (IRM o TC de encéfalo con lesión epileptógena, independiente de la etiología del status), no existe en nuestro conocimiento trabajos previos que hayan planteado a esta variable como potencial factor de mal pronóstico.

Clásicamente, se ha descrito que el SENC en pacientes con epilepsia preexistente se asoció con baja morbimortalidad (3%).<sup>16</sup> Lo mismo ocurrió en nuestra serie de pacientes, en la cual aquellos con epilepsia previa presentaron mejor pronóstico y menor mortalidad. Por lo tanto, sería de utilidad considerar que la existencia previa de epilepsia podría ser un factor protector, y este dato sería relevante para el diseño eventual de escalas pronósticas en SENC.

Se ha descrito previamente que la existencia de patrones electrográficos periódicos puede asociarse con un peor pronóstico. La mortalidad en pacientes con LPDs oscila entre 24-41%,<sup>17</sup> y solo el 21% logra un estado funcional independiente al año.<sup>18</sup> Sin embargo, la etiología sintomática aguda se asoció en forma estadísticamente significativa con la probabilidad de muerte en pacientes con LPDs,<sup>19</sup> por lo cual, como se ha expresado previamente, es particularmente complejo establecer el aporte puro del patrón electrográfico en el pronóstico. En nuestra población ningún patrón electrográfico periódico ha sido asociado con una mayor mortalidad en forma comparativa, así como tampoco la existencia de crisis electrográficas.

Al analizar el estado de conciencia, en publicaciones previas se ha establecido que pacientes con SENC cuya expresión clínica fue de coma, el mal pronóstico y la mortalidad han sido del 47 al 60%. Este rango, sin embargo, es similar al de los pacientes en coma sin descargas epileptiformes (54 al 66%).<sup>20</sup> En nuestro trabajo, el estado de coma y estupor, fueron predictores de un RANKIN modificado mayor o igual a 3. Si bien los pacientes con SENC y coma presentaron mayor tasa de mortalidad en relación con los pacientes alertas o somnolientos, esta diferencia no fue significativa.

Se ha descrito previamente en la literatura que la edad avanzada (mayores de 60 años), incluida en la escala del STESS y del mRSTESS, se asocia con un peor pronóstico en pacientes con SEC. Sin embargo, esa asociación no es tan clara en el caso de los pacientes con SENC. Si bien este grupo de pacientes suele presentar más comorbilidades y por lo tanto, más complicaciones durante la internación, en nuestro trabajo, no hemos encontrado que fuera un factor pronóstico significativo en relación a la morbimortalidad de los pacientes.

Adicionalmente, se observó un significativo impacto sobre el pronóstico de aquellos pacientes que presentaron una etiología sintomática aguda y el estado de conciencia estupor-coma. Es por ello que habría que considerar a estas variables como las principales predictoras independientes de mal pronóstico.

### Conclusiones

Tal como se muestra en nuestro trabajo, no es posible predecir el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de SENC a través de las escalas utilizadas para el SEC. Por ésta razón, sería de gran utilidad validar una escala para poder así optimizar el tratamiento y definir el pronóstico. Consideramos que en ella habría que incluir tanto la etiología, el estado de vigilia-coma, la neuroimagen y el antecedente de epilepsia, variables que, de acuerdo con nuestro análisis condicionan el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de SENC.

### Referencias

1. Chang A, Shinnar S. Nonconvulsive status epilepticus. *Emergency Medicine Clinics*, 2011, vol. 29, no 1, p. 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2010.08.006>
2. Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *The Lancet Neurology*, 2007, p. 329-339. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(07\)70074-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(07)70074-1)
3. Leitinger M, Trinkka E, Gardella E, Rohrer A, Kalss G, Qerama E, et al. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study. *The Lancet Neurology*, 2016, p. 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)30137-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30137-5)

4. Gungor Tuncer O, Altindag E, Ozel Y, Nalbantoglu M, Acik M, Tavukcu Ozkan S, Baykan, B. Reevaluation of the Critically Ill Patients With Non-convulsive Status Epilepticus by Using Salzburg Consensus Criteria. *Clinical EEG and neuroscience*, 2018, vol. 49, no 6, p. 425-432. <https://doi.org/10.1177/1550059417752437>
5. Rossetti A. O., et al. Status epilepticus severity score (STESS). *Journal of neurology*, 2008, vol. 255, no 10, p. 1561-1566. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0989-1>
6. Rodríguez D, Matamoros C, Sam K, Sacoto D, Samaniego N, Pernas Y. Evaluation of STESS, mRSTESS, and EMSE to predict high disability and mortality at hospital discharge in ecuadorian patients with status epilepticus. *Neurocritical care*, 2018, p. 413-418. <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0549-1>
7. Ciurans J, Grau-López L, Jiménez M, Fumanal A, Misis M & Becerra J. Refractory status epilepticus: Impact of baseline comorbidity and usefulness of STESS and EMSE scoring systems in predicting mortality and functional outcome. *Seizure*, 2018, p. 98-103. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.02.007>
8. Leitinger M, Höller Y, Kalss G, Rohrer A, Novak H F, Höfler J, et al. Epidemiology-based mortality score in status epilepticus (EMSE). *Neurocritical care*, 2015, p. 273-282. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-0080-y>
9. Jehi L. The epileptogenic zone: concept and definition. *Epilepsy currents*, 2018, vol. 18, no 1, p. 12-16. <https://doi.org/10.5698/1535-7597.18.1.12>
10. Trinkka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti A, Scheffer I, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 2015, p. 1515-1523. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>
11. Rodríguez D, Matamoros C, Sam K, Sacoto D, Samaniego N & Pernas Y. Evaluation of STESS, mRSTESS, and EMSE to predict high disability and mortality at hospital discharge in ecuadorian patients with status epilepticus. *Neurocritical care*, 2018, p. 413-418. <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0549-1>
12. Van Swieten J, Koudstaal P, Visser M, Schouten H, Van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 1988, p. 604-607. <https://doi.org/10.1161/01.str.19.5.604>
13. Bonita R & Beaglehole R. Robert. Recovery of motor function after stroke. *Stroke*, 1988, p. 1497-1500. <https://doi.org/10.1161/01.str.19.12.1497>
14. Yuan F, Gao Q & Jiang W. Prognostic scores in status epilepticus—a critical appraisal. *Epilepsia*, 2018, p. 170-175. <https://doi.org/10.1111/epi.144831>

15. Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia*, 2010, p. 251-256. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02323.x>
16. Shneker B. F & Fountain, N Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*, 2003, p. 1066-1073. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000082653.40257.0b>
17. Fitzpatrick W & Lowry N. PLEDs: clinical correlates. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2007. <https://doi.org/10.1017/S0317167100007332>
18. San Juan Orta D, Chiappa K. H, Quiroz A. Z, Costello D. J & Cole, A. J. Prognostic implications of periodic epileptiform discharges. *Archives of neurology*, 2009, p. 985-991. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.137>
19. Johnson E, Kaplan P.W. Population of the ictal-interictal zone: The significance of periodic and rhythmic activity. *Clinical neurophysiology practice*, 2017, vol. 2, p. 107-118. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2017.05.001>
20. DeGiorgio C, Heck C, Rabinowicz A, Gott P, Smith T & Correale J.. Serum neuron-specific enolase in the major subtypes of status epilepticus. *Neurology*, 1999, p. 746-746. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.4.746>



# Estructura Factorial del Funcionamiento Neuropsicológico en la Discapacidad Intelectual Leve en Niños

## *Factorial Structure Of Neuropsychological Functioning In Mild Intellectual Disability In Children*

Jorge Emiro Restrepo<sup>1</sup>, Mónica Gómez-Botero<sup>2</sup>, David Molina-González<sup>2</sup>, Tatiana Castañeda-Quirama<sup>3</sup>

### Resumen

Se realizó un análisis factorial exploratorio para establecer la estructura factorial del funcionamiento neuropsicológico en la discapacidad intelectual leve en niños. Fue un estudio cuantitativo, descriptivo y transversal. Se incluyeron 80 niños con diagnóstico de discapacidad intelectual leve. Se aplicó una extensa batería de pruebas neuropsicológicas. Se realizó un Análisis Factorial Exploratorio para identificar los factores principales. Los resultados mostraron que la discapacidad intelectual leve en niños tienen una estructura en la que las funciones neuropsicológicas asociadas con el funcionamiento ejecutivo explican un 56 % de la varianza y tienen una prioridad factorial sobre un 13 % que explican las variables asociadas con dos tests tradicionales para evaluar la inteligencia. Se analiza y discute cada factor desde la neuropsicología clínica y experimental. Los hallazgos del estudio tienen implicaciones teóricas y clínicas para el diagnóstico diferencial.

**Palabras clave:** inteligencia, discapacidad intelectual leve, neuropsicología, funciones ejecutivas, niños.

### Abstract

An exploratory factor analysis was performed to establish the factor structure of neuropsychological functioning in mild intellectual disability in children. It was a quantitative, descriptive and cross-sectional study. Eighty children with a diagnosis of mild intellectual disability were included. An extensive battery of neuropsychological tests was applied. An Exploratory Factor Analysis was performed to identify the main factors. The results showed that mild intellectual disability in children has a structure in which the neuropsychological functions associated with executive functioning explain 56% of the variance and have a factor priority over 13%, which explains the variables associated with two traditional tests for assess intelligence. Each factor is analyzed and discussed from clinical and experimental neuropsychology. The study findings have theoretical and clinical implications for differential diagnosis.

**Keywords:** intelligence, mild intellectual disability, neuropsychology, executive functions, children.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

### Introducción

La discapacidad intelectual (DI) o trastorno del desarrollo intelectual está clasificada como un trastorno del neurodesarrollo en el DSM-V y se caracteriza por limitaciones en el funcionamiento intelectual y el dominio adaptativo.<sup>1</sup> El DSM-V incluye como funciones intelectuales el razonamiento, la resolución de problemas, la planificación, el pensamiento abstracto, el juicio, el aprendizaje académico y el aprendizaje a partir de la experiencia. El término “intelectual” hace referencia a la inteligencia, pero este concepto es una de las construcciones teóricas de mayor com-

plejidad en la psicología. Se pueden encontrar más de 70 definiciones ofrecidas por expertos en el área<sup>2</sup> y esto coincide con la afirmación de Sternberg<sup>3</sup> de que parece haber tantas definiciones como expertos a quienes se les pregunte.

De acuerdo con Stenberg,<sup>4</sup> la inteligencia comprende las habilidades mentales necesarias para la adaptación, así como la configuración y selección de un contexto ambiental. Aquí están presentes los dos componentes que utiliza el DSM: el funcionamiento intelectual y el dominio adaptativo. En general, hay consenso en que la inteligencia es la capacidad, habilidad o función que permite

<sup>1</sup>Tecnológico de Antioquia -Institución Universitaria, Medellín, Colombia

<sup>2</sup>Centro de Atención en Neurología Pediátrica Integral -CENPI

<sup>3</sup>Politécnico Grancolombiano -Institución Universitaria

Correspondencia:

Jorge Emiro Restrepo

Doctor en neuropsicología

Tecnológico de Antioquia -Institución Universitaria

Cl. 78b #72 A-220, Medellín, Antioquia

Teléfono: (574) 4443700 ext. 2134

E-mail: jorge.restrepo67@tdea.edu.co

la adaptación activa (capacidad de modificar) y pasiva (capacidad de asimilar) a algún entorno particular. Esto de “entorno particular” es relevante puesto que, como lo señala el mismo Stenberg,<sup>4</sup> es necesario diferenciar entre inteligencia, comportamiento inteligente y medición de la inteligencia, ya que la no claridad al respecto ha generado confusiones sobre la naturaleza de la inteligencia.

Pese a que el contexto es determinante para juzgar un comportamiento como inteligente, existe según Stenberg<sup>4</sup> un conjunto de procesos (él utiliza indistintamente el término “habilidad” y “procesos” en esta publicación) mentales nucleares que pueden ser clave en cualquier cultura o contexto ambiental.<sup>5</sup> Estos son: a) reconocer la existencia de un problema; b) definir la naturaleza del problema; c) construir una estrategia para resolver el problema; d) representar mentalmente información sobre el problema; e) asignar recursos mentales para resolver el problema; f) monitorear la solución del problema y g) evaluar la solución del problema.

Así entendidos, y hay relativo consenso entre los expertos de que la inteligencia puede concebirse de esta forma, estos procesos tienen una naturaleza compuesta. Es decir, “reconocer la existencia de un problema” es un proceso o habilidad que implica, sin duda, una serie de “subprocesos” mentales. Entre ellos, la memoria y el razonamiento. En la “definición de la naturaleza del problema” estarán involucrados otros “sub-procesos” como el pensamiento abstracto, el razonamiento lógico y otros. Y así con los demás, en cada uno de ellos involucrando diversos componentes. Algunos de éstos están asociados o corresponden a la función ejecutiva y otros procesos que la neuropsicología clínica, cognitiva y del desarrollo ha analizado profusamente.

Según Ardila,<sup>6</sup> sería más adecuado hablar de habilidades cognitivas (o simplemente cognición) en vez del concepto de inteligencia. Él aboga en favor de esta transición apelando a los hallazgos contemporáneos de la neuropsicología, que no están integrados en la mayoría de las definiciones históricamente más importantes de inteligencia (cronológicamente, Binet y Simon, Spearman, Thurstone, Vernon, Cattell, Gardner, Eysenck y Stenberg) ni en los instrumentos de medición tradicionales para cuantificarla (como la Escala de Inteligencia de Wechsler). Por ejemplo, los tests tradicionales para medir la inteligencia no detectan variaciones en el funcionamiento ejecutivo de pacientes que han sufrido lesión frontal, en cuyo caso se produce un déficit notable de la planificación, el razonamiento y la organización de la conducta.<sup>7,8</sup> Para Ardila,<sup>6</sup> las perspectivas psicológicas y psicométricas de la inteligencia difieren de la perspectiva neuropsicológica.

La relación entre la inteligencia y el funcionamiento neuropsicológico no se ha aclarado, pese a que existe suficiente evidencia de que efectivamente las funciones y procesos neuropsicológicos están involucrados en eso que se define como inteligencia o comportamiento inteligente. El caso particular de las funciones ejecutivas es uno de los

que más debate académico e investigativo ha generado.<sup>9</sup> Pero no es el único. Otras funciones y procesos neuropsicológicos, como el lenguaje, las habilidades perceptuales y visoespaciales, la atención, la concentración, entre otras, forman parte de los recursos cognitivos implicados en el comportamiento inteligente.

La discapacidad intelectual leve es la más frecuente de las discapacidades intelectuales. La Asociación Estadounidense de Psiquiatría (APA)<sup>1</sup> y la Asociación Estadounidense de Discapacidades Intelectuales y del desarrollo (AAIDD)<sup>10</sup> incluyen una alteración en el funcionamiento intelectual (como se dijo, la capacidad mental general, como el aprendizaje, el razonamiento, la resolución de problemas, etc.) como base de la discapacidad junto con problemas en el comportamiento adaptativo (habilidades conceptuales, sociales y prácticas que las personas aprenden y realizan en su vida cotidiana).

La discapacidad es leve cuando la persona tiene un cociente intelectual entre 50 y 69 (DSM-IV-TR), cuando puede vivir de forma independiente con un mínimo de apoyo (DSM-V), o cuando necesita apoyo intermitente durante las transiciones o períodos de incertidumbre (AAIDD). Estas personas pueden aprender habilidades prácticas para la vida, lo que les permite funcionar en la vida cotidiana con niveles mínimos de apoyo. Pese a ser la más frecuente de las discapacidades, en la literatura especializada hay pocos estudios sobre el funcionamiento neuropsicológico en población adulta y menos aún en población infantil.<sup>11</sup>

Conocer la forma como se organiza el funcionamiento neuropsicológico en la discapacidad intelectual leve infantil servirá para mejorar la comprensión de las relaciones entre la neuropsicología y el funcionamiento intelectual en los casos en que el funcionamiento presenta desviaciones de lo normal. Habrá una contribución teórica a la neuropsicología del desarrollo y eventualmente surgirán implicaciones prácticas sobre los modelos de intervención para mejorar los procesos de estimulación, rehabilitación o sustitución de aquellas funciones cognitivas alteradas que impiden un adecuado comportamiento inteligente. De acuerdo con Pulsifer,<sup>11</sup> el conocimiento y la evaluación neuropsicológicos son necesarios para los adecuados diagnósticos diferenciales en la DI. Además, afirma que una mayor comprensión de las causas y las manifestaciones de la DI pueden mejorar el conocimiento del desarrollo cognitivo normal y anormal.

Este trabajo no tiene como objetivo evaluar el nivel de funcionamiento neuropsicológico en la discapacidad intelectual leve infantil, sino explorar la forma como está organizado factorialmente este funcionamiento. Es decir, determinar la manera como se organizan en factores de orden superior una serie de medidas o variables observables que pueden ser cuantificadas a través de pruebas neuropsicológicas. El Análisis Factorial Exploratorio (AFE) pretende identificar factores subyacentes a un conjunto de datos. Así,

la variabilidad de una serie de medidas observables es explicada por un número más reducido de factores latentes.<sup>12</sup>

Este estudio sobre la organización del funcionamiento neuropsicológico en la discapacidad intelectual infantil contribuye al campo de la neurociencia del desarrollo que tiene como objetivo el análisis de la adquisición, la maduración y la diferenciación de las habilidades cognitivas en la infancia.<sup>13</sup> Persiste la controversia sobre la naturaleza de la organización de la inteligencia durante el desarrollo y hay evidencia a favor y en contra, tanto de una habilidad general como de un subgrupo de habilidades.<sup>14-16</sup> En esta segunda opción se incluyen los modelos bifactoriales (inteligencia fluida y cristalizada) y los modelos multifactoriales (más próximos a la perspectiva neuropsicológica).

La hipótesis de la que parte este estudio se alinea con la perspectiva neuropsicológica. Es decir, se presume que la discapacidad intelectual leve en la infancia tiene una estructura diferenciada en un subconjunto de procesos cognitivos, algunos de ellos con mayor injerencia sobre el comportamiento inteligente, como los asociados con el funcionamiento ejecutivo. Los hallazgos son relevantes puesto que, como lo han demostrado otras investigaciones, la estructura de la inteligencia en niños con alteraciones del neurodesarrollo difiere de la estructura de la inteligencia de los niños con desarrollo típico.<sup>17,18</sup>

### **Materiales y método**

Se realizó un estudio exploratorio transversal ex post facto con el objetivo de identificar la estructura factorial del funcionamiento neuropsicológico en la discapacidad intelectual leve en un grupo de niños. El estudio fue aprobado por un comité de bioética, acatando las consideraciones contempladas en la Ley 1090 de 2006 (Código Bioético y Deontológico de la Psicología en Colombia) y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud (normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud). Todos los padres o representantes legales firmaron el consentimiento informado.

#### Participantes

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia. La muestra estuvo conformada por 80 niños (todos de sexo masculino) con edades entre los 7 y los 12 años ( $M = 9,11$ ;  $DE = 0,57$ ) de instituciones educativas de la ciudad de Medellín y el Área Metropolitana, Departamento de Antioquia, Colombia. Para la elección de la muestra se tuvieron en cuenta los siguientes criterios.

#### Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron, en primer lugar, niños escolarizados, con edades comprendidas entre los 7 y 12 años de edad y que sus padres aceptaran la participación voluntaria en el estudio por medio de un consentimiento informado. En segundo lugar, los participantes debían tener un cociente

intelectual (CI) entre 55 y 69 puntos, evaluado a través del Test Breve de Inteligencia Kaufman (K-BIT).<sup>19</sup> En tercer lugar, debían presentar una afectación de al menos dos habilidades adaptativas, evaluadas a través del Inventario para la Planificación de Servicios y Programación Individual (ICAP).<sup>20</sup> Se excluyeron estudiantes con antecedentes de patología psiquiátrica o neurológica, antecedentes de traumatismos craneoencefálicos, aquellos con un CI por debajo de 55 puntos o por encima de 69, o que no presentaban afectación de las habilidades adaptativas.

#### Procedimiento

Para la ejecución del estudio se realizó un acercamiento inicial a las instituciones educativas y se contactaron los padres de familia de los niños que tenían diagnóstico previo de discapacidad intelectual leve o que presentaban sintomatologías asociadas a este diagnóstico. En una entrevista inicial con los padres, se les presentó el consentimiento informado y, luego de que accedieran a participar y lo firmaran, se realizó una historia clínica del niño y una exploración de los factores socioculturales de riesgo. Posteriormente, se le administró a los participantes de forma individualizada el K-BIT y el ICAP. Finalmente, se aplicó una batería de evaluación neuropsicológica a cada niño para la valoración del funcionamiento neuropsicológico.

#### Instrumentos de medición

Se utilizó la siguiente batería de pruebas:

1. Test Breve de Inteligencia Kaufman -K-BIT:<sup>19</sup> instrumento diseñado para la medición de la inteligencia verbal y no verbal en niños, adolescentes y adultos. Consta de dos subtests: Vocabulario y Matrices. Vocabulario es una medida de la habilidad verbal a partir de las respuestas orales a 82 ítems en dos partes (A y B). En la parte A, de 45 ítems, se le pide al evaluado que dé el nombre de un objeto en un gráfico. En la parte B, el evaluado debe dar una respuesta verbal que se ajuste a dos criterios ofrecidos por el evaluador. El subtest de Matrices contiene 48 ítems no verbales con estímulos gráficos en los que el evaluado debe inferir las relaciones. El test tiene adecuadas propiedades psicométricas de validez y confiabilidad.<sup>19</sup>
2. Test de Colores y Palabras -STROOP:<sup>21</sup> utilizado como una medida de la atención, la flexibilidad cognitiva y la capacidad de inhibición de respuestas. La prueba tiene tres tareas. Para cada tarea, el evaluado tiene 45 segundos. En la primera, debe leer tan rápido como pueda una lista de 20 palabras (nombres de colores) escritas en color negro en 5 columnas. En la segunda, debe identificar tan rápido como pueda el color de cada una de 20 marcas gráficas (XXXX) escritas en tres colores (rojo, verde y azul) en

- 5 columnas. En la última tarea, se incluye una lista de 20 palabras (rojo, verde y azul), en 5 columnas, impresas con colores que no corresponde a la palabra escrita (azul escrito en verde, y así). En esta última tarea, el evaluado debe decir el color de la palabra (no leer la palabra escrita). El test tiene adecuadas propiedades psicométricas de validez y confiabilidad.<sup>21</sup>
3. Test de Apertura de Caminos -TMT-A:<sup>22</sup> es una prueba que evalúa la capacidad visomotora, la atención visual y, en cierta medida, la planificación. Está constituida por un conjunto de círculos con los números del 1 al 21. El evaluado debe conectar en orden, con líneas, los círculos sin que haya cruces entre las líneas. El test tiene adecuadas propiedades psicométricas de validez y confiabilidad.<sup>23</sup>
  4. Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin -WCST:<sup>24</sup> es un instrumento diseñado para valorar la capacidad de abstracción, la formación de conceptos y el cambio de estrategias cognitivas. Es una prueba conformada por 120 láminas con figuras que varían en la forma (triángulo, cuadrado, redonda o cruz), el color (rojo, azul, verde o amarillo) y el número (uno, dos, tres o cuatro). Al evaluado se le presenta una figura y éste debe seleccionar, entre cuatro opciones, la que concuerde con el estímulo (intentando detectar la categoría: forma, color o número). El test tiene adecuadas propiedades psicométricas de validez y confiabilidad.<sup>24</sup>
  5. Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey -RAVLT:<sup>25</sup> es un test que mide la capacidad de aprendizaje verbal, la memoria de evocación y la retención inmediata. Está conformado por una lista de 15 palabras que se leen al evaluado y deben ser evocadas de forma inmediata en cinco ocasiones seguidas. Después de 30 minutos se realiza una sexta tarea de evocación. El test tiene adecuadas propiedades psicométricas de validez y confiabilidad.<sup>25,26</sup>
  6. Test de la Figura Compleja de Rey-Osterieth -TFCRO:<sup>27</sup> evalúa habilidades visoconstructivas y memoria visoespacial. Al evaluado se le presenta un dibujo que debe copiar y, luego de un receso, debe dibujar por evocación sin el dibujo presente. El test tiene adecuadas propiedades psicométricas de validez y confiabilidad.<sup>27</sup>
  7. Test de Asociación Controlada de Palabras -COWAT:<sup>28</sup> es una prueba utilizada para valorar la fluidez verbal. El evaluado debe nombrar tantas palabras (que comiencen por una letra determinada) como le sea posible durante 60 segundos. El test tiene adecuadas propiedades psicométricas de validez y confiabilidad.<sup>28</sup>
  8. Test de Fluidez Verbal Semántica -TFVS:<sup>29</sup> es una prueba que evalúa habilidades lingüísticas, de memoria y de funcionamiento ejecutivo. El evaluado debe decir en voz alta la mayor cantidad de animales y frutas en un minuto en cada caso. El test tiene adecuadas propiedades psicométricas de validez y confiabilidad.<sup>29</sup>
  9. Test Token:<sup>30</sup> es un test de seguimiento de instrucciones verbales. En la mayoría de sus versiones, está compuesto por 20 láminas de diferentes colores, tamaños y formas. El evaluado debe ejecutar las instrucciones verbales que se le indican utilizando las láminas que correspondan. El test tiene adecuadas propiedades psicométricas de validez y confiabilidad.<sup>31</sup>
  10. Test de Orientación de Líneas de Benton -JLO:<sup>32</sup> es un test de percepción visual y orientación espacial. Está compuesto por 35 imágenes ordenadas de dificultad creciente. En cada imagen, el evaluado debe emparejar un par de líneas con dos de las once líneas que componen la imagen que forma un semicírculo. El test tiene adecuadas propiedades psicométricas de validez y confiabilidad.<sup>33</sup>
  11. Test de Retención Visual de Benton -TRVB:<sup>33</sup> es un instrumento diseñado para evaluar la percepción visual y la memoria visual. Son diez láminas con un conjunto de estímulos visuales de dificultad creciente que el evaluado debe copiar o debe reproducir de memoria. El test tiene adecuadas propiedades psicométricas de validez y confiabilidad.<sup>34</sup>
  12. Test de Clavijas:<sup>35</sup> es un test que evalúa la velocidad, la destreza manual fina y la coordinación mano-ojo. El evaluado debe introducir, en el menor tiempo posible, una serie de clavijas dentro de unos orificios que están en un tablero. El test tiene adecuadas propiedades psicométricas de validez y confiabilidad.<sup>36</sup>
  13. Índice de Ausencia de Distractibilidad de la Escala de Inteligencia de Weschler para Niños -WISC-III:<sup>37</sup> se utilizó como una medida de la capacidad de atención y concentración. El índice está compuesto por las subpruebas de Aritmética, Dígitos y Codificación. La subprueba de Aritmética valora, adicionalmente, la capacidad de reorganización de la información, de atención y de memoria a corto plazo. La subprueba de Dígitos es también una medida de la memoria inmediata, la memoria de trabajo, y habilidades de secuenciación, planificación, alerta y flexibilidad cognitiva. El test tiene adecuadas propiedades psicométricas de validez y confiabilidad.<sup>37</sup>

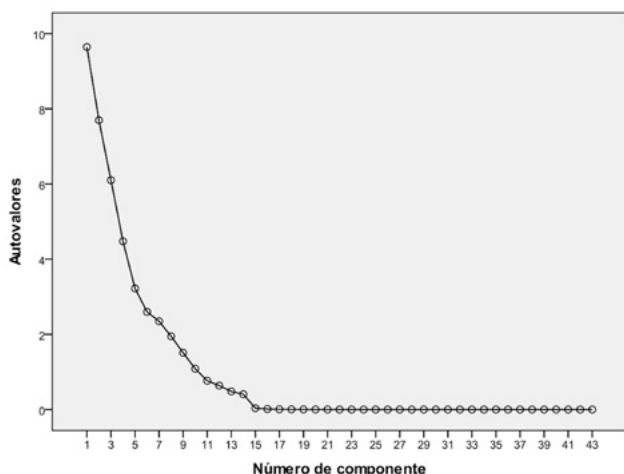
14. Índice de Velocidad de procesamiento de la Escala de Inteligencia de Weschler para Niños -WISC-III:<sup>37</sup> es una medida del control atencional. Está compuesto por las subpruebas de Claves y Búsqueda de símbolos. Ambas miden habilidades de rapidez asociativa, aprendizaje, atención y resistencia frente a tareas repetitivas. El test tiene adecuadas propiedades psicométricas de validez y confiabilidad.<sup>37</sup>

### Análisis de datos

Todos los análisis se hicieron utilizando el IBM SPSS v. 24. Antes de la realización del AFE se confirmó el cumplimiento de los supuestos de normalidad, linealidad y multicolinealidad de las puntuaciones y se descartó la existencia de casos atípicos o con valores extremos.<sup>12</sup> A través del test de esfericidad de Bartlett y la medida de adecuación muestral de Kaiser-Mayer-Olkin (KMO) se determinó que los ítems estaban suficientemente interrelacionados para poder proceder con el análisis factorial. Luego de confirmados los supuestos, se procedió con la extracción de factores mediante el Análisis de Componentes Principales. Tras obtener el Gráfico de Sedimentación (Scree Test) y la matriz de factores no rotada se procedió con una rotación a través del método de Varimax.

### Resultados

El resultado de la prueba de esfericidad de Bartlett fue de  $\chi^2 = 180,4$  ( $p < 0,000$ ) y del estadístico de Kaiser Meyer Olkin (KMO) fue de 0,731. El análisis de comunalidades obtuvo valores superiores a 0,90 para todas las variables. A partir del Gráfico de Sedimentación (Scree Test) (Gráfico 1) se determinó que debían extraerse 10



**Gráfico 1.** Esta gráfica de sedimentación muestra que los diez primeros factores explican la mayor parte de la variabilidad total en los datos (dada por los valores propios). Los valores propios de los diez primeros factores son todos mayores que 1. Los factores restantes explican una proporción muy pequeña de la variabilidad y probablemente no son importantes.

factores. En la tabla 1 se incluyen los cinco factores que cumplieron con el requisito de tener más de dos variables con cargas factoriales superiores a 0,3<sup>38</sup> y que cumplieron con los autovalores (eigenvalues) mayores que 1.<sup>12</sup> Pese a las recomendaciones para la extracción de factores, se decidió no utilizar medidas derivadas de la magnitud de los valores residuales.<sup>39</sup> En total, estos cinco factores explicaron el 69 % de la varianza.

**Tabla 1.** Cargas factoriales de las variables neuropsicológicas incluidas en el AFE.

Variables	1	2	3	4	5
WCST <sup>1</sup>	,968				
WCST <sup>2</sup>	,950				
WCST <sup>3</sup>	,886				
WCST <sup>4</sup>	,835				
WCST <sup>5</sup>	,745				
WCST <sup>6</sup>	,740				
WCST <sup>7</sup>	,740				
WCST <sup>8</sup>	,704				
WCST <sup>9</sup>	,594				
WISC-III A <sup>10</sup>	,584				
RAVLT A5 <sup>11</sup>		,892			
RAVLT A2 <sup>12</sup>		,870			
RAVLT A4 <sup>13</sup>		,862			
STROOP I <sup>14</sup>		,831			
TFVS A <sup>15</sup>		,772			
TFVS F <sup>16</sup>		,742			
WISC-III V <sup>17</sup>		,663			
RAVLT A3 <sup>18</sup>		,632			
TMTA E <sup>19</sup>		,579			
WISC-III C <sup>20</sup>		,579			
TFCRO ET <sup>21</sup>			,933		
TFCRO E <sup>22</sup>			,854		
JLO <sup>23</sup>			,843		
TFCRO C <sup>24</sup>			,761		
KBIT C <sup>25</sup>				,909	
KBIT M <sup>26</sup>				,882	
KBIT V <sup>27</sup>				,694	
STROOP CA <sup>28</sup>				,648	
STROOP LA <sup>29</sup>				,556	
WISC-III D <sup>30</sup>					,780
WISC-III AD <sup>31</sup>					,706
TMTA T <sup>32</sup>					,570
WISC-III S <sup>33</sup>					,509
<b>Varianza explicada</b>	24%	18%	14%	10%	3%
<b>Factores:</b>					
1. Flexibilidad cognitiva y conceptualización					
2. Control inhibitorio					
3. Habilidades visoespaciales y visoconstructivas					
4. Habilidades verbales					
5. Concentración y velocidad de procesamiento					

<sup>1</sup>Respuestas nivel conceptual, <sup>2</sup>Porcentaje conceptualización, <sup>3</sup>Categorías, <sup>4</sup>Fallas mantener principio, <sup>5</sup>Porcentaje perseveración, <sup>6</sup>Errores perseverativos, <sup>7</sup>Aciertos, <sup>8</sup>Errores, <sup>9</sup>Índice conceptualización inicial, <sup>10</sup>Subprueba aritmética, <sup>11</sup>VariableA5, <sup>12</sup>VariableA2, <sup>13</sup>VariableA4, <sup>14</sup>Interferencia aciertos, <sup>15</sup>Fluidez verbal animales, <sup>16</sup>Fluidez verbal frutas, <sup>17</sup>Índice velocidad de procesamiento, <sup>18</sup>VariableA3, <sup>19</sup>Errores, <sup>20</sup>Subprueba claves, <sup>21</sup>FiguraRey evocación tiempo, <sup>22</sup>FiguraRey evocación, <sup>23</sup>Orientación líneas, <sup>24</sup>FiguraRey copia, <sup>25</sup>CocienteIntelectual, <sup>26</sup>Matrices, <sup>27</sup>Vocabulario, <sup>28</sup>Colores aciertos, <sup>29</sup>Lectura aciertos, <sup>30</sup>Subprueba dígitos, <sup>31</sup>Índice ausencia distractibilidad, <sup>32</sup>Tiempo, <sup>33</sup>Subprueba símbolos.

## Discusión

El principal logro de este estudio fue haber analizado la estructura factorial del funcionamiento neuropsicológico en la discapacidad intelectual leve en un grupo de niños. El AFE encontró 5 factores que explicaron el 69 % de la varianza. Pese a que hay que tener cuidado con los resultados debido al bajo número de participantes en relación con el número de variables,<sup>40</sup> sí pueden realizarse algunas inferencias con altísimo valor teórico y práctico en el estudio de la perspectiva neuropsicológica de la inteligencia y la discapacidad intelectual.

El primer factor estuvo conformado por las variables del WCST y la subprueba aritmética de la WISC-III. Las variables del WCST se relacionan con procesos de flexibilidad cognitiva y conceptualización ya que las tareas ejecutadas implican un alto compromiso de la categorización, abstracción y cambio de estrategias. La subprueba de aritmética implica el funcionamiento de la atención y la memoria a corto plazo. Estas dos mediciones explicaron el 24% del funcionamiento neuropsicológico de los niños.

En la evaluación neuropsicológica, el WCST es una prueba sensible a las alteraciones del funcionamiento de la corteza prefrontal<sup>41</sup> y del funcionamiento ejecutivo.<sup>42</sup> Sin embargo, por ser un instrumento que evalúa la capacidad de categorización (en la que se interrelacionan procesos de abstracción, conceptualización, resolución de problemas, cambio de estrategias y flexibilidad cognitiva), la ejecución del WCST involucra no solo circuitos prefrontales, sino también otras regiones corticales y subcorticales.<sup>41</sup>

Estas funciones neuropsicológicas son sin duda parte del núcleo básico de aquellas “funciones intelectuales” que el DSM-V incluye como críticas para el diagnóstico de la DI, como son: el razonamiento, la resolución de problemas, el pensamiento abstracto. Cada una de estas tres funciones intelectuales requiere de la capacidad de abstracción, la formación de conceptos, la conceptualización y la flexibilidad para operar adecuadamente.

Que este factor explique la cuarta parte de la organización del funcionamiento neuropsicológico en la DI no es más que otra prueba de que, como lo han sostenido algunos autores,<sup>6,43</sup> las funciones ejecutivas no deberían ser marginadas del funcionamiento intelectual normal, con independencia de que los instrumentos psicométricos tradicionales para evaluar el CI no logren evidenciar la relación. Un reciente meta-análisis sobre las relaciones entre el WCST y la inteligencia reportó que efectivamente existían asociaciones entre ambos.<sup>44</sup>

Los resultados de este estudio coinciden con los de otros que también han analizado el desempeño neuropsicológico en el WCST de niños con DI leve. De acuerdo con los resultados reportados por Gligorović y Buha,<sup>45</sup> estos niños tienen dificultades para conceptualizar una categoría, para mantener un criterio que ha funcionado y para cambiar apropiadamente de criterio según las condi-

ciones. También perseveraban en elecciones incorrectas, lo cual podría interpretarse como un déficit en los mecanismos de control (fallo en el ejecutivo central, como se verá en el segundo factor) o déficit metacognitivo (consciencia del error).<sup>46</sup>

El segundo factor incluyó variables del RAVLT, la interferencia del STROOP, el número de palabras emitidas en el TFVS, el índice de velocidad de procesamiento de la escala de inteligencia WISC-III y el número de errores del TMT A. Así, entonces, se incluyeron habilidades cognitivas como el aprendizaje verbal, la memoria de evocación, la capacidad de inhibición de respuestas, la fluidez verbal, la velocidad de procesamiento y la atención visual.

En este factor, que explicó el 18% de la varianza, se identifican funciones neuropsicológicas que tienen un común el control ejecutivo.<sup>48</sup> La inhibición, la velocidad de procesamiento, la fluidez verbal, la atención visual, la evocación y el aprendizaje verbal requieren del control ejecutivo para funcionar debidamente. Todas ellas son funciones activas que implican esfuerzo cognitivo para controlar (inhibición),<sup>47</sup> ejecutar (velocidad de procesamiento),<sup>48</sup> asociar (fluidez verbal),<sup>49</sup> dirigir (atención visual),<sup>50</sup> recuperar (evocación)<sup>51</sup> y aprender (aprendizaje verbal).<sup>52</sup>

Estos dos factores explicaron el 42% de la varianza del funcionamiento neuropsicológico en este grupo de niños con diagnóstico de discapacidad intelectual leve. El primero, con funciones primordialmente orientadas hacia la conceptualización y el razonamiento. El segundo, con funciones esencialmente dependientes del control ejecutivo. Todas las funciones de estos dos factores dependen anatómicamente y funcionalmente de los circuitos neurales de la corteza prefrontal<sup>47</sup> y se asocian con las habilidades cognitivas de la denominada inteligencia fluida.<sup>53</sup>

Si bien desde la neuropsicología clínica en el estudio de casos de lesión cerebral de la corteza prefrontal no se ha logrado consenso respecto a si la inteligencia fluida depende o no de esta área y de estas funciones,<sup>54,55</sup> estudios experimentales con neuroimagenología sí han reportado resultados positivos sobre la asociación entre la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) y la inteligencia fluida general.<sup>56</sup> Desde la perspectiva de la neuropsicología de la discapacidad intelectual infantil habría que decir que estos resultados destacan el funcionamiento ejecutivo como factor preponderante.

El tercer factor se organizó a partir de las variables del TFCRO copia, evocación, y tiempo utilizado para la realización de la evocación, además del JLO. Ambas pruebas ofrecen una medida de la percepción visoespacial, las habilidades visoconstructivas y la memoria visoespacial. Si bien el TFCRO se ha utilizado tradicionalmente en los protocolos de evaluación neuropsicológica como una medida visoperceptiva,<sup>57</sup> hay evidencia de que, debido a su compleja organización, requiere de habilidades cognitivas dependientes del funcionamiento ejecutivo.

Watanabe y colaboradores<sup>58</sup> realizaron un estudio sobre el TFCRO como una medida del funcionamiento ejecutivo en niños con diversas alteraciones neurológicas, pero con CI superiores a 70. Particularmente, encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre algunas variables del WCST y el TFCRO. Según los autores, estas correlaciones (junto con las correlaciones con otras medidas del funcionamiento ejecutivo) sirven para considerar que el TFCRO refleja en cierta medida las funciones cerebrales superiores y particularmente las funciones ejecutivas, como la planificación y la organización. Además, concluyen que esta prueba puede utilizarse para valorar el funcionamiento ejecutivo en niños con alteraciones del neurodesarrollo.

El TFCRO también se ha asociado directamente con la inteligencia. Se ha encontrado que las puntuaciones de este test están significativamente correlacionadas con el CI.<sup>59,60</sup> Recientemente, Gallagher y Burke<sup>61</sup> analizaron el efecto del CI sobre el desempeño en el TFCRO y reportaron que a mayores niveles de CI mejores resultados en el test, dejando entender que hay funciones cognitivas compartidas entre ambas medidas.

El JLO es reconocido en neuropsicología por ser un instrumento utilizado para evaluar la percepción visoespacial asociadas con el funcionamiento de la corteza parietal posterior del hemisferio derecho<sup>62</sup> o la vía dorsal de la percepción visual (la vía de el “dónde”) en la que está involucrado el giro supramarginal y algunas regiones occipitales.<sup>63</sup> A diferencia del TFCRO, el JLO es una prueba puramente visual y no visoconstructiva. Sin embargo, ambas requieren de habilidades perceptuales, siendo la primera más activa (construcción/planificación) y la segunda más pasiva (percepción/razonamiento espacial).

Este tercer factor, que explicó un 14% de la varianza, está compuesto por cuatro variables, de cuales tres corresponden al TFCRO y una al JLO. De las tres variables del TFCRO, dos corresponden a la reproducción (evocación), que requieren de mecanismos activos para recuperar y organizar la información atendiendo al esquema espacial original. La otra variable del TFCRO fue la copia, que recluta habilidades perceptuales y la praxia visoconstructiva. De manera que no puede decirse que este factor sea puramente visoperceptual, pues hay un muy alta interacción con funciones cognitivas ejecutivas.

Finalmente, el cuarto factor, que explicó un 10% de la varianza, se organizó a partir de las variables K-BIT vocabulario, matrices, CI total y las variables de aciertos en lectura y colores del STROOP. Estas variables del STROOP se incluyeron en el análisis porque se tomó la decisión que el AFE incluiría todas las puntuaciones que ofrecían los instrumentos de medición. Sin embargo, se sabe que esas puntuaciones del STROOP son solo relevantes para computar la puntuación de la interferencia, que es realmente la que sirve como indicador de la capa-

cidad de inhibición de respuestas (esta variable quedó incluida en el segundo factor). De tal forma que las variables neuropsicológicamente relevantes para el factor serán únicamente las correspondientes al K-BIT.

El quinto y último factor, que explicó solo un 3% de la varianza, se organizó a partir de las subpruebas dígitos y símbolos y el índice ausencia de distractibilidad del WISC-III junto con la variable tiempo de TMT-A. Estas pruebas, en conjunto, ofrecen una medida de la atención y la concentración. Aunque es una función cognitiva fundamental, este hallazgo sirve para los diagnósticos neuropsicológicos diferenciales ya que se sugiere que los déficit atencionales no están en la primera línea de las alteraciones en la discapacidad intelectual, como sí lo están en el déficit de atención y otras alteraciones neurológicas.<sup>64</sup>

Según esto, las medidas de inteligencia propiamente dichas solo explican el 13% de la varianza en el funcionamiento neuropsicológico de la discapacidad intelectual leve en niños. De acuerdo con los resultados (Tabla 1), estos fueron los dos últimos factores que se incluyeron en la extracción del AFE. Este hallazgo es una confirmación más de la disparidad entre las medidas neuropsicológicas de la inteligencia y las aproximaciones psicométricas tradicionales. Según estos resultados, las medidas de inteligencia proporcionadas por el K-BIT y el WISC-III (salvo la subprueba de aritmética) no se asocian factorialmente con las medidas de inteligencia que sugiere la neuropsicología, como el WCST.

Las otras variables que se incluyeron en los análisis, pero que fueron excluidas por el AFE, fueron algunas medidas por los siguientes instrumentos: CLAVIJAS, COWAT, TOKEN, TRVB. CLAVIJAS es un test psicomotor, el COWAT es una prueba de comprensión del lenguaje y el TRVB es una prueba de memoria visual.

El K-BIT y el WISC forman parte de la tradición psicométrica del factor g de la inteligencia y sus dos formas: la inteligencia cristalizada y la inteligencia fluida.<sup>65-67</sup> Como bien lo ha señalado Ardila, la perspectiva psicométrica de la inteligencia y la perspectiva neuropsicológica han estado durante muchos años separadas, esencialmente, porque la neuropsicología trabaja articuladamente con la neurología, la neuroanatomía, la neurofisiología, la psiquiatría y pretende integrar el conocimiento de la estructura y el funcionamiento cerebral con la estructura y el funcionamiento de la cognición. La perspectiva psicométrica surgió en el contexto educativo y con la necesidad de clasificar a los estudiantes que requería asistencia educativa.

Desde sus orígenes, a finales del siglo XIX, ambas perspectivas han divergido. Mientras que Galton estaba interesado en conocer y comprender los procesos mentales y sensoriales que constituían la inteligencia, Binet se interesó más por sus productos.<sup>68</sup> Ambas perspectivas no tienen necesariamente por qué rivalizar. Este, como muchos otros estudios sobre la relación entre el funciona-

miento neuropsicológico y la inteligencia, es una muestra de que pueden construirse puentes para mejorar la comprensión de eso que se denomina inteligencia o comportamiento inteligente e integrarse con los modelos de organización cerebral.<sup>69</sup>

Los resultados de este trabajo muestran que la discapacidad intelectual leve en niños tienen una estructura en la que las funciones neuropsicológicas asociadas con el funcionamiento ejecutivo (WCST, STROOP, RAVLT, TMT, JLO, TFV, TFCRO) explican un 56% de la varianza y tienen una prioridad factorial sobre un 13% que explican las variables asociadas con dos test tradicionales para evaluar la inteligencia (K-BIT-WISC-III). Estos dos componentes (funcionamiento ejecutivo/perceptual y funcionamiento intelectual) explicaron el 69% de la varianza. De tal forma que la discapacidad intelectual leve en este grupo de niños puede entenderse más como déficits neuropsicológicos en funciones como la abstracción, conceptualización, la toma de decisiones, el control ejecutivo y la atención.

### Referencias

- American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ta Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2014.
- Legg S, Hutter MA. Collection of Definitions of Intelligence [Internet]. 2006. [citado 2020 Jun 3]. Disponible en: [www.idsia.ch/~shane/www.hutter1.net](http://www.idsia.ch/~shane/www.hutter1.net)
- Gregory RL. The Oxford Companion to the Mind. Oxford, UK: Oxford University Press, 1998.
- Sternberg RJ. The Concept of Intelligence and Its Role in Lifelong Learning and Success. *Am Psychol.* 1997;52(10):1030-1037. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.52.10.1030>
- Sternberg RJ, Detterman DK. (Eds.). What is intelligence? Contemporary viewpoints on its nature and definition. Norwood, NJ: Ablex, 1986.
- Ardila AA. Neuropsychological approach to intelligence. *Neuropsychol Rev.* 1999;9(3):117-36. <https://doi.org/10.1023/a:1021674303922>
- Brazzelli M, Colombo N, Della SaIla S, Spinler H. Sparing and impaired abilities after bilateral frontal damage. *Cortex.* 1994;30:27-51. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(13\)80323-1](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(13)80323-1)
- Teuber HL. Unity and diversity of frontal lobe function. *Acta Neurobiol Exp.* 1972; 32(2), 615-656.
- Ardila, A. A. (2018). Is intelligence equivalent to executive functions? *Psicothema.* 30(2):159-164. <https://doi.org/10.7334/psicothema2017.329>
- Schalock RL, Luckasson R, Tassé MJ. Intellectual disability: Definition, Diagnosis, Classification, and Systems of Supports 12th ed. Washington: American Association on Intellectual and Developmental Disabilities; 2021.
- Pulsifer MB. The neuropsychology of mental retardation. *J Int Neuropsych Soc.* 1996;2(2):159-176. <https://doi.org/10.1017/s1355617700001016>
- Pérez ER, Medrano L. Análisis Factorial Exploratorio: Bases Conceptuales y Metodológicas. *Rev Argent Cienc Comport.* 2010;2(1):58-66.
- Sternberg RJ. The nature of intelligence and its development in childhood. New York, NY: Cambridge University Press, 2020.
- Martins A, Alves AF, Almeida LDS. The factorial structure of cognitive abilities in childhood. *EJEP.* 2016;9(1):38-45. <https://doi.org/10.1016/j.ejeps.2015.11.003>
- Martins AA, Gomes CMA, Alves AF, Almeida LDS. The Structure of Intelligence in Childhood: Age and Socio-Familiar Impact on Cognitive Differentiation. *Psychol Rep.* 2018;121(1):79-92. <https://doi.org/10.1177/0033294117723019>
- Watkins MW, Beaujean AA. Bifactor structure of the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence--Fourth Edition. *Sch Psychol Q.* 2014;29(1):52-63. <https://doi.org/10.1037/spq0000038>
- Giofrè D, Cornoldi C. The structure of intelligence in children with specific learning disabilities is different as compared to typically development children. *Intelligence.* 2015;52:36-43. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2015.07.002>
- Adam A, Kiosseoglou G, Abatzoglou G, Papaligoura Z. A comparison of three-factor structure models using WISC-III in Greek children with learning disabilities. *Ann Gen Psychiatry.* 2018;17:40. <https://doi.org/10.1186/s12991-018-0211-5>
- Kaufman A, Kaufman N. K-BIT. Test bebre de inteligencia. Manual. Madrid: TEA Ediciones, 2000.
- Bruininks RH, Hill B, Weatherman RF, Woodcock RW. Inventory for Client and Agency Planning. Chicago: Riverside, 1986.
- Golden CJ. STROOP. Test de colores y palabras. Manual. Madrid: TEA Ediciones, 2007.
- Reitan RM. Trail Making Test Manual for Administration and Scoring. Tucson: Reitan Neuropsychology Laboratory, 1992.
- Bracken MR, Mazur-Mosiewicz A, Glazek K. Trail Making Test: Comparison of paper-and-pencil and electronic versions. *Appl Neuropsych-Adul.* 2019;26(6):522-532. <https://doi.org/10.1080/23279095.2018.1460371>
- Grant DA, Berg EA. WCST. Test de clasificación de tarjetas Wisconsin. Manual. Madrid TEA Ediciones, 2001.
- Miranda JP, Valencia RR. English and Spanish versions of a memory test: Word-length effects versus spoken-duration effects. *Hisp J Behav Sci.* 1997;19(2):171-181. <https://doi.org/10.1177/07399863970192005>



26. de Sousa Magalhães, S., Malloy-Diniz, L. F., & Hamdan, A. C. (2012). Validity convergent and reliability test-retest of the Rey Auditory Verbal Learning Test. *Clin Neuropsychiatry J Treat Eval*. 2012;9(3):129–137.
27. Rey A. REY. Test de Copia de una Figura Compleja. Manual. Madrid: TEA Ediciones, 1997.
28. Benton AL, Hamsher de SK, Sivan AB. Multilingual aphasia examination, 2da Ed. Iowa City, IA: AJA Associates, 1983.
29. Lezak M. Neuropsychological Assessment. 4ta Ed. New York: Oxford University Press, 2004.
30. De Renzi A, Vignolo LA. The token test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain*. 1962;85:665–678. <https://doi.org/10.1093/brain/85.4.665>
31. McNeil MR, Pratt SR, Szuminsky N, Sung JE, Fosssett TR, Fassbinder W, Lim KY. Reliability and validity of the computerized Revised Token Test: comparison of reading and listening versions in persons with and without aphasia. *J Speech Lang Hear R*. 2015;58(2):311–324. [https://doi.org/10.1044/2015\\_JSLHR-L-13-0030](https://doi.org/10.1044/2015_JSLHR-L-13-0030)
32. Benton AL, Varney NR, Hamsher KdS. Visuospatial judgment: A clinical test. *Arch Neurol*. 1978;35(6):364–367. <https://doi.org/10.1001/archneur.1978.00500300038006>
33. Franzen MD. Reliability and Validity in Neuropsychological Assessment. New York: Springer Sciences, 2002.
34. Benton AL. TRVB: Test de Retención Visual de Benton. Manual. Madrid: TEA Ediciones, 2002.
35. Mathiowetz V, Weber K, Kashman N, Volland G. Adult norms for the Nine Hole Peg Test of finger dexterity. *OTJR*. 1985;5(1):24–38. <https://doi.org/10.1177/153944928500500102>
36. Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R, Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(5):711–720. <https://doi.org/10.1177/1352458517690824>
37. Wechsler D. WAIS-III. Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos. Manual. Madrid: TEA Ediciones, 1999.
38. Hair J, Black W, Babin B, Anderson R, Tatham R. Multivariate data analysis. (6th ed.). New Jersey: Prentice Hall, 2005.
39. Ledesma R, Ferrando P, Tosi J. Uso del Análisis Factorial Exploratorio en RIDEP. Recomendaciones para Autores y Revisores. *Revista Iberoamericana de Diagnóstico y Evaluación - e Avaliação Psicológica*. 2019;3(52):173-180. <https://doi.org/10.21865/RIDEP52.3.13>
40. Lloret-Segura S, Ferreres-Traver A, Hernández-Baeza A, Tomás-Marco I. El análisis factorial exploratorio de los ítems: Una guía práctica, revisada y actualizada. *An Psicol-Spain*. 2014;30(3):1151–1169. <http://dx.doi.org/10.6018/analesps.30.3.199361>
41. Alvarez JA, Emory E. Executive Function and the Frontal Lobes: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychol Rev*. 2006;16(1):17–42. <https://doi.org/10.1007/s11065-006-9002-x>
42. Slachevsky ChA, Pérez JC, Silva CJ, Orellana G, Prenafeta ML, Alegria P, Peña M. Córtex prefrontal y trastornos del comportamiento: Modelos explicativos y métodos de evaluación. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr*. 2005;43(2):109–21. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272005000200004>
43. Schneider WJ, McGrew KS. The Cattell–Horn–Carroll Model of Intelligence. En: Flanagan DP, Harrison PL. (Ed). *Contemporary Intellectual Assessment: Theories, Tests, and Issues* (pp. 99–144). Guilford Press; New York, USA, 2012.
44. Kopp B, Maldonado N, Scheffels JF, Hendel M, Lange F. A Meta-Analysis of Relationships between Measures of Wisconsin Card Sorting and Intelligence. *Brain sci*. 2019;9(12):349. <https://doi.org/10.3390/brainsci9120349>
45. Gligorović M, Buha N. Conceptual abilities of children with mild intellectual disability: analysis of wisconsin card sorting test performance. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2013;38(2):134–140. <https://doi.org/10.3109/13668250.2013.772956>
46. Erez G, Peled I. Cognition and metacognition: Evidence of higher thinking in problem-solving of adolescents with mental retardation. *Education & Training in Mental Retardation & Developmental Disabilities*. 2001;36(1):83–93.
47. Funahashi S. Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neurosci Res*. 2001;39(2):147–165. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(00\)00224-8](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(00)00224-8)
48. Cepeda NJ, Blackwell KA, Munakata Y. Speed isn't everything: complex processing speed measures mask individual differences and developmental changes in executive control. *Dev Sci*. 2013;16(2):269–286. <https://doi.org/10.1111/desc.12024>
49. Berberian AA, Moraes GV, Gadelha A, et al. Is semantic verbal fluency impairment explained by executive function deficits in schizophrenia?. *Braz J Psychiatry*. 2016;38(2):121-126. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2015-1663>
50. Rossi AF, Pessoa L, Desimone R, Ungerleider LG. The prefrontal cortex and the executive control of attention. *Exp brain res*. 2009;192(3):489–497. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1642-z>

51. Shimamura AP. Memory retrieval and executive control processes. En: DT Stuss RT Knight (Eds.), Principles of frontal lobe function (p. 210–220). Oxford University Press, 2002.
52. Duff, K., Schoenberg, M. R., Scott, J. G., y Adams, R. L. (2005). The relationship between executive functioning and verbal and visual learning and memory. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005;20(1):111–122. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.03.003>
53. Cattell RB, Horn JL. A check on the theory of fluid and crystallized intelligence with description of new subtest designs. *J Educ Meas.* 1978;15(3):139–164. <https://doi.org/10.1111/j.1745-3984.1978.tb00065.x>
54. Tranel D, Manzel K, Anderson SW. Is the prefrontal cortex important for fluid intelligence? A neuropsychological study using Matrix Reasoning. *Clin Neuropsychol.* 2008;22(2):242–261. <https://doi.org/10.1080/13854040701218410>
55. Ramos-Galarza C, Villegas C, Ortiz D, García A, Bolaños M, Acosta P, Lepe N, Del Valle M, Ramos V. Evaluación de las Habilidades de la Corteza Prefrontal: La Escala Efeco II-VC y II-VR. *Rev. Ecuat. Neurol.* 2018;27(3):36–42.
56. Gray JR, Chabris CF, Braver TS. Neural mechanisms of general fluid intelligence. *Nat Neurosci.* 2003;6(3):316–322. <https://doi.org/10.1038/nn1014>
57. Shorr JS, Delis DC, Massman PJ. Memory for the Rey-Osterrieth Figure: Perceptual clustering, encoding, and storage. *Neuropsychology.* 1992;6(1):43–50. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.6.1.43>
58. Watanabe K, Ogino T, Nakano K, Hattori J, Kado Y, Sanada S, Ohtsuka Y. The Rey-Osterrieth Complex Figure as a measure of executive function in childhood. *Brain Dev.* 2005;27(8):564–569. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2005.02.007>
59. Bennett-Levy J. Determinants of performance on the Rey-Osterrieth Complex Figure test: An analysis, and a new technique for single-case assessment. *Br J Clin Psychol.* 1984;23:109–119. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1984.tb00634.x>
60. Boone KB, Lesser IM, Hill-Gutierrez EH, Berman NG, D’Elia LF. Rey-Osterrieth complex figure performance in healthy older adults: Relationship to age, education, sex, and IQ. *Clin Neuropsychol.* 1993;7:22–28. <https://doi.org/10.1080/13854049308401884>
61. Gallagher C, Burke T. Age, gender and IQ effects on the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *Br J Clin Psychol.* 2007;46(1):35–45. <https://doi.org/10.1348/014466506x106047>
62. Benton A, Hannay HJ, Varney NR. Visual perception of line direction in patients with unilateral brain disease. *Neurology.* 1975;25(10):907–910. <https://doi.org/10.1212/wnl.25.10.907>
63. Tranel D, Vianna E, Manzel K, Damasio H, Grabowski T. Neuroanatomical correlates of the Benton Facial Recognition Test and Judgment of Line Orientation Test. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2009;31(2):219–233. <https://doi.org/10.1080/13803390802317542>
64. Rubiales J. Perfil ejecutivo en niños con Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Revista Iberoamericana de Diagnóstico y Evaluación - e Avaliação Psicológica.* 2014;2(38):31–54.
65. Horn JL, Cattell RB. Refinement and test of the theory of fluid and crystallized intelligence. *J Educ Psychol.* 1966;57:253–270. <https://doi.org/10.1037/h0023816>
66. Jensen AR. Bias in mental testing. New York: The Free Press, 1980.
67. Wechsler D. Measurement and appraisal of adult intelligence (4th ed.). Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1958.
68. Mora JA, Martín ML. La Escala de Inteligencia de Binet y Simon (1905) su recepción por la Psicología posterior. *Revista de Historia de la Psicología,* 2007;28(2-3):307–313.
69. Silva-Barragán M, Ramos-Galarza C. Modelos de Organización Cerebral: un recorrido neuropsicológico. *Rev. Ecuat. Neurol.* 2020;29(3):74–83. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol29300074>

# Epilepsia Como Factor Pronóstico de Refractoriedad y Funcionalidad en Estado Epiléptico en Pacientes Mexicanos

## *Epilepsy As Prognostic Factor Of Refractoriness And Functionality In Status Epilepticus In Mexican Patients*

Ricardo Jorge García-Bermúdez

---

### Resumen

**Introducción:** El estado epiléptico es una condición que puede ser discapacitante y mortal. El antecedente de epilepsia puede favorecer a que un paciente no progrese a estado epiléptico refractario y a que tenga un buen pronóstico funcional. Sin embargo, en la población mexicana no existen estudios al respecto.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo de una cohorte de pacientes atendidos con estado epiléptico en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en México. Se evaluó la probabilidad de presentar estado epiléptico refractario y de buen desenlace funcional en pacientes con antecedente de epilepsia, realizándose chi cuadrada de Pearson.

**Resultados:** se atendieron 40 pacientes con estado epiléptico, 32 con estado refractario y 14 con antecedentes de epilepsia. La probabilidad de presentar antecedente de epilepsia con estado epiléptico refractario fue OR 1.29 (p 0.53) y con desenlace funcional favorable de OR 3.63 (p 0.10).

**Conclusiones:** El antecedente de epilepsia no es un factor que previene la progresión a estado epiléptico refractario ni un factor que predice un desenlace funcional favorable en el actual estudio de población mexicana. Sin embargo, se requieren estudios con mayor muestra para corroborarlo.

**Palabras clave:** epilepsia, estado epiléptico, refractoriedad, pronóstico, factor de riesgo, funcionalidad.

### Abstract

**Introduction:** Status epilepticus is a medical condition which could lead to a great disability and be mortal. Background of epilepsy could prevent a progression to a refractory status epilepticus and predict a good functional prognosis. Nevertheless, in Mexican population there are no studies about that.

**Materials and methods:** An observational, analytic, retrospective, cohort study was performed with patients with status epilepticus in Specialities Hospital of "Siglo XXI" National Medical Center, in Mexico. It was evaluated the probability of presenting refractory status epilepticus and a good functional outcome in patients with a background of epilepsy, performing Pearson Chi-square.

**Results:** 40 patients with status epilepticus were included, 32 with refractory status epilepticus and 14 with a background of epilepsy. The probability of presenting a refractory status epilepticus with a background of epilepsy was OR 1.29 (p 0.53), and for a good functional outcome was OR 3.63 (p 0.10).

**Conclusions:** Background of epilepsy is not a protective factor for preventing the progression to a refractory status epilepticus, neither a factor for predicting a good functional outcome in our study with Mexican population. Nevertheless, further studies with a bigger sample are needed in order to prove these results.

**Keywords:** epilepsy, status epilepticus, refractoriness, prognosis, risk factor, functionality

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

## Introducción

El estado epiléptico (EE) es una condición caracterizada por crisis epilépticas prolongadas o repetitivas que generan una condición epiléptica perdurable. Tiene una incidencia de 12.6 casos por 100,000 personas/año, con un aumento proporcional de su incidencia a mayor edad. El estado epiléptico refractario (EER) se define como la falla de tratamientos de primera y segunda línea en un EE, representando el 9-43% de todos los casos. El EE es una complicación frecuente de la epilepsia, presentándose en el 1-16% de estos pacientes, siendo una potencial causa de secuelas neurológicas severas.<sup>1,2</sup>

Se han identificado varios factores de riesgo para predecir la evolución a un EER, como el nivel de consciencia, niveles bajos de albúmina, electroencefalograma inicial anormal y crisis epilépticas de novo, teniendo una mayor posibilidad de remitir el EE en pacientes con antecedente de epilepsia, probablemente secundario a las etiologías agudas de pacientes no epilépticos que pueden tener otras complicaciones.<sup>3</sup>

La mortalidad en EE en adultos puede ser de hasta el 30%, llegando al 39% en EER, dependiendo de los estudios.<sup>4</sup> Los factores que predicen un mal desenlace son estado de coma, EE generalizado convulsivo o no convulsivo, mayor edad, sin antecedente de epilepsia, comorbilidades y etiologías como post paro cardiorrespiratorio, entre otros.<sup>5-7</sup>

Por lo tanto, el antecedente de epilepsia se refiere como un factor de buen pronóstico tanto para refractariedad como para desenlace en EE, sin haber estudios en nuestra población al respecto, siendo de utilidad el corroborarlo para optimizar el tratamiento de esta enfermedad.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, analítico, de cohorte, retrospectivo, en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en Ciudad de México, México. Todos los pacientes con diagnóstico de EE atendidos entre enero de 2015 a enero de 2020 se incluyeron en este estudio. El objetivo del estudio fue evaluar la probabilidad de presentar estado epiléptico y de desenlace funcional favorable en pacientes con antecedente de epilepsia. Se recolectó la información de expedientes clínicos. Se obtuvo edad, género, antecedente de epilepsia, tipo de EE, refractariedad de EE, etiología y escala modificada de Rankin a su egreso (EMRE). Se definió un desenlace funcional favorable como una EMRE de 0-2.

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar; las variables cualitativas se expresaron como frecuencia y porcentaje. Para la comparación de variables se realizó el test de chi cuadrada de Pearson y el método exacto de Fisher. Un valor de p

menor a 0.05 se consideró estadísticamente significativo. El paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS) versión 24 para Windows fue utilizado.

## Resultados

Se atendieron 40 pacientes con EE. Se presentó una distribución homogénea de hombres y mujeres con 20 (50%) cada uno. La media de edad fue de 50 años (DE 17), teniendo 17 (42.5%) antecedente de epilepsia. El tipo de estado epiléptico más frecuente fue convulsivo generalizado en 22 (55%). Las etiologías más frecuentes fueron en 12 (30%) infeccioso, 8 (20%) metabólico y 5 (12.4%) inmunológico de SNC. 32 (80%) presentaron EER, de los cuales 14 (43.7%) contaban con antecedente de epilepsia. 9 (22.5%) contaban con un desenlace funcional favorable, de los cuales 6 (66.6%) tenían antecedente de epilepsia. En la Tabla 1 se muestran las características basales de la población.

La probabilidad de presentar EER con antecedente de epilepsia fue OR 1.29 (p 0.53) y de desenlace funcional favorable en pacientes con EE y antecedente de epilepsia fue de OR 3.63 (p 0.10). En la Tabla 2 se muestran los resultados obtenidos.

**Tabla 1.** Características basales de la población. aValor representado como media. DE: desviación estándar. FAE: fármacos antiepilepticos.

Características	Valor n (%)
Hombres	20 (50)
Edad <sup>a</sup> (DE)	50 (17)
Antecedente de epilepsia	17 (42.5)
Tipo de estado epiléptico	
- Focal	3 (7.5)
- Convulsivo generalizado	22 (55)
- No convulsivo generalizado	15 (37.5)
Etiología de estado epiléptico	
- Dosis inadecuada de FAE	5 (12.5)
- Infeccioso	12 (30)
- Vascular	6 (15)
- Neoplasia intracraneal	4 (10)
- Autoinmune	5 (12.4)
- Metabólico	8 (20)
Estado epiléptico refractario	32 (80)
- Con antecedente de epilepsia	14 (43.7)
Desenlace funcional favorable	9 (22.5)
- Antecedente de epilepsia	6 (66.6)

**Tabla 2.** Probabilidad de presentar EER y de un desenlace funcional favorable con antecedente de epilepsia.

Condición Clínica	OR	IC 95%	p*
EER con antecedente de epilepsia	1.29	0.26-6.37	0.53
Desenlace funcional favorable con antecedente de epilepsia	3.63	0.75-17.46	0.10

\*Chi-cuadrada. EER: estado epiléptico refractario. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza.

## Conclusiones

Nuestra población tiene características epidemiológicas distintas a lo reportado en otros estudios, en los que el EE es más frecuente en mujeres y con una media de edad mayor, aunque con un antecedente de epilepsia igual. En cuanto a la distribución de los tipos de EE, el comportamiento es similar, predominando el EE convulsivo generalizado; sin embargo, la etiología más común es vascular, lo cual contrasta con nuestro estudio al ser la etiología infecciosa la más frecuente y siendo tres veces más frecuente que lo reportado. El porcentaje de EER en nuestra población es casi cuatro veces más frecuente que en otros reportes; para éste grupo de pacientes, se ha estimado que las etiologías agudas o sin antecedente de epilepsia tienen un OR 2.02 IC 95% 1.10-3.74 (p 0.024) de desarrollar EER, sin corroborarse dicho factor de riesgo en nuestro estudio.<sup>8,9</sup>

El antecedente de epilepsia se ha reportado como un factor protector con un OR 0.23 IC 95% 0.08-0.65 (p 0.006) para el desenlace funcional en EE, aunque en nuestro estudio tiene una tendencia hacia un factor de mal pronóstico, no es estadísticamente significativo.<sup>5</sup>

Nuestro estudio con población mexicana por el momento no tiene un comportamiento similar a lo referido en otros estudios, con el antecedente de epilepsia sin ser factor de buen pronóstico funcional ni de menor refractariedad en EE. Si bien existen factores no incluidos en el presente estudio que podrían influir en la refractariedad y en el pronóstico funcional, como lo son el tiempo de inicio de tratamiento o su tiempo de estancia intrahospitalaria, es necesario continuar este estudio con mayor población para orientarnos a una similitud con el resto de los estudios y posteriormente realizar un análisis multivariado, ya que, al no ser significativos nuestros resultados actualmente, no existiría diferencia estadística en dicho análisis.

## Referencias

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56(10): 1515-1523. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>.
2. Nelson SE, Varelas PN. Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2018; 24(6, Neurocritical Care): 1683-1707. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000668>.
3. Kohli S, Pasangulapati SB, Yoganathan S, Rynjah GL, Prabhakar AT, Aaron S, et al. Study of Refractory Status Epilepticus from a Tertiary Care Center. *Ann Indian Acad Neurol* 2017; 20(2): 116-121. [https://doi.org/10.4103/aian.aian\\_385\\_16](https://doi.org/10.4103/aian.aian_385_16).
4. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents* 2016; 16(1): 48-61. <https://doi.org/10.5698/2F1535-7597-16.1.48>.
5. Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, Michaeilides C, Ruffieux C, Bromfield EB. Status Epilepticus Severity Score (STESS) A tool to orient early treatment strategy. *J Neurol* 2008; 255: 1561-1566. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0989-1>.
6. Gómez-Ibáñez A, Urrestarazu E, Viteri C. Estado epiléptico no convulsivo en el siglo xxi: clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. *Rev Neurol* 2012; 54: 105-113. <https://doi.org/10.33588/rn.5402.2011250>.
7. Tiamkao S, Pranboon S, Thepsuthammarat K, Sawanyawisuth K. Incidences and outcomes of status epilepticus: A 9-year longitudinal national study. *Epilepsy Behav* 2015; 49: 135-137. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.040>.
8. Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, Zimmermann G, Florea C, Rohrer A, et al. Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia* 2019; 60: 53-62. <https://doi.org/10.1111/epi.14607>.
9. Sutter R, Waplan PW, Marsch S, Hammel EM, Ruegg S, Ziai WC. Early predictors of refractory status epilepticus: an international two-center study. *Eur J Neurol* 2014; 22(1): 79-85. <https://doi.org/10.1111/ene.12531>.

# Magnetic Resonance Poor Prognostic Factors In Mexican Multiple Sclerosis Patients

## *Factores de Mal Pronóstico Por Resonancia Magnética en Pacientes Mexicanos Con Esclerosis Múltiple*

Ricardo Jorge García-Bermúdez, Brenda Bertado-Cortés, Raúl Carrera-Pineda

### Abstract

**Introduction:** Multiple sclerosis is one of the main causes of disability in young people. It has characteristic lesions in magnetic resonance images which are part of diagnosis criteria, and some of them could predict a long-term disability. In Mexican population there is no description about multiple sclerosis imaging characteristics.

**Materials and methods:** We performed an observational, descriptive, cross-sectional, and retrospective study at the Neurology Service of Specialties Hospital of Siglo XXI National Medical Center of Mexican Social Security Institute, in Mexico, evaluating magnetic resonance images characteristics of patients with multiple sclerosis diagnosis between January 2017 and January 2020.

**Results:** 75 patients were included, 8% had 1-3 T2-weighted lesions, 18.6% had 4-9 T2-weighted lesions, and 73.3% had 10 or more T2-weighted lesions. 50.6% had infratentorial lesions and 61.3% had spinal cord lesions. Gadolinium enhancing lesions were found in 48%, with a median of lesions 2 (IQR 1,3).

**Conclusions:** Mexican patients with multiple sclerosis have a great incidence of magnetic resonance image poor prognosis factors, which should lead to a closer follow-up and influence treatment options.

**Keywords:** multiple sclerosis, Mexican patients, epidemiology, prognosis, magnetic resonance, disability

### Resumen

**Introducción:** La esclerosis múltiple es una de las principales causas de discapacidad en personas jóvenes. Se caracteriza por lesiones en resonancia magnética que forman parte de sus criterios diagnósticos, prediciendo algunas de ellas discapacidad a largo plazo. En la población mexicana no existe descripción de las características por imagen de esclerosis múltiple.

**Materiales y métodos:** Desarrollamos un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de cohorte en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" del Instituto Mexicano del Seguro Social, en México, evaluando las características por imagen de resonancia magnética en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple entre enero de 2017 y enero de 2020.

**Resultados:** 75 pacientes fueron incluidos. En secuencia T2 el 8% tuvo 1-3 lesiones, 18.6% tuvo 4-9 lesiones en secuencia T2 y 73.3% tuvo 10 o más lesiones. El 50.6% tuvieron lesiones infratentoriales y el 61.3% tuvo lesiones en médula espinal. Lesiones captantes de gadolinio se encontraron en el 48%, con una mediana de lesiones de 2 (RIC 1,3).

**Conclusiones:** Los pacientes mexicanos con esclerosis múltiple tienen una gran incidencia de factores de mal pronóstico por resonancia magnética, lo cual debería de guiar a un seguimiento más estrecho e influenciar en las opciones de tratamientos.

**Palabras clave:** esclerosis múltiple, pacientes mexicanos, epidemiología, pronóstico, discapacidad

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

### Introduction

Multiple sclerosis (MS) is one of the most common causes of neurological disability, especially in young people.<sup>1</sup> This chronic, neuroinflammatory, and demyelinating disease has multiple mechanisms involved in its phy-

siopathology, which makes it difficult to treat.<sup>2</sup> Mexico has a MS mean prevalence of 18.7 per 100,000 inhabitants, with a gender ratio female:male of 2.3:1 and a predominance between the third and fourth decades of life.<sup>3,4</sup> Magnetic resonance image (MRI) has an important role in MS diagnosis.

Department of Neurology, Specialties Hospital of "Siglo XXI" National Medical Center, Mexican Social Security Institute, Mexico city, Mexico.

Corresponding author:  
Ricardo Jorge García-Bermúdez, MD  
Department of Neurology, Specialties Hospital of "Siglo XXI" National Medical Center, Mexican Social Security Institute.  
330 Cuauhtemoc avenue, PC 06720, Mexico city, Mexico.  
Telephone Number: (+52) 8341213014  
E-mail: ricardojgb92@gmail.com

This diagnostic method shows the characteristic lesions of the disease, which are areas of hyperintensity on a T2-weighted or proton-density-weighted MRI scan that is at least 3mm in long axis located in four different zones: cortical or juxtacortical, periventricular, infratentorial or spinal cord. Optic nerve lesions could be part of the typical lesions of MS, depending on the diagnostic criteria. Also, when those lesions get chronic, they can be visualized hypointense in T1-weighted MRI.<sup>5,6</sup>

There are several disease characteristics which can predict a poor prognosis and a long-term disability, including MRI features.<sup>7</sup> A greater number of T2 lesions at MS diagnosis has been associated with a higher disability, especially within the groups of patients with 4-9 and 10 or more T2 lesions.<sup>8</sup> Gadolinium enhancing lesions (GEL) mainly predict the probability of conversion to clinically defined MS, but also long-term disability.<sup>9</sup> Lesions topography plays an important role in long-term disability, being infratentorial and spinal cord lesions the ones that are predictors.<sup>10,11</sup>

There are some studies about clinical and demographic characteristics of Mexican MS patients, nevertheless, there are no reports of radiological characteristics of these patients at diagnosis.<sup>12</sup>

### Materials and methods

We performed an observational, descriptive, cross sectional, and retrospective study at the Neurology service at Specialties Hospital of Siglo XXI National Medical Center of Mexican Social Security Institute, in Mexico city, Mexico. All patients whom MS diagnosis, by 2017

McDonald diagnosis criteria, were made during hospitalization between January 2017 and January 2020, were included. The objective of this study was to show MRI poor prognostic factors in Mexican population with MS. Patients hospitalized with known MS diagnosis or MS relapse were excluded. Demographic and MRI characteristics were obtained from medical records. All MRI were performed with Philips Ingenia 3.0 tesla MRI system. Data collected was gender, age, smoking, comorbidities, number of MRI T2-weighted lesions, number of gadolinium enhancing lesions, localization of T2-weighted lesions, and presence of T1-weighted hypointense lesions.

Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation (SD) and as median and interquartile range (IQR); qualitative variables were expressed as frequencies and percentages. The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 24 for Windows was used.

### Results

75 patients got MS diagnosis by 2017 McDonald diagnosis criteria during hospitalization. 37 (49.3%) were men and 38 (50.6%) were women. Mean age was 33 years old (SD 11.68) with 21 (28%) older than forty years. Smoking was found in 20 (26.6%) patients and 24 (32%) had comorbidities, being arterial hypertension, depression, and hypothyroidism the most frequent with 22.5%, 12.9%, and 12.9%, respectively. In table 1 are shown demographic characteristics of patients.

In MRI (table 2), 6 (8%) patients had 1-3 T2-weighted lesions, 14 (18.6%) had 4-9 T2-weighted lesions, and 55 (73.3%) had 10 or more T2-weighted lesions. 38 (50.6%) patients had infratentorial lesions and 46 (61.3%) had spinal cord lesions. GEL were found in 36 (48%) patients, with a median of lesions of 2 (IQR 1,3). T1-weighted

**Table 1.** Demographic characteristics of patients.

Characteristics	Value
Men <i>n</i> (%)	37 (49.3)
Women <i>n</i> (%)	38 (50.6)
Age* (SD)	33 (11.68)
Older than forty years <i>n</i> (%)	21 (28)
Smoking <i>n</i> (%)	20 (26.6)
Comorbidities <i>n</i> (%)	24 (32)
- Arterial hypertension	7 (22.5)
- Depression	4 (12.9)
- Hypothyroidism	4 (12.9)
- Dyslipidemia	2 (6.4)
- Migraine	2 (6.4)
- Rheumatoid arthritis	2 (6.4)
- Gastritis	2 (6.4)
- Diabetes	1 (3.2)
- Allergic rhinitis	1 (3.2)
- Ankylosing spondylitis	1 (3.2)
- Schizophrenia	1 (3.2)
- Arrhythmia	1 (3.2)
- Asthma	1 (3.2)
- Fibromyalgia	1 (3.2)
- Thyroid nodule	1 (3.2)

\*Media. SD standard deviation.

**Table 2.** MRI characteristics of patients.

MRI Characteristics	Value
Number of T2-weighted lesions <i>n</i> (%)	
1-3	6 (8)
4-9	14 (18.6)
10 or more	55 (73.3)
Lesions topography <i>n</i> (%)	
Periventricular	73 (97.3)
Cortical/juxtacortical	71 (94.6)
Infratentorial	38 (50.6)
Spinal cord	46 (61.3)
Gadolinium enhancing lesions	
Patients <i>n</i> (%)	36 (48)
Lesions* (IQR)	2 (1,3)
T1-weighted hypointense lesions <i>n</i> (%)	59 (78.6)
2 or more characteristics <sup>1</sup> <i>n</i> (%)	55 (73.3)
4 characteristics <sup>2</sup> <i>n</i> (%)	15 (20)

\*Median. <sup>1</sup>Combinations of 10 or more T2-weighted lesions, infratentorial lesions, spinal cord lesions, and/or GEL. <sup>2</sup>10 or more T2-weighted lesions, infratentorial lesions, spinal cord lesions, and GEL. IQR: interquartile range (25,75). GEL: gadolinium enhancing lesions.

hypointense lesions were found in 59 (78.6%) patients. From the four poor prognostic factors identified (10 or more T2-weighted lesions, infratentorial lesions, spinal cord lesions, and GEL), 55 (73.3%) patients had more than one and 15 (20%) had all of them. In table 2 are shown MRI poor prognosis characteristics of patients.

### Discussion

One of the most relevant results in our study is that the gender ratio female:male is 1.02:1, which since several years ago has been increasing as MS incidence in women increases, even greater than 2:1.<sup>13</sup> Age at MS diagnosis has a wide range, which could be secondary to an emergency attention in a reference tertiary-care center as ours; furthermore, mean age is older than reported worldwide with almost double the number of patients older than forty years.<sup>14,15</sup>

Smokers are fewer than reported in other studies in contrast to comorbidities, which have the same incidence, with a predominance of arterial hypertension, depression, and thyroid pathology as other populations. Smoking as well as some autoimmune diseases as thyroid pathology, have been associated with a poor MS prognostic.<sup>16-18</sup>

Number of T2-weighted lesions are very similar as in other populations, being most common 10 or more lesions; nevertheless, there are few studies in which the number of patients with 10 or more T2-weighted lesions are greater than 70% as in ours. Lesions topography differs with international studies, being more frequent spinal cord lesions and less frequent infratentorial lesions in our population.<sup>19,20</sup>

Another relevant difference with other reports is the great number of patients with GEL, more than the double of patients, as well as the mean GEL, which is almost three times greater than in other populations.<sup>19,21</sup>

The most important result of this study is that almost three quarters of our patients had more than one poor prognostic factor and the fifth had four of them. These results could be the association of demographic factors as male gender, age at MS diagnosis, smoking, and comorbidities, which have a great incidence in our study.<sup>7</sup>

There is known that T2-weighted MRI lesions volume and brain atrophy are also risk factors for long-term disability;<sup>22</sup> nevertheless, in our hospital there is no software to measure them.

### Conclusion

Our study shows that mexican MS patients have a great incidence of poor prognosis factors in MRI, even more than one, which leads us to investigate the relation with other MS poor prognostic factors. This guides us to a closer monitoring of our patients and to choose the appropriate treatment, assessing the necessity of high effectiveness treatments in order to prevent long-term disability.

Further studies with more patients are needed in order to establish the exact incidence of poor prognosis factors in MRI at MS diagnosis of mexican population and their impact on long-term disability.

### References

1. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18:269-285. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30443-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30443-5).
2. Dendrou C, Fugger L, Friese M. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology* 2015;15:545-558. <https://doi.org/10.1038/nri3871>.
3. Correa E, Paredes V, Martínez B. Prevalence of multiple sclerosis in Latin America and its relationship with European migration. *Multiple Sclerosis Journal Experimental, Translational and Clinical* 2016;2:1-10. <https://doi.org/10.1177%2F2055217316666407>.
4. Velázquez-Quintana M, Macías-Islas M, Rivera-Olmos V, et al. Esclerosis múltiple en México: un estudio multicéntrico. *REV NEUROL* 2003;36(11):1019-1022. <https://doi.org/10.33588/rn.3611.2002610>.
5. Thompson A, Banwell B, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-173. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30470-2).
6. Filippi M, Rocca M, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00393-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00393-2).
7. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019;15:287-300. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0170-8>.
8. Fisniku L, Brex P, Altmann D, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131:808-817. <https://doi.org/10.1093/brain/awm329>.
9. Swanton J, Fernando K, Dalton C, et al. Early MRI in optic neuritis: the risk for disability. *Neurology* 2009;72:542-550. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000341935.41852.82>.
10. Minneboo A, Barkhof F, Polman C, et al. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004;61:217-221. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.2.217>.
11. Brownlee W, Altmann D, Alves P, Swanton J, et al. Association of asymptomatic spinal cord lesions and atrophy with disability 5 years after a clinically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis Journal* 2017;23(5):665-674. <https://doi.org/10.1177%2F1352458516663034>.



12. Bertado-Cortés B, Villamil-Osorio L, Carrera-Pineda R, y cols. Características clínicas y demográficas de los pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016;54(2):186-190. PMID 27561023.
13. Leray E, Moreau T, Fromont A, et al. Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique* 2016;172:3-13. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.006>.
14. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology* 2011;77:1246-1252. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318230a17d>.
15. Alroughani R, Akhtar S, Ahmed S, et al. Is time to reach EDSS 6.0 faster in patients with late-onset versus young-onset multiple sclerosis? *Plos One* 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165846>
16. Heydarpour P, Manouchehrinia A, Beiki O, et al. Smoking and worsening disability in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2018;00:1-8. <https://doi.org/10.1111/ane.12916>.
17. Kowalec K, McKay K, Patten S, et al. Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis. *Neurology* 2017;89:2455-2461. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004716>.
18. Puz P, Lasek-Bal A, Steposz A, et al. Effect of comorbidities on the course of multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2018;167:76-81. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.02.014>.
19. CHAMPS study group. Baseline MRI characteristics of patients at high risk for multiple sclerosis: results from the CHAMPS trial. *Multiple Sclerosis* 2002;8:330-338. <https://doi.org/10.1191/02F1352458502ms819oa>.
20. Silveira F, Pappolla A, Sánchez F, et al. Brain magnetic resonance imaging features in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders patients with or without aquaporin-4 antibody in a Latin America population. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102049>.
21. Hamdy S, Abdel-Naseer M, Shalaby N, et al. Characteristics and predictors of progression in an Egyptian multiple sclerosis cohort: a multi-center registry study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017;13:1895-1903. <https://doi.org/10.2147/ndt.s140869>.
22. Popescu V, Agosta F, Hulst H, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(10):1082-1091. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304094>.

# Prescription Patterns Of Antimigraine Drugs

## *Patrones de Utilización de Antimigrañosos*

Manuel E. Machado-Duque,<sup>1,2</sup> Andrés Gaviria-Mendoza,<sup>1,2</sup> Jorge E. Machado-Alba<sup>1</sup>

### Abstract

**Introduction:** The objective was to determine the prescription patterns of antimigraine drugs in a Colombian population.

**Methods:** A cross-sectional study of a population database that recorded all patients diagnosed with migraine and the drugs used for crisis and prophylaxis treatment for at least three months during 2018. Multivariate analysis was performed to identify variables associated with the use of prophylaxis.

**Results:** A total of 5973 patients diagnosed with migraine were identified, with a mean age of 37.7±14.5 years and female predominance (81.3%). The most common diagnosis was migraine without aura (36.9%), followed by migraine with aura (28.4%). Overall, 7.3% of patients were treated by neurologists and 92.8% by general practitioners, and 85.4% (n=5101) received treatment for acute episodes. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (52.1%) were the most prescribed drugs, followed by ergotamine (42.1%). The 46.3% of patients were receiving prophylactic therapy. Women older than 35 years and patients treated by neurologists were more likely to receive prophylactic therapy.

**Conclusions:** The use of medications for acute migraine management prevailed, with a very low proportion of triptans. Despite the significant undesirable effects, ergotamine continues to be used frequently. Physicians should evaluate the need for prophylaxis, focusing on finding an effective therapy that reduces disabilities.

**Keywords:** migraine disorders, anti-inflammatory agents, non-steroidal, acetaminophen, ergotamine, migraine with aura, migraine without aura, pharmacoepidemiology

### Resumen

**Objetivo:** Determinar los patrones de prescripción de medicamentos antimigrañosos en una población de Colombia.

**Métodos:** Estudio de corte a partir de una base de datos poblacional que recogió todos los pacientes con diagnóstico de migraña y los medicamentos empleados para el tratamiento de crisis y profilaxis. Se hicieron análisis multivariados para identificar variables asociadas con uso de profilaxis.

**Resultados:** Se identificaron 5973 pacientes con diagnóstico de migraña, con edad media de 37,7±14,5 años y predominio femenino (81,3%). El diagnóstico más común fue migraña sin aura (n=2207; 36,9%), seguido de migraña con aura (n=1697; 28,4%); el 7,3% fue atendido por neurología, 1,9% por medicina interna y 92,8% por medicina general. El 85,4% (n=5101) recibió tratamiento para los episodios agudos y los antiinflamatorios no esteroideos (n=3112; 52,1%) fueron los fármacos más empleados, seguidos de ergotamina (n=2513; 42,1%). El 46,3% (n=2766) estaban recibiendo medicamentos para profilaxis. Las mujeres, mayores de 35 años y aquellos atendidos por neurología tuvieron mayor probabilidad de recibir profilaxis.

**Conclusiones:** Predominó el uso de medicamentos para manejo agudo. Pese a los importantes efectos indeseables, la ergotamina sigue empleándose con frecuencia. Los médicos deben evaluar la necesidad de profilaxis enfocados en buscar una terapia efectiva que reduzca las incapacidades.

**Palabras clave:** trastornos migrañosos, antiinflamatorios no esteroideos, acetaminofen, ergotamina, migraña con aura, migraña sin aura, farmacoepidemiología

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma S.A. Calle 105 # 14-140, Pereira, Risaralda, Colombia.

<sup>2</sup>Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Pereira, Colombia

Corresponding author:

Jorge Enrique Machado Alba. Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma S.A.

Address: Calle 105 # 14-140, Pereira, Risaralda, Colombia, Zip Code: 660003.

phone: 57 3108326970; fax: 57 63137822

E-mail: machado@utp.edu.co

## Introduction

Studies in the United States population estimate that 8.7 million women and 2.6 million men suffer from migraines, with moderate to severe disabilities. Of these, 3.4 million women and 1.1 million men experience one or more episodes per month, and women between 30 and 49 years are the most affected group.<sup>1</sup> Latin America, especially Colombia, shows a similar pattern, with an estimated prevalence of 13.8% for women and 4.8% for men, leading many to seek specialized health services or attend emergency centers, impacting the burden and cost of healthcare systems, and the quality of life of the patient.<sup>2</sup>

A typical migraine episode consists of a throbbing and unilateral pain accompanied by photophobia, phonophobia and nausea, which may cause disability. Migraines are usually preceded by focal neurological symptoms, called "aura," in up to 30% of patients, typically characterized by any combination of visual, hemisensory or language abnormalities. Each symptom develops over the course of at least 5 minutes and last up to an hour.<sup>3-5</sup>

It is important to establish an adequate clinical approach for migraine sufferers, which should include performing a correct diagnosis and the identification and elimination of exacerbating factors, finally establishing a treatment plan for acute episodes. In addition, it should be determined whether the use of prophylactic therapy is justified.<sup>3,6-10</sup> Acute episodes are managed according to pain intensity with non-opioid oral analgesics, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)<sup>3,9</sup> or ergotamine, despite the fact that ergotamine has been overtaken by triptans, considered to be a better choice for the treatment of moderate to severe migraine.<sup>3,11,12</sup>

The Colombian Health System offers universal coverage through two affiliation regimens: a contributory regime covered by the worker and the employer and a state-subsidized regime, which includes most medications used in migraine management, such as non-opioid and opioid analgesics, NSAIDs, ergotamine,  $\beta$ -blockers, antidepressants and some triptans (sumatriptan, naratriptan). Given that migraines are a frequently occurring condition that significantly affects the health of those who suffer from them, this study aimed to determine the prescription patterns of antimigraine medications in a Colombian population.

## Materials and methods

A cross-sectional study was conducted using a population database of approximately 6.5 million people affiliated with the Colombian Health System contributory regime through six insurers, called Health Promoting Entities [Empresas Promotoras de Salud -EPS]. Prescription data were analyzed based on formulas dispensed from February 1 to April 31, 2018 in all patients with any of the following migraine-related diagnostic codes, according to the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10): G430, G431, G432, G433, G434, and G435.

Data from migraine sufferers of all ages regardless of sex who were seen in medical consultations and whose antimigraine treatment was maintained for at least three months were included. The objective of these criteria was to ensure that patients complied with their treatment in a stable manner, reflecting tolerance and adherence to the medication. For the patients identified with these diagnoses, the data on the dispensation of antimigraine medications, as well as their concomitant treatments, were reviewed. The following variables were collected:

- Sociodemographic: sex, age, and city;
- Pharmacological: antimigraine medications dispensed; their respective doses (and the defined daily dose [DDD]) were used as technical measuring units, considering drugs for the following:
  1. Acute management specific to migraines: a) triptans; and b) ergot derivatives;
  2. Nonspecific management of migraines: c) NSAIDs; d) acetaminophen; and e) opioids; and
  3. Migraine prophylaxis: f) botulinum toxin; g) topiramate; h)  $\beta$ -blockers; and i) valproate. Therapy with j) antidepressants, including tricyclics and selective serotonin reuptake inhibitors, among others, were also considered as prophylaxis.<sup>13-16</sup> In addition, patients receiving metoclopramide were identified. The medical specialty of the prescriber was identified and whether the medications were administered in monotherapy or combined therapy (defined as having more than one medication for migraine management during the study period, both for acute use and for prophylaxis).
- Concomitant treatment: dispensation of the following risk medications for acute exacerbation (3) : a) oral contraceptives; b) hormone replacement therapy; c) nasal decongestants; and d) proton pump inhibitors. In addition, the following medications associated with cardiovascular disease were considered: a) antihypertensives; b) anti-arrhythmics; c) statins; d) vasodilators; e) antiplatelet drugs; and f) antidiabetic drugs.

The statistical package IBM SPSS v 25.0 for Windows was used for data analysis. Descriptive statistics (measures of central tendency, frequencies, and proportions) were used to present the results. Bivariate tests were performed to identify possible relationships between variables, while multivariate binary logistic regression models were applied, considering the administration of prophylactic medications (yes/no) as a dependent variable. The co-variables were those significantly associated with the dependent variable in the bivariate evaluations and those with plausibility to be included. Statistical significance was determined as  $p < 0.05$ .

## Results

A population of 5973 patients with migraine who were prescribed and received medications to treat this condition was identified. A significant female prevalence was found (n = 4859; 81.3%), and the study population had an average age of 37.7 ± 14.5 years (range: 10.1 - 89.6 years). Bogotá registered the greatest number of treated patients (n = 2408; 40.3%), followed by Barranquilla (n = 675; 11.3%), Manizales (n = 472; 7.9%), Cali (n = 360; 6.0%), Medellín (n = 343; 5.7%), Bucaramanga (n = 341; 5.7%), Pereira (n = 277; 4.6%) and 43 other cities (n = 1097; 18.6%).

The main migraine diagnosis associated with the prescription of medications was migraine without aura (n = 2207; 36.9%), followed by migraine with aura (n = 1697; 28.4%), status migrainosus (n = 906; 15.2%), complicated migraine (n = 805; 13.5%), other migraines (n = 406; 7.7%) and unspecified migraines (n = 212; 3.5%).

A total of 92.8% (n = 5545) of the patients were treated by general physicians during the study period, 436 patients had a neurology consultation (7.3%), 116 were treated by internal medicine practitioners (1.9%), 77 were treated by psychiatry practitioners (1.3%), and 636 (10.6%) were treated by other specialists.

Regarding the management of migraines during acute episodes, 44.1% (n = 2632) of the patients used specific therapies during the observation months, especially

ergotamine (n = 2513; 42.1%) and triptans, although at a lower proportion (n = 132; 2.2%). Some patients were prescribed ergotamine or triptans in different months (n = 13). A total of 68.8% (n = 4111) of the patients had nonspecific acute management, mainly with NSAIDs (n = 3112; 52.1%), followed by acetaminophen (n = 1836; 30.7%), and at a lower proportion, opioids (n = 292; 4.9%) (Table 1). A considerable number of cases were prescribed more than one NSAID or a combination of two or more analgesics. In total, 85.4% (n = 5101) of the patients received specific or nonspecific treatment for acute episodes, 51.7% (n = 3087) had exclusively acute management drugs and 12.6% (n = 752) received only prophylactic therapy.

A total of 2766 patients (46.3%) were prescribed migraine prophylaxis medications, of which 33.9% (n = 2024) received monotherapy, 9.2% (n = 551) received two medications, 2.5% (n = 147) received three, 0.6% (n = 35) four, and nine patients received five or more medications during the observation months. Anti-epileptics (n = 1207; 20.2%), tricyclic antidepressants (n = 950; 15.9%), selective serotonin reuptake inhibitors and dual antidepressants (n = 732; 12.3%) and β-blockers (n = 488; 8.2%) were the most frequently prescribed drugs (Table 2).

The mean age of the patients receiving prophylaxis was higher than those without this treatment (41.5 vs. 34.4 years; p < 0.001). In the multivariate model, it was

**Table 1.** Drugs for the management of acute episodes used in 5973 patients diagnosed with migraine, Colombia, 2018.

Medication	Prescriptions/users		Prescribed doses (mg/day)				F:M ratio	Mean age
	# Patients	%	Mean	Median	DDD†			
<b>Acute management therapy</b>								
<i>Analgesics</i>								
Naproxen	2542	42.6	803.9	750.0	1.61	4.4	35.6	
Acetaminophen	1836	30.7	1467.1	1500.0	0.49	5.2	40.1	
Ibuprofen	569	9.5	1314.9	1200.0	1.10	4.4	35.0	
Diclofenac	368	6.2	120.8	125.0	1.21	5.5	36.9	
Tramadol	282	4.7	40.2	33.3	0.13	4.4	41.4	
Acetylsalicylic acid	14	0.2	892.9	500.0	0.30	6.0	40.9	
Morphine	10	0.2	22.3	10.0			44.8	
Oxycodone	4	0.1	22.5	20.0	0.30	3.0	40.2	
Buprenorphine	3	0.1					46.3	
Celecoxib	3	0.1	200.0	200.0	1.00		51.4	
Meloxicam	3	0.1	15.0	7.5	1.00		51.2	
Etoricoxib	1	0.0	90.0	90.0	1.50	0.0	67.8	
Indomethacin	1	0.0	100.0	100.0	1.00		33.0	
Methadone	1	0.0	40.0	40.0	1.60		74.2	
Oxaprozín	1	0.0	600.0	600.0	0.67		70.4	
<i>Specific therapy</i>								
Ergotamine / Caffeine*	2513	42.1	2.2	2.0	0.56	4.2	36.3	
Sumatriptan	58	1.0	65.7	50.0		4.8	44.1	
Naratriptan	40	0.7	2.9	2.5	1.16	12.3	42.6	
Zolmitriptan	33	0.6	7.7	6.7	3.07	32.0	43.9	
Metoclopramide	1140	19.1	14.9	10.0	0.50	4.7	34.2	

†Ratio between the mean daily dose prescribed and the defined daily dose (DDD). NOTE: The DDD used is associated with the main indication of the drug, and not with the specific indication or dose of migraine. F:M ratio = female:male ratio. \*Doses according to ergotamine

**Table 2.** Medications used for prophylaxis in 5973 patients diagnosed with migraine, Colombia, 2018.

Medication	Prescriptions/users		Prescribed doses (mg/day)			F:M ratio	Mean age
	# Patients	%	Mean	Median	DDD†		
<b>Prophylaxis therapy</b>							
<i>Antiepileptics</i>							
Valproic acid	615	10.3	373.3	250.0	0.25	4.0	36.9
Topiramate	486	8.1	56.8	50.0	0.19	7.7	46.1
Divalproate	202	3.4	457.0	500.0	0.30	5.1	41.7
Magnesium valproate	3	0.1	466.7	400.0	0.31		42.8
<i>Antidepressants</i>							
Amitriptyline	609	10.2	28.3	25.0	0.38	6.2	38.7
Imipramine	367	6.1	22.6	25.0	0.23	5.7	41.3
Fluoxetine	297	5.0	24.0	20.0	1.20	6.2	43.0
Trazodone	275	4.6	60.6	50.0	0.20	5.1	45.8
Sertraline	184	3.1	65.0	50.0	1.30	6.1	48.1
Escitalopram	41	0.7	15.3	10.0	1.53	9.3	47.3
Duloxetine	21	0.4	61.4	60.0	1.02	20.0	46.9
Venlafaxine	13	0.2	147.1	75.0	1.47	12.0	50.1
Mirtazapine	12	0.2	30.0	26.3	1.00	5.0	54.8
Fluvoxamine	10	0.2	166.7	200.0	1.67	1.0	46.0
Desvenlafaxine	8	0.1	62.5	50.0	1.25	7.0	44.5
Paroxetine	6	0.1	21.7	20.0	1.08	2.0	55.5
<i>β-blockers</i>							
Propranolol	309	5.2	59.1	40.0	0.37	6.9	38.7
Metoprolol	185	3.1	76.0	50.0	0.51	3.7	50.0
<i>Botulinum toxin*</i>	129	2.2				8.9	46.0

†Ratio between the mean daily dose prescribed and the defined daily dose (DDD). NOTE: The DDD used is associated with the main indication of the drug, and not with the specific indication or dose of migraine. F:M ratio = female:male ratio. \*Botulinum toxin type A

found that being 35 or older, being a woman, receiving concomitant treatment and being treated by a neurology specialist or internal medicine practitioner increased the probability of receiving a prophylactic prescription. In turn, the use of NSAIDs and specific acute therapy for migraine were associated with a lower probability of receiving prophylaxis (Table 3).

It was found that 67.2% (n = 4014) of all patients were receiving combination therapy, mainly with two (n = 2056; 34.4%) or three (n = 1158; 34.4%) drugs. Regarding acute specific therapy, 78.0% (n = 2054 out of 2632 cases) of these patients were administered combined management, while those receiving prophylaxis accounted for 82.4% (n = 2280 out of 2766 subjects with prophylaxis). Figure 1 shows the main molecules assessed by the study and their distribution according to combined therapy.

In general, the dose of each drug administered for the treatment of migraines was lower than the DDD. However, for drugs such as fluoxetine, escitalopram, ibuprofen and naproxen, the dose was higher than recommended (Tables 1 and 2).

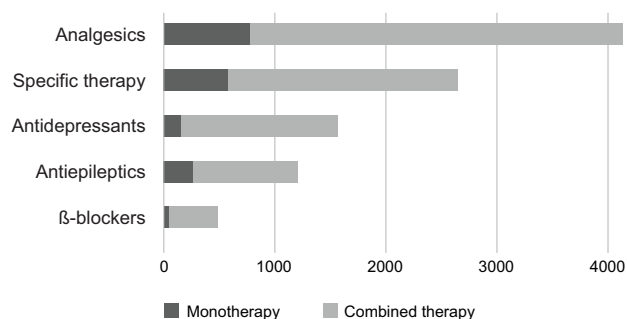
### Concomitant medications (co-medications)

It was found that 31.3% (n = 1871) of patients received concomitant medications for treating other comorbid conditions, where proton pump inhibitors (n = 856; 14.3%) and statins (n = 435; 7.3%) were administered with higher frequency.

**Table 3.** Variables associated with the use of prophylactic medications for migraine in binary logistic regression models, Colombia, 2018.

Variables	Sig.	OR	95% CI	
			Lower	Upper
Age ≥ 35 years	<0.001	1.86	1.66	2.08
Female sex	<0.001	1.41	1.22	1.63
Use of:				
NSAIDs	<0.001	0.66	0.59	0.74
Specific therapy *	<0.001	0.51	0.45	0.57
Any comedication	<0.001	1.59	1.41	1.80
Be attended by:				
General practitioner only	<0.001	0.70	0.59	0.84
Neurology	<0.001	19.02	11.03	32.78
Internal Medicine	<0.001	3.69	2.21	6.15

Sig: Significance; OR: Odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval. NSAIDs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. \*Specific therapy for migraine: triptans and ergotamine



**Figure 1.** Prescription pattern of the primary drugs for migraine patients, either monotherapy or combined, Colombia, 2018.

The most often prescribed antihypertensives were angiotensin II receptor blockers (ARBs), which were administered to 403 patients (6.7%), followed by calcium channel blockers (n = 171; 2.9%). A total of 420 women (7.3%) received hormone therapy, including contraceptives (n = 392; 6.6%) and estrogen replacement (n = 38; 0.6%), while only 67 patients (1; 1%) had anti-flu medications / nasal decongestant dispensations.

## Discussion

In the present study, outpatient care prescription patterns of different medications for acute management and prophylaxis of migraine were identified in a group of Colombian patients. The results can be used by physicians responsible for the treatment of migraines and by decision-makers to improve the quality of antimigraine prescriptions.

The population had a marked female predominance, which is consistent with several previous studies.<sup>3,17-19</sup> In addition, the average age close to 40 years old also agrees with the different epidemiological reports worldwide, where it is estimated that the pathology has higher prevalence in patients between 25 and 55 years of age.<sup>1,3,20-22</sup>

Regarding the diagnoses, the proportion of migraine without aura (37%) was similar to a previous study in the Colombian population (43%).<sup>23</sup> On the other hand, only 28% of the patients had a record of migraine with aura compared to 50% previously reported for Colombia;<sup>23</sup> however, it has been described that worldwide, one-third of migraine sufferers present with aura neurological symptoms.<sup>20</sup> These differences may be due to the study technique because the diagnoses in the present study were obtained from ICD-10 records, while in the previous Colombian study, an interview with a neurologist was conducted in each case.

The high proportion of patients attending a general practitioner was expected for the Colombian health system. This value is higher than other studies, where visits to general practitioners or internists do not exceed 70%.<sup>24</sup> In contrast, neurology consultations were much lower than reported in the United States by Ford et al., where this specialty treated 30% of patients with episodic migraines and up to 65% with chronic migraines.<sup>24</sup> This may indicate the limited access to this type of specialty for Colombian patients. Other authors have found differences in prescriptions in relation to the caregiver, as was seen for some medications included in this study.<sup>25</sup>

Regarding acute management, greater than 85% of patients were using some medication for this purpose. This finding is consistent with other international studies. In a report of migraine sufferers in the USA, it was found that more than 90% had drug prescriptions for the acute management of their condition.<sup>24</sup> However, the differences are marked in terms of the medication administered, given that the study by Ford et al. found that in acute management, mainly triptans and NSAIDs were used. In our study, ergo-

tamine was found to be highly used.<sup>24</sup> The use of ergotamine is not always straightforward, and its high consumption could be interpreted as inadequate, especially considering that a study conducted in Colombia found that physicians had difficulties in prescribing this medication.<sup>12</sup>

Data from the current study showed a relatively low use of prophylactic drugs compared to that of the US population, where 52% of patients with episodic migraines and up to 95% with chronic migraines had prophylactic drug prescriptions.<sup>24</sup> In the US study, topiramate predominated as a prophylactic drug of choice, which contrasts with our findings where valproate was the most widely administered antiepileptic, although both are recommended by the migraine management guidelines.<sup>16</sup>

In the present study, a high proportion of patients were administered antidepressant medications, which can be considered as prophylactic therapy for migraine episodes. However, these medications can also be used for treating depressive episodes and other psychiatric disorders, such as anxiety or panic disorder, which have been frequently described in migraine sufferers.<sup>21,24,26</sup> Regarding concomitant treatments, a significant number of prescriptions for proton pump inhibitors were found, similar to the findings of other pharmacoepidemiologic studies of neurological drugs in the Colombian population.<sup>27</sup>

The low number of prescriptions of drugs for other chronic diseases (such as antihypertensives) is consistent with the age range of migraine sufferers. However, these and other cardiovascular comorbidities should be considered, given that certain acute management prescriptions, and the presence of migraine itself, have been associated with an increased risk of suffering cardiorespiratory and cerebrovascular disorders.<sup>20,28</sup>

There was a low frequency of prescription for contraceptives and hormone replacement therapy. Nevertheless, physicians should be cautious because these medications may present a wide range of adverse effects, ranging from changes in headache episode frequency to cardiovascular events, especially thromboembolism, for which the benefit of their use may be overcome by the risk entailed.<sup>29</sup>

The present study has certain limitations. It is based on drug administration records for migraine patients, and clinical characteristics such as onset age of symptomatology, pain location, intensity, aura type, and therapy effectiveness are not available. In addition, the consumption of over-the-counter medications is unknown, which may affect the proportion of use for both acute care and prophylactic drugs.<sup>30,31</sup> We did not conduct a cost analysis of the therapies or other economic implications directly or indirectly related to migraines, such as emergency service care or work absenteeism. Strengths of this study are that it was based on strict records of drugs that were dispensed and included data regarding the delivered quantity and dose and of the treating physician.

## Conclusions

The findings of the present study show that migraine patients are predominantly prescribed medications for the acute management of their symptoms, and these were mainly for ergotamine, NSAIDs and acetaminophen, with a very low proportion of triptans. For prophylactic therapy, the prescription of antiepileptics (valproic acid and divalproate) and antidepressants (mainly amitriptyline) predominated, while the use of  $\beta$ -blockers, such as propranolol, was very low. It is important that treating physicians review the need for prophylaxis, avoiding the overuse of acute management therapies that may have limited effectiveness and be associated with important adverse events, particularly for ergotamine. Further studies are needed to verify the effectiveness of treatments and evaluate other outcomes of interest, such as the costs and disabilities associated with these conditions.

## Referencias

1. Davalos Long F, Málaga Germán. El accidente cerebrovascular en el Perú: una enfermedad prevalente olvidada y desatendida. *Rev. Perú. med. exp. salud pública*. 2014; 31( 2 ): 400-401.
2. Whiteley W, Chong W, Sengupta A, Sandercock P. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: A systematic review. *Stroke*. 2009;40(1): 380-389.
3. Chiquete E, Ruiz J, Murillo L, Arauz A, Orozco D, Ochoa A, et al. Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER study. *Cerebrovasc*. 2013;35: 168-174.
4. Lakhan SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *J Transl Med*. 2009;(7):97.
5. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci P. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radic Biol Med* 2005;39:841- 52.
6. Ruiz G, Souki A, Martínez S, Cano C, Vargas M, García M, Uric acid: antioxidant and cardiovascular risk factor. Two sides of the same coin. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas “Dr Felix Gómez”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. 2012.
7. Sarma AD, Mallick AR, Ghosh AK. Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *Inter J Pharma Sci Res*. 2010; 1: 185 -192
8. Christine G, Witcha I, Mee K, Karumanchi S, Angerhofer A, Johnson J, Henderson G. Reactions of peroxynitrite with uric acid: formation of reactive intermediates, alkylated products and triuret, and in vivo production of triuret under conditions of oxidative stress *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2009 Feb; 28(2): 118–149
9. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res*. 2003; 44, 3: 512 - 521.
10. Sautin Y, Johnson R. Uric Acid: The oxidant-antioxidant Paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008; 2, 6: 608 - 619.
11. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010; Jun; 120(6):1791-1799.
12. Wang Z, Lin Y, Liu Y, Chen Y, Wang B, Li C, et al. Serum Uric Acid Levels and Outcomes After Acute Ischemic Stroke. *Mol Neurbiol*.2015.
13. López J, Rojas J, Verdecia R. Los niveles de ácido úrico y su relación con la discapacidad en la fase aguda de la enfermedad cerebrovascular: una preocupación de todos. *MediSur [Internet]*. 2010 Feb;8(1): 3-7.
14. Cabrera F, Saavedra P, González A, Fabre O, Sosa-Henriquez M. Uricemia como factor pronóstico del ictus isquémico agudo. *Sociedad española de neurología*. España. 2018.
15. Miedema I, Uyttenboogaart M, Koch M, Kremer B, de Keyser J, et al. Lack of association between serum uric levels and outcome in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2012 Aug 15;319(1-2):51- 55.
16. Chamorro A, Amaro S, Castellanos S, Segura T, Arenillas J. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. *The lancet Neurology*. Vol 13. N5.2014
17. Moretti A, Ferrari F, Villa RF. Neuroprotection for ischaemic stroke: current status and challenges. *Pharmacol Ther*. febrero de 2015;146:23-34.
18. Chen L-H, Zhong C, Xu T, Xu T, Peng Y, Wang A, et al. Sex-specific Association Between Uric Acid and Outcomes After Acute Ischemic Stroke: A Prospective Study from CATIS Trial. *Sci Rep [Internet]*. 30 de noviembre de 2016.
19. Wu S, Pan Y, Zhang N, Jun WY, Wang C. Lower serum uric acid level strongly predict short-term poor functional outcome in acute stroke with normoglycaemia: a cohort study in China. *BMC Neurol [Internet]*. 1 de febrero de 2017.
20. Gu Y, Han B, Wang L, Chang Y, Zhu L, Ren W, et al. Low Serum Levels of Uric Acid are Associated With Development of Poststroke Depression. *Medicine (Baltimore)*.13 de noviembre de 2015
21. Chen L-H, Zhong C, Xu T, Xu T, Peng Y, Wang A, et al. Sex-specific Association Between Uric Acid and Outcomes After Acute Ischemic Stroke: A Prospective Study from CATIS Trial. *Sci Rep*.2016.
22. Saadat P, Ahmadi Ahangar A, Babaei M, Kalantar M, Bayani MA, Barzegar H, et al. Relationship of Serum Uric Acid Level with Demographic Features, Risk Factors, Severity, Prognosis, Serum Levels of Vitamin D, Calcium, and Magnesium in Stroke. *Stroke Res Treat*. 2 de julio de 2018.
23. Wang Y-F, Li J-X, Sun X-S, Lai R, Sheng W-L. High serum uric acid levels are a protective factor against unfavourable neurological functional outcome in patients with ischaemic stroke. *J Int Med Res*. mayo de 2018;46(5):1826-38.

24. Wei W, Li S, San F, Zhang S, Shen Q, Guo J, et al. Retrospective analysis of prognosis and risk factors of patients with stroke by TOAST. *Medicine*. 13 de abril de 2018
25. Fernández-Gajardo R, Matamala JM, Gutiérrez R, Lozano P, Cortés-Fuentes IA, Sotomayor CG, et al. Relationship between infarct size and serum uric acid levels during the acute phase of stroke. Mongin AA, editor. *PLOS ONE*. 11 de julio de 2019;14(7):e021940.
26. Mapoure YN, Ayeah CM, Doualla MS, Ba H, Ngahane HBM, Mbahe S, et al. Serum Uric Acid Is Associated with Poor Outcome in Black Africans in the Acute Phase of Stroke. *Stroke Res Treat*. 2017;2017:1-9.
27. Yokokawa H, Fukuda H, Suzuki A, Fujibayashi K, Naito T, Uehara Y, et al. Association Between Serum Uric Acid Levels/Hyperuricemia and Hypertension Among 85,286 Japanese Workers. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. enero de 2016;18(1):53-9.
28. Çağlı K, Turak O, Canpolat U, Özcan F, Tok D, Mendi MA, et al. Association of Serum Uric Acid Level With Blood Pressure Variability in Newly Diagnosed Essential Hypertension. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. diciembre de 2015;17(12):929-35.
29. Sarfo FS, Akassi J, Antwi NKB, Obese V, Adamu S, Akpalu A, et al. Highly Prevalent Hyperuricaemia is Associated with Adverse Clinical Outcomes Among Ghanaian Stroke Patients: An Observational Prospective Study. *Ghana Med J*. septiembre de 2015;49(3):165-72.
30. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 15 de julio de 2009;61(7):885-92.
31. Li M, Hou W, Zhang X, Hu L, Tang Z. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. febrero de 2014;232(2):265-70.
32. Winterbourn CC. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nat Chem Biol*. 2008; 4: 278
33. Seet RCS, Kasiman K, Gruber J, Tang S-Y, Wong M-C, Chang H-M, et al. Is uric acid protective or deleterious in acute ischemic stroke? A prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2010;209(1):215-9.
34. Wu H, Jia Q, Liu G, Liu L, Pu Y, Zhao X, et al. Decreased uric acid levels correlate with poor outcomes in acute ischemic stroke patients, but not in cerebral hemorrhage patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. marzo de 2014;23(3):469-75.
35. Amaro S, Jiménez-Altayó F, Chamorro Á. Uric acid therapy for vasculoprotection in acute ischemic stroke. *Brain Circ*. 2019;5(2):55.
36. Li R, Huang C, Chen J, Guo Y, Tan S. The role of uric acid as a potential neuroprotectant in acute ischemic stroke: a review of literature. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. julio de 2015;36(7):1097-103.
37. Brouns R, Wauters A, Van De Vijver G, De Surge-loose, Sheorajpanday R, De Deyn PP. Decrease in uric acid in acute ischemic stroke correlates with stroke severity, evolution and outcome. *Clinic Chem Lab Med*. 2010; 48: 383-90.

**Acknowledgements:** *Soffy Lopez for his support in obtaining the database.*

**Statement of ethics:** *The protocol was approved by the Bioethics Committee of the Universidad Tecnológica de Pereira in the category of "risk-free research," following the principles established by the Declaration of Helsinki. The patients' personal data were not considered.*

**Declaration of conflicts of interest:** *The authors declare that they have no additional conflicts of interest for the realization of this work. There was no intervention by Pfizer Colombia in any stage of processing, analyzing, or publishing the data.*

**Funding sources:** *This work received grant funding from Pfizer Colombia.*

**Author contributions:** *JEMA participated in the drafting, data collection, data analysis, description of results, discussion, critical revision of the article, and evaluation of the final version of the manuscript. MEMD participated in the drafting, data collection, data analysis, description of results and discussion. AGM participated in the drafting, data collection, data analysis, description of results and discussion.*



# Prevalence Of Major Depressive Disorder In Portoviejo, Ecuador

## *Prevalencia del Trastorno Depresivo Mayor en Portoviejo, Ecuador*

Juan Montalvo-Herdoiza,<sup>1</sup> Mayra Perero,<sup>1</sup> Diego Portalanza,<sup>2</sup> Anderson Camargo,<sup>3</sup> Aline Siteneski<sup>1,4</sup>

### Abstract

Major depressive disorder (MDD) is a debilitating neuropsychiatric disorder that affects more than 300 million people, causing enormous socioeconomic burden. Little data has been known about prevalence of MDD in Ecuador. Thus, the aim of this study was to describe the prevalence of MDD in the population in a highly populated city in Ecuadorian Coast. This population-based study was accomplished in Portoviejo, Manabí. Here, we analyzed 114.239 records about MDD using Structured Clinical Interview for the Diagnosis of DSM-IV Disorders in younger, adults, and older peoples. We observed that the MDD score of 8.6% of the studied population. There was a suitable agreement between mild MDD and residence location scores (urban or rural zone). Both models had a good standard of fit ( $R^2 = 0.91$  and  $0.95$ ) and a mean p-value of 0.04 for both locations. A significant positive correlation between marital status and MDD scores, particularly for single ( $p = 0.001361$ ,  $r = 0.94$ ), and education levels ( $p = 0.00102$ ,  $r = 0.95$ ) was also demonstrated. Moreover, both age ( $p = 0.001067$ ,  $r = -0.94$ ) and widowed ( $p = 0.009662$ ,  $r = -0.87$ ) were negatively correlated with MDD scores. Collectively, our results revealed a high prevalence of MDD in the Portoviejo population, an effect more prominent in man, living alone, young and resident of the urban zone.

**Keywords:** depression, major depressive disorder, mental health, Ecuador, prevalence

### Resumen

El trastorno depresivo mayor (TDM) es un trastorno neuropsiquiátrico debilitante que afecta más de 300 millones de personas, causando una enorme carga socioeconómica. Pocos datos con conocidos sobre la prevalencia del TDM en el Ecuador. Así, el objetivo de ese estudio fue describir la prevalencia del TDM en la población de un cantón altamente poblado de la costa ecuatoriana. Este estudio de base poblacional se realizó en Portoviejo, Manabí. Aquí se analizaron 114.239 registros sobre TDM mediante la entrevista Clínica Estructurada para el Diagnóstico de Trastornos del DSM-IV en personas jóvenes, adultos y adultos mayores. Nosotros observamos que en la población estudiada 8.6% tenían el TDM. Fueran adecuados los puntajes del TDM leve y de ubicación de residencia (zona urbana o rural). Ambos modelos tenían un buen estándar de ajuste ( $R^2 = 0,91$  y  $0,95$ ) y un valor p medio de 0,04 para ambas ubicaciones. También se demostró una correlación positiva significativa entre el estado civil y las puntuaciones de TDM, en particular para solteros ( $p = 0.001361$ ,  $r = 0.94$ ), y niveles de educación ( $p = 0.00102$ ,  $r = 0.95$ ). Además, tanto la edad ( $p = 0.001067$ ,  $r = -0.94$ ) como estar viudo ( $p = 0.009662$ ,  $r = -0.87$ ) se correlacionaron positivamente con las puntuaciones del TDM. Colectivamente nuestros resultados demuestran una alta prevalencia del TDM en la población de Portoviejo, un efecto más destacado en el hombre, que vive solo, joven y residente de la zona urbana.

**Palabras clave:** depresión, trastorno depresivo mayor, salud mental, Ecuador, prevalencia

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

### Introduction

Major Depressive Disorder (MDD) is a highly prevalent and disabling psychiatric disorder that affects more than 350 million people worldwide.<sup>1,2</sup> Importantly, nearly half of people diagnosed with MDD live in the South-East Asia region, Western Pacific region, and South America, and MDD is more frequent among women.<sup>3</sup> This medical con-

dition has found to be the main cause of suicide mortality around the world and indeed approximately 50% of suicides are associated with MDD.<sup>2,4</sup> Particularly, in Ecuador, 5.6% population was diagnosed with MDD and it was postulated that this disorder is responsible for 8.3% total disability occurring in the country, ranking it in 11th in the list of countries with a higher prevalence of MDD in Latin America.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Health Sciences, Medicine Career, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador

<sup>2</sup>Federal University of Santa Maria, Department of Physics, Climate Research group, Santa Maria, RS, Brazil.

<sup>3</sup>Federal University of Santa Catarina, Department of Biochemistry, Center of Biological Sciences, Florianópolis, SC, Brazil.

<sup>4</sup>Research Institute, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador.

Corresponding author:

Aline Siteneski, Ph.D

Research Institute and Faculty of Health Sciences, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, 130105, Ecuador.

Phone: (593) 99129 2040

E-mail: aline.siteneski@gmail.com

Despite the high prevalence and existence of treatments for MDD, roughly less than half of the people affected by this condition in the world receive medical assistance. Remarkably, although MDD prevalence was found to be similar in high-income and low-income and middle-income countries, there is a large discrepancy between countries in terms of the resources and treatments available.<sup>5,6</sup> In high-income countries, approximately 50–60% of patients receive proper treatment, whereas in low-income countries this event was not observed since approximately less than 10% of patients receive suitable treatment.<sup>1,5,6</sup> More importantly, in low-income countries with these limitations, the individuals assume a large proportion of the economic and social burden induced by MDD, due to the absence or ineffectiveness of specialized services of health.<sup>7,8</sup> Additionally, sociodemographic aspects such as stressful life events, poor education, and quality of life may predict the onset of depressive episodes.<sup>1</sup>

Therefore, these data underscore a significant concern about the state of mental health of the population, which is purposed to be a critical component of public health and a socioeconomic challenge.<sup>2</sup> Within this context, population-based surveys may provide reliable estimates for health care planning, pointing out population groups that are either vulnerable or at greater risk for several disorders, including MDD.<sup>9</sup> Given this background, the present study investigated the prevalence of MDD in the population of Portoviejo, Ecuador. The population was hard-hit by an earthquake in 2016 and still faces a range of consequences generated by this event. We hypothesized that the vulnerability of this population would lead to a high prevalence of MDD. To the best of our knowledge, this is the first household survey study conducted to find out the prevalence of MDD and sociodemographic characteristics in the Portoviejo city, Ecuador.

## Material and methods

### Study setting and sample

The Province of Manabí is situated in the Occident area of Ecuador, a geographical area known as the Litoral or Costa region. Portoviejo city is the administrative capital of this Province of Manabí and has approximately 329.144 thousand inhabitants and an agroindustry-based economy (Figure 1). Portoviejo has a semi-arid climate and is the third province in the country by extension.

### Sample and design

This regional cohort study was performed between August 2018 and October 2019. The study was performed as a household-based survey with a randomized cluster-based sampling process, implemented in three stages in both urban and rural areas of the country: primary sampling units were counties or groups of counties; second-

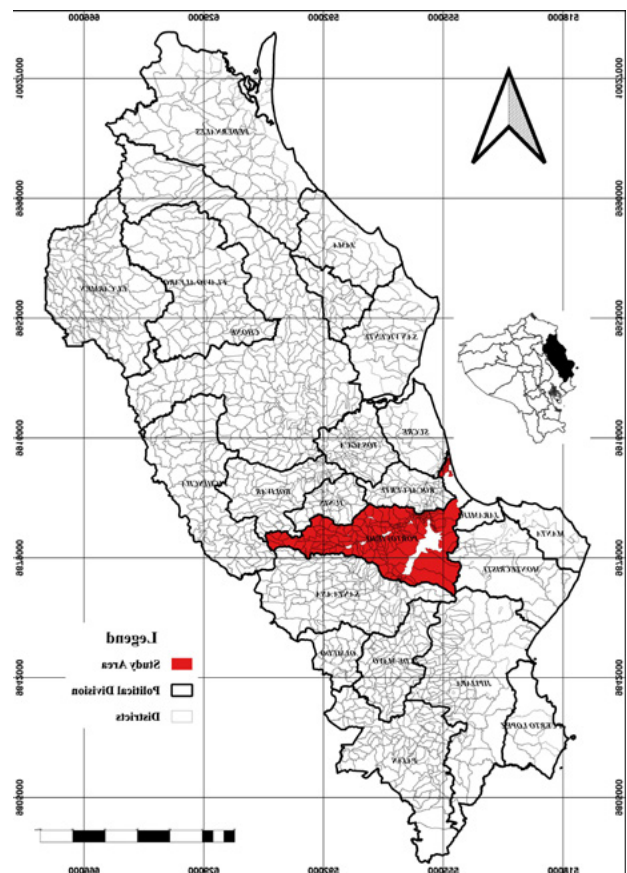


Figure 1. Study area.

ary units were the households, and tertiary units were the adult residents ( $\geq 18$  years). The probability sampling was used to randomly select eligible adults within sampled households,<sup>10</sup> and this strategy ensured the regional representativeness of the study. The total population of Portoviejo in urban and rural zone is approximately 329.144 inhabitants. Of note, the city is divided into 9 urban areas with approximately 264.589 inhabitants (80.39%) and 7 rural areas with approximately 64.555 inhabitants (16.61%). The present study considered an average of each zone to carry out the visits and collect data. Importantly, households that were closed or uninhabited, as well as individuals that refused to answer the interview or those who were not found, were considered losses/refusals, as previously purposed.<sup>9</sup>

Data were gathered utilizing a questionnaire that addressed a variety of health-related topics. The present study had an education character, since during the neuroscience discipline of Medicine career at Technical University of Manabí, 208 students received a training of a neurologist between March and July of 2018. After theory study of MDD and complete knowledge of questions clinical interviews, the neurologists considered that the students were able to perform the questionnaire.

Of note, the data was collected between August 2018 and October 2019. All the interviews were conducted door-a-door to ensure the quality of response. The participants were visited at home and were invited to participate in the study. The students used the informatics program developed by engineers of the Technical University of Manabí, in which interviews were carried out using handheld computers and transferred to a central computer for subsequent data analysis, ensuring data security and confidentiality. The geographical location was indicated by the municipal strategic planning of Portoviejo.

#### Data description and processing

The initial database comprises a total of 129.633 records from both rural and urban areas. We applied data quality control to remove missing values (NAs) and spurious data. The age of the participants was calculated based on birth dates, and subsequently, a filter was applied:

$$A_{id} < 18^{(1)}$$

Where  $A_{id}$  is the age of the participant in the initial database. After quality control and filtering removal, we were left with a total of 114.239 total cases (88.12%). After filtering, Cronbach's alpha coefficient ( $\alpha$ ) test was applied. The internal consistency method based on  $\alpha$  allows estimating the reliability of a measurement instrument through a set of items that are expected to measure the same construct or theoretical dimension.<sup>11</sup> Results were considered good and acceptable (0.71 – 0.80), good (0.81 – 0.91), and excellent ( $> 0.90$ ) as previously reported.<sup>12</sup>

#### Measurement of MDD symptoms and co-variables

The positive screening of MDD was evaluated using the Structured Clinical Interview for the Diagnosis of DSM-IV Disorders (SCID), a semi-structured diagnostic tool, which measured the frequency of MDD symptoms (depressed mood, anhedonia, sleep disturbances, tiredness or lack of energy, change of appetite or weight, feeling of guilt or uselessness, problems to concentrating, feeling slow or agitated and having recurrent thoughts about death or suicidal ideation), in the two weeks before the data collection. The presence of five or more symptoms lasting for one week or more, almost every day, except for while suicidal thoughts, was defined as positive for MDD. Importantly, the presence of at least the depressed mood or anhedonia should be present among the symptoms. The MDD severity was described as follows: mild severity (5 symptoms, a minimum for a diagnosis), moderate (6 to 7 symptoms), and severe (8 to 9 symptoms). The co-variables assessed included the geographical area of residence (urban (U)/rural (R)); gender (male (M) and female (F)); age (18–23 (g1); 24–35 (g2); 36–47 (g3); 48–59 (g4); 60–69 (g5); 70–79 (g6); and 80 (g7) years

or over) (11); education (none (0); elementary (1); high school (3); bachelor degree (6) and masters or equivalent (7))<sup>13,14</sup> marital status (married; separated/divorced; widowed; single); and social security (presence/absence).

#### Data analysis

The data set consists of many discrete and continuous variables, which facilitates the use of the most frequent analysis techniques, including linear regression analysis and logistic regression analysis. Here, we used descriptive analyses<sup>15,16</sup> for overall prevalence, socio-demographic and clinical characteristics separated by sex, age, and standard education classification. Furthermore, we used linear regression using the logarithm of the MDD score as a dependent variable and constructed four analytical models.

The following linear based model was tested:

$$\ln MDD_s = \alpha + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + e^{(2)}$$

where  $\ln MDD_s$  is the logarithm of MDD + 1,  $\alpha$  is the constant (intercept),  $\beta_1$  and  $\beta_2$  are the linear coefficients, X1 and X2 are the variables and, e is the white noise. This model has been used in other studies, although here we used the logarithm of the dependent variable + 1 as used in.<sup>19</sup> Finally, odds ratio analyses<sup>18</sup> was performed to provide an estimate (with confidence interval) for the relationship between MDD and ISCED, age groups, and marital status variables. This enables us to examine the effects of variables on that relationship. Also, be a diagnosis performance test indicator.

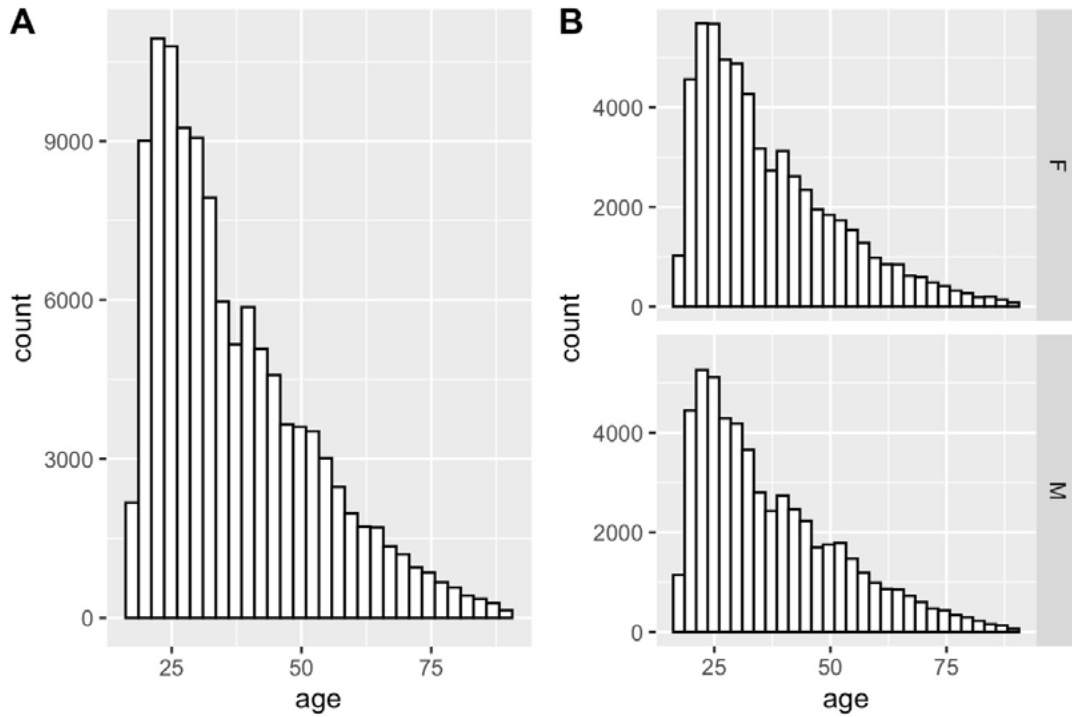
All statistical analyses were performed using The STATS package version 4.0.2 for Rstudio software. To identify the relationship between education level and marital status with positive cases we use linear regression to fit the log values. Correlation coefficients were determined by correlation analysis at a 5% ( $p < 0.05$ ) level of significance.

#### Ethical issues

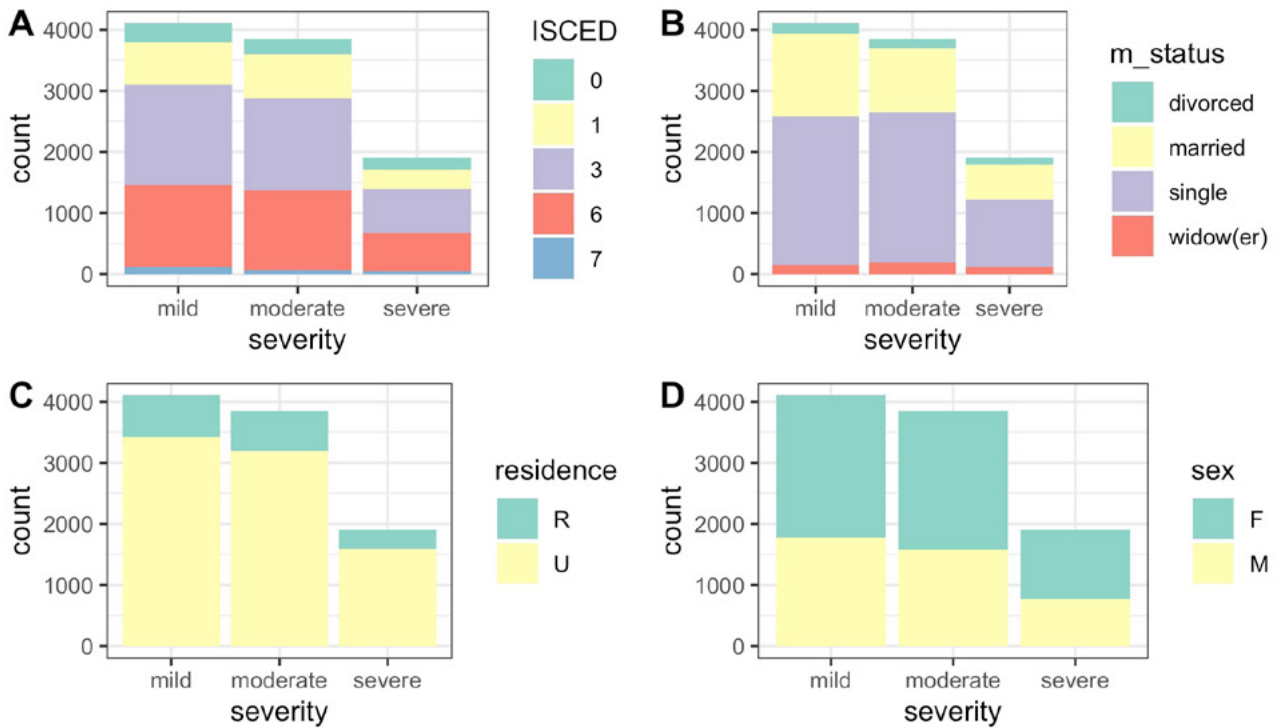
The study aims were explained to all subjects assuring that their participation was voluntary and anonymous, and their responses would be kept confidential. Personal identifiers had already been removed from the study. Because of the anonymous and retrospective nature of this study, the need for informed consent was waived by the Ethics Committee that approved the study Protocol.

#### **Results**

Study area was represented in Figure 1. Age distribution collected from the questionnaires' is summarized in Figure 2. Responders' age ranged from 18 to 90, with the mean being 37.10 (F = 36.68 and M = 37.33). The histogram shows a left-skewed distribution with predominant



**Figure 2.** Age distribution of MDD respondents. The histogram shows a left-skewed distribution. A represents total cases and B represents sex facet cases.



**Figure 3.** Effect of MDD positive cases for studied variables. Type for International Standard Classification of Education (ISCED) (A), marital status (B), type of residence (C), and sex (D).

ages between 20 and 40 years. The sociodemographic parameters indicated a prevalence of secondary schooling (43%) followed by a university degree (34.86%), whereas a total of 6.35% has less than primary or no academic studies. The civil status more prevalent in the present study was single (64%) followed by married (31%), divorced (3%), and widowed (1.8%). Other variables such as social security access (51.09% have access and 48.91% do not access) and Q1–Q9 questions explanation, frequency, and proportion are evaluated.

The total percentage for MDD found in responders' population was 8.63%, which was classified as follows: 3.59% for mild MDD, 3.37% for moderate MDD, and 1.67% for severe MDD. Moreover, MDD female cases represented 41.72% of total positive cases when compared with males 58.27% (Figure 3). Moreover, G2 (24 – 35 years) presented almost 31% of total MDD cases. G7 (> 80) represented ~3% (Figure 2). When it was considered 100% for total MDD cases, mild, moderate, and severe. Single responders had the highest percentage of MDD symptoms (60%) whereas married responders reported 30%. Responders with no access to social security presented uppermost symptoms (55%) when compared to responders with social security (44%).

### Questionnaires' response

After filtering values that satisfied the condition<sup>1</sup> were discarded, a total of 114.240 responders data frame (88.12%) was arranged for an evaluation. The alpha coefficient ( $\alpha$ ) for all variable items was 0.7807213, suggesting that the items have good and acceptable internal consistency.<sup>12</sup>

When we evaluated questions separately, we verified that Q6 (whether responders have fatigue or energy loss almost every day) had the highest positive response 24.39%, followed by Q4 (presence of insomnia or hypersomnia almost every day) 23.16%. Concerning the feeling of devaluation or excessive or inappropriate guilt (Q7) (which can be delusional) almost every day (not just self-reproach or guilt for being sick), we found 9.87% of positive response. Regarding the ability to think or concentrate, or indecision almost every day (indicated by the subjective story or by observation of others, Q8), we observed a 14.35% rate of positive results. Ultimately, we measured the recurring thoughts of death (not just fear of dying), recurring suicidal ideation without a specific plan, or a suicide attempt or a specific suicide plan (Q9) (Figure 4). The outcome shows 4.99% of positive responses, which represents 35.98% of the total positive for MDD in the studied population.

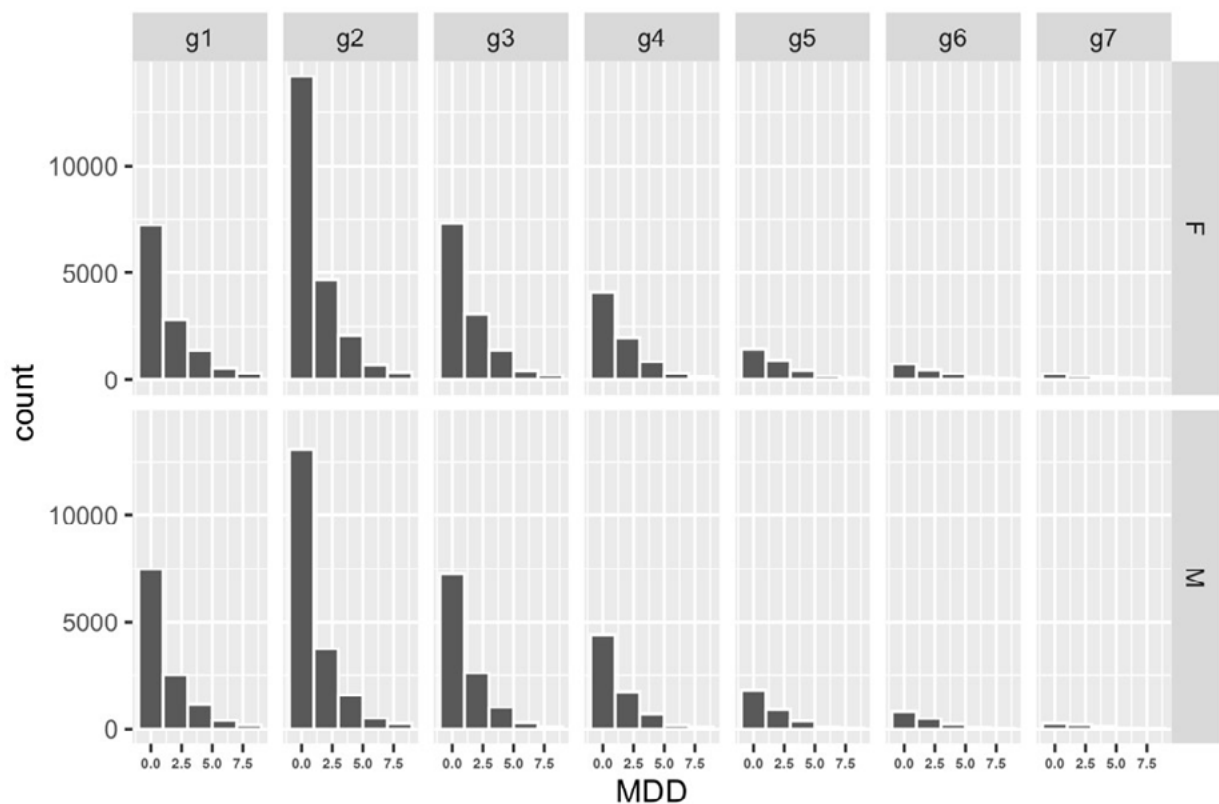


Figure 4. Total MMD score (0 – 7) sex – Age group relation.

There was a suitable agreement between Q1-Q5 and MDD for residence (U-R) scores (Table 1). Both models had a good standard of fit ( $R^2 = 0.91$  and  $0.95$ ) and a mean  $p$ -value of  $0.04$  for both locations. The statistical analysis indicated a significant positive correlation between marital status and MDD scores (Figure 5), particularly for single ( $P=0.0014$ ) and widowed ( $P=0.0097$ ). Moreover, both age and education levels (normalized) were positively correlated with MDD scores ( $P=0.0011$

and  $P=0.001$ , respectively). Finally, Table 2 presents odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CI, upper and lower) for MDD prevalence. Positive and negative groups were here computed. For education level (ISCED), none education, elementary and bachelor's degree, were more

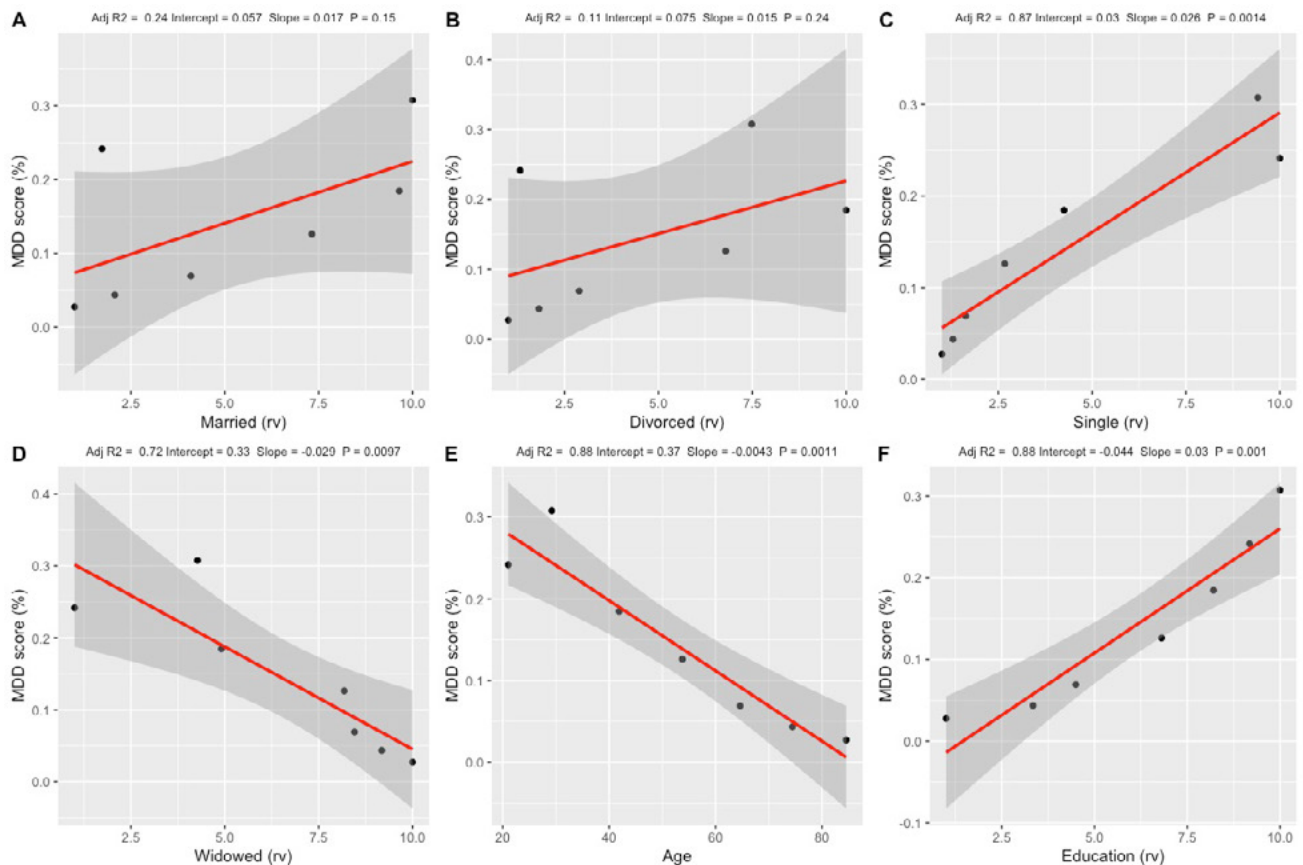
**Table 1.** Linear and angular coefficients of the multivariate linear models for estimating MDD, considering rural and urban MDD scores variables for Portoviejo.

	Rural			Urban		
	$\beta$	Se	t-value	$\beta$	Se	t-value
Intercept	-1.8E-06	6.3E-03	0.0E+00	-0.0014	0.0178	-0.0760
q1	6.7E-01	1.2E+00	5.4E-01	1.3315	3.5257	0.3780
q2	-9.3E-01	2.1E+00	-4.5E-01	-2.4638	5.9375	-0.4150
q3	-3.1E-01	2.7E-01	-1.2E+00	-0.3559	0.7533	-0.4720
q4	3.9E-01	2.0E+00	2.0E-01	1.5326	5.6323	0.2720
q5	4.1E-01	1.7E+00	2.4E-01	1.1552	4.8104	0.2400
$R^2$	0.91			0.95		
P-value	0.05142			0.02834		

Sig: Significance; OR: Odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval.  
NSAIDs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs.  
\*Specific therapy for migraine: triptans and ergotamine

**Table 2.** Odds ratios and 95% \*confidence intervals (C.I, lower and upper) of MDD with study level, marital status and age groups.

ISCED	OR	C.I* (lower)	C.I (upper)	p value
1	1.2036***	1.0999	1.3181	5.578E-05
3	0.7290***	0.6720	0.7917	2.072E-13
6	0.7619***	0.7014	0.8284	3.806E-10
7	0.5323	0.4568	0.6182	1.629E-17
Status				
divorced	1.0785***	0.9489	1.2274	2.020E-16
married	0.6317	0.5685	0.7036	6.033E-16
single	0.6162	0.5564	0.6840	2.759E-18
widowed	1.9874***	1.7217	2.2945	1.055E-20
Age groups				
g1	1.1839***	1.0692	1.3099	4.783E-03
g2	0.7222	0.6828	0.7640	1.789E-29
g3	0.7543	0.7076	0.8039	3.810E-18
g4	0.8526	0.7933	0.9160	1.304E-05
g5	1.1071	1.0110	1.2108	2.869E-02
g6	1.3843***	1.2389	1.5436	1.776E-08
g7	2.2826***	1.9816	2.6210	4.254E-27



**Figure 5.** Correlation between marital status (A – D) (relative values), age (E) and educational levels (F) (relative values) with MDD calculated scores (%) for responders.

likely to present MDD symptoms with an average OR = 0.89; CI = 0.82 – 0.97. For marital status divorce group OR= 10.78; CI = 0.94 – 1.22 and widowed OR = 1.98; CI= 1.72 – 2.29 were more likely to report MDD. Finally, for age groupers; for those aged 18-23 (OR = 1.18; CI = 1.06 – 1.3) and 60 – 80 (average OR = 1.59; CI = 1.41 – 1.79) prone higher values.

## Discussion

Population-based surveys may provide reliable estimates that serve as the basis for health care planning, especially in vulnerable populations as patients with MDD. However, a limited number of population-based surveys focusing on the MDD prevalence had been performed in Ecuador over the past decades. In the present study, we provide the first evidence regarding the prevalence of MDD in a city of Ecuadorian Coast. The results found in our study indicate a high prevalence of MDD, like those published by WHO with a prevalence in Ecuador 5.0%.<sup>2,3,20</sup> A strength of this study is the large sample size representing a margin of error smaller than 1%, the experimental design door-to-door study, and interviewer training, which are important factors to enable a more precise evaluation.

There are few studies about the prevalence of MDD in Ecuador. Some studies investigating MDD incidence in Ecuadorian populations were performed. Particularly, two studies developed in the indigenous populations from Ecuador showed high rates of moderate and severe MDD symptoms.<sup>21,22</sup> Another study has reported high rates of suicide in adolescents from Ecuador<sup>23</sup> and one work showed mental health problems and related factors in Ecuadorian college students.<sup>24</sup> Finally, data of WHO has indicated a great prevalence of MDD in Ecuador.<sup>2</sup> Despite the importance of MDD, there is evidence about the prevalence of this disorder in the Ecuadorian coast, and thereby our study is pioneering and provides novel evidence about MDD prevalence in Portoviejo as well as the influence of sociodemographic characteristics in this population. According to the data from WHO, 5.6% of the Ecuadorian population was diagnosed with MDD,<sup>2</sup> however, in the present study, we found an MDD prevalence of 8.63% in Portoviejo. It is important to note that this city was hard-hit by the 2016 earthquake and still faces a range of consequences triggered by this event, particularly irreparable damage in the physical infrastructure of the city, which could be related to responders' vulnerability and prevalence of MDD. This assumption is supported by the higher prevalence of MDD symptoms in responders from the urban area when compared with the rural area, as demonstrated here principal questions (q1 – q5) and average MDD scores close relation. Moreover, a previous report studying the prevalence of MDD symptoms in college students found a smaller index of MDD

prevalence (6.2%) when compared with our study.<sup>23</sup> Importantly, environmental changes are more likely to be related to the increase of MDD incidence or duration than biological/genetic changes due to the short time frame.<sup>1</sup> The Ecuador rates of MDD are similar when compared with low-income and middle-income countries (5,9%).<sup>25,26</sup>

It is worth to mention that the sensitivity and specificity as the design, methodology, diagnostic tools used, characteristically applied in each study, could affect the results of prevalence of MDD.<sup>20,27</sup> Here, the positive screening of MDD was evaluated using the Structured Clinical Interview for the SCID, one of the most widely used structured diagnostic instruments for assessing mood disorders. The SCID is appropriate for use of adults (age 18 or over) and consists of semi-structured interview validity, in that the order of questions and the initial wording of the questions are prescribed by the instrument, but the interviewer is encouraged to ad-lib, follow-up questions to gather sufficient information to be able to make a clinical judgment as to whether a DSM diagnostic criterion is met.<sup>28</sup> In the present study, the severity of MDD was found to be 43-56% to mild and most respondents had symptoms considered moderate or severe 40-59%. Severe symptoms of MDD are related to suicide risk,<sup>29,30</sup> and the risk of suicide is almost 20 times higher in patients with MDD than in the general population.<sup>4</sup> Unfortunately, this behavior increased over time;<sup>31</sup> the risk of suicide in Ecuador increased from 165 deaths in 1997 to 286 deaths in 2016, rates increased from 12.7 to 23.3 per 100,000 in the young population.<sup>23</sup> It was estimated that around 50% of two 800,000 suicides that occur annually in the world are associated with depressive episodes.<sup>2,28</sup> A meta-analysis revealed that patients with depression have an increased risk of suicide mortality when compared to individuals without depression, reinforcing the notion that this mood disorder is a public health problem.<sup>4</sup>

Multiple factors may influence the MDD prevalence, such as family/genetic and environmental factors,<sup>30,32,33</sup> although neither factor alone cannot be considered risk factors for MDD prevalence. For instance, researches that evaluated age show discrepancies, since the prevalence of MDD was described lower for younger and older adults.<sup>34</sup> However, other studies also reported an increase in MDD symptoms for adolescents and older adults.<sup>35,36</sup> The goal of the current study was to investigate trends in the prevalence of MDD in Portoviejo, particularly in people age 18 years and older. Specifically, we found the prevalence in MDD among the youngest (g1) adults (g2; g3; g3) and oldest (g5; g6; g7) age groups, and the increase was significantly more rapid among the young adult age group (g2, between 24–35 years old) compared with every other age group. Nonetheless, young adults may be impacted by economic-related stress through their family members or in terms of their employment prospects.<sup>37</sup>

Previous studies report that MDD is more prevalent in women than men.<sup>2,3,38</sup> This evidence is consistent with most studies conducted about MDD in low, middle, and high-income countries<sup>20</sup> in remote areas of Ecuador.<sup>21,22</sup> A compelling report studying the global prevalence of MDD in a period of 12-month showed a higher prevalence in females 5.8% compared to males 3.5%.<sup>3,20</sup> However, as opposed to many published studies, here we demonstrated that MDD was more prevalent in men than in women. Considering that in the present study we did not address either daily or sporadic use of tobacco, the abusive use of alcohol as well as health disorders (arterial hypertension, diabetes, and heart disorders), we cannot rule out the interference of these variables in the outcomes. A previous study demonstrated that MDD prevalence in Brazil was associated with smoke, alcohol use, and metabolic disorders.<sup>9</sup>

Moreover, it is important to note that these can influence comorbidities further aggravating the problem in individuals with a primary diagnosis of MDD. MDD is associated with a reduction in neurogenesis and cognitive impairment in aged people.<sup>39,40,41</sup> Moreover, MDD with melancholic characteristics represents less than 1% of depression cases and is more prevalent in men than in women.<sup>38,42</sup> In this sense, Kong et al., (2013) found specific patterns in different sexes, evaluated abnormalities in corticolimbic-striatal morphology in individuals with untreated depression.<sup>43</sup> Specifically, pre- limbic abnormalities were found mainly in women, while pre-frontostriatal abnormalities were found mainly in men, pointing to sexual differences in these neuronal circuits.<sup>43</sup> These findings may be relevant to sex differences in the presentation of clinical symptoms of depression, such as pre-frontolimbic dysfunction may be related to a higher prevalence of anxiety in women,<sup>44</sup> while prefrontal-dysfunction striatal may be related to the higher prevalence of drug abuse among men.<sup>45</sup>

The gender gap in MDD has conflicting results while some studies report, that low gender-equity countries have an increased prevalence of depression.<sup>46</sup> Other studies showed that the relationship between gender did not differ significantly between high-income and low-to middle-income countries, suggesting that economic development does not explain the varying magnitudes of gender differences in different countries.<sup>26</sup> In Ecuador, previous studies demonstrated a higher prevalence of MDD in women,<sup>21,22</sup> while here, our results indicated that men had higher rates of MDD.

Likewise, socio-demographic aspects such as education and quality of life, as well as the different cultural aspects, contribute to such variation. In our study, the prevalence of MDD was associated with a single man that has reached secondary schooling. Marital status seems a factor that influences MDD prevalence, our positive result for single persons represents 60% of interviewed. This result

was paralleled by a significant positive correlation between marital status and MDD scores, particularly for single status. Moreover, we also observed a significant positive correlation between widowed status and MDD scores, reinforcing the notion that marital status could contribute to MDD development. Of note, other studies observed that depression declined with age for those widowed, separated, and divorced compared to married people.<sup>47</sup> It is important to mention, individuals living alone has been described to risk factor to MDD.<sup>48,49</sup> Furthermore, the protective role of education and sense of mastery in preventing the onset of MDD.<sup>50</sup> Here, we found that the prevalence of MDD was increased in secondary schooling (represented 43%) when compared with persons that had primary or university degree. We also observed that MDD status was positively correlated with education levels. Noteworthy, several studies showed that the lower degree of education was associated with high rates of MDD.<sup>31,51</sup> Additionally, we demonstrated that age was positively correlated with MDD scores. In fact, studies provided evidence that MDD development seems to be influenced by age, in which it is more prevalent in older adults.<sup>52</sup>

Studies focusing on the prevalence of MDD and its association with sociodemographic and clinical characteristics, including other psychiatric disorders, and suicidality are needed nowadays since this disorder is the cause number one of disability worldwide.<sup>10</sup> Additionally, MDD is a social problem that affects individuals of all ages and social spheres, a considerable number of people with a potential need to use health services, which in turn becomes a current socioeconomic challenge.<sup>9,53</sup> In our study, most positive cases of MDD have social security. Although our study did not evaluate socioeconomic status, research shows that lower socioeconomic status is associated with a higher prevalence of MDD<sup>34,54,55</sup> and greater odds of chronic MDD.<sup>32</sup> On the other hand, our results found a more prevalence of MDD in an urban zone, when compared with rural zone, and distinct populations that present specific characteristics and consequently different prevalence of mental health problems: in Portoviejo case, urban zone was severity affected by the 2016 earthquake.

## Conclusion

Collectively, our results revealed a high prevalence of MDD in the Portoviejo population, an effect more prominent in man. Of note, the variables living alone, young and resident of the urban zone were found to be the main possible risk factors for developing MDD. However, each culture or country has unique characteristics, besides individual factors, socio-cultural features like socioeconomic problems, high unemployment, natural disasters, the prevalence of some chronic diseases, and dependence on another country may lead to an increase in the prevalence of depression.



### Strengths and limitations

This study has some limitations: The increase in MDD prevalence may be due to an increase in the incidence of MDD. However, we were not able to examine MDD incidence in the current study due to the variables available for analysis. Additional important information would be gained from examining the incidence of MDD. This study included cross-sectional data that are subject to age >18, in a cohort study. On a related note, cross-sectional data do not allow the examination of cause and effect but indicate paths for future experimental studies. Despite the potential for a questionnaire to assist in the detection of depression, it is evident that clinical screening must be performed by a neuroscience professional for an accurate diagnosis of MDD. Given the alarming indices found, appears the necessary new prevalence studies in the city of Portoviejo in order to intervene with new public policies and obtain incidence values. Furthermore, future investigations must consider exposure to other known risk factors associated with MDD, including diabetes mellitus,<sup>55</sup> chronic diseases, excessive alcohol consumption and lack of social support.<sup>9,10,26,32,53</sup>

### Referencias

1. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante VM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;15(2):16065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
2. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders. *Glob Heal Estim* 2017. [https://www.who.int/mental\\_health/management/depression/prevalence\\_global\\_health\\_estimates/en/](https://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/)
3. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJL, et al. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Med* 2013;10(11):e1001547. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547>
4. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: A meta-review. *World Psychiatry* 2014;13:153–60. <https://doi.org/10.1002/wps.20128>
5. Kendler KS, Aggen SH, Li Y, Lewis CM, Breen G, Boomsma DI, et al. The similarity of the structure of DSM-IV criteria for major depression in depressed women from China, the United States and Europe. *Psychol Med* 2015;45:1945–54. <https://doi.org/10.1017/S0033291714003067>
6. Wang PS, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC, Borges G, Bromet EJ, et al. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. *Lancet* 2007;370(9590):841–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61414-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61414-7)
7. Maitra S, Brault MA, Schensul SL, Schensul JJ, Nastasi BK, Verma RK, Burleson JA. An approach to mental health in low and middle income countries: a case example from urban India. *Int J Ment Health*. 2015;44(3):215–230. <https://doi.org/doi:10.1080/00207411.2015.1035081>
8. Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, Rasmussen B, Smit F, Cuijpers P, Saxena S. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(5):415–24. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30024-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30024-4)
9. Munhoz TN, Nunes BP, Wehrmeister FC, Santos IS, Matijasevich A. A nationwide population-based study of depression in Brazil. *J Affect Disord* 2016;192:226–33. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.038>
10. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, et al. Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry* 2018;75(4):336–346. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4602>
11. Bujang MA, Omar ED, Baharum NA. A Review on Sample Size Determination for Cronbach's Alpha Test: A Simple Guide for Researchers. *Malays J Med Sci*. 2018 Nov;25(6):85–99. <https://doi.org/10.21315/mjms2018.25.6.9>
12. Cortina, J M. What is coefficient alpha? An examination of theory and applications. *J Appl Psychol* 1993;78(1):98–104. <https://doi.org/10.1037/0021-9010.78.1.98>
13. Moncayo J, García J. INEC, Compendio Estadístico 2014 Ecuador. <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/compendio-estadistico-2014/>
14. ISCED 2011 Operational Manual Guidelines for Classifying National Education Programmes and Related Qualifications. <https://doi.org/10.1787/9789264228368-en>
15. Schneider SL. The international standard classification of education 2011. vol. 30. Emerald Group Publishing Limited 2013. [https://doi.org/10.1108/S0195-6310\(2013\)0000030017](https://doi.org/10.1108/S0195-6310(2013)0000030017)
16. Leaverton PE, Vaughn FL, Zhu Y. Biostatistics. *Int Encycl Public Heal* 2017;223–232. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00034-5>
17. Koletsi D, Pandis N. Poisson regression. *Statistic and Research Design. Am J Orthod Dentofac Orthop* 2017;152(2):284–295. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.05.009>
18. Nguyen MH, Ho MT, Nguyen QYT, Vuong QH. A dataset of students' mental health and help-seeking behaviors in a multicultural environment. *Data* 2019;4(3):124. <https://doi.org/10.3390/data4030124>
19. Bland JM, Altman DG. Statistics notes. The odds ratio. *BMJ*. 2000;320(7247):1468. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7247.1468>
20. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder:

- A systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med* 2013;43(3):471–81. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001511>
21. Yusim A, Anbarasan D, Hall B, Goetz R, Neugebauer R, Ruiz P. Somatic and cognitive domains of depression in an underserved region of Ecuador: Some cultural considerations. *World Psychiatry* 2009;8(3):178–80. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2009.tb00247.x>
  22. Yusim A, Anbarasan D, Hall B, Goetz R, Neugebauer R, Stewart T, et al. Sociocultural domains of depression among indigenous populations in Latin America. *Int Rev Psychiatry* 2010;22(4):370–7. <https://doi.org/10.3109/09540261.2010.500870>
  23. Núñez-González S, Lara-Vinueza AG, Gault C, Delgado-Ron JA. Trends and Spatial Patterns of Suicide Among Adolescent in Ecuador, 1997-2016. *Clin Pract Epidemiol Ment Heal* 2018;14:283–92. <https://doi.org/10.2174/1745017901814010283>
  24. Torres C, Otero P, Bustamante B, Blanco V, Díaz O, Vázquez FL. Mental health problems and related factors in ecuadorian college students. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14. <https://doi.org/10.3390/ijerph14050530>
  25. Kessler RC. The costs of depression. *Psychiatr Clin North Am.* 2012;35(1):1-14. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.11.005>
  26. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson N, Alonso J, Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* 2011;9:1–16. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-90>
  27. Taylor AE, Fluharty ME, Bjørngaard JH, Gabrielsen ME, Skorpen F, Marioni RE, et al. Investigating the possible causal association of smoking with depression and anxiety using Mendelian randomisation meta-analysis: The CARTA consortium. *BMJ Open* 2014;4:e006141. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006141>
  28. First MB. Structured Clinical Interview for the DSM (SCID) . *Encycl Clin Psychol* 2015:1–6. <https://doi.org/10.1002/9781118625392.wbecp351>
  29. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of Major Depressive Disorder. Results From the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(10):1097-1106. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.10.1097>
  30. World Health Organization. Dement Fact Sheet Second. *World Heal Organ Dement* 2016. Access 09/08/2020 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>
  31. Rockett IR, Lilly CL, Jia H, Larkin GL, Miller TR, Nelson LS, et al. Self-injury Mortality in the United States in the Early 21st Century: A Comparison With Proximally Ranked Diseases. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(10):1072-1081. <https://doi.org/doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.1870>
  32. Rubio JM, Markowitz JC, Alegría A, Pérez-Fuentes G, Liu SM, Lin KH, Blanco C. Epidemiology of chronic and nonchronic major depressive disorder: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Depress Anxiety.* 2011 Aug;28(8):622-31. <https://doi.org/doi:10.1002/da.20864>
  33. Shadrina M, Bondarenko EA, Slominsky PA. Genetics factors in major depression disease. *Front Psychiatry* 2018;9:334. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00334>
  34. Pratt LA, Brody DJ. Depression in the U.S. household population, 2009-2012. *NCHS Data Brief* 2014:1–8. <https://www.cdc.gov/nchs/data/data-briefs/db172.pdf>
  35. Akincigil A, Olfson M, Walkup JT, Siegel MJ, Kalay E, Amin S, et al. Diagnosis and treatment of depression in older community-dwelling adults: 1992-2005. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(6):1042-51. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03447.x>
  36. Skovlund CW, Kessing LV, Mørch LS, Lidegaard Ø. Increase in depression diagnoses and prescribed antidepressants among young girls. A national cohort study 2000–2013. *Nord J Psychiatry* 2017;71(5):378-385. <https://doi.org/10.1080/0803948.8.2017.1305445>
  37. Mojtabei R, Olfson M, Han B. National Trends in the Prevalence and Treatment of Depression in Adolescents and Young Adults. *Pediatrics.* 2016;138(6):e20161878. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1878>
  38. Bogren M, Brådvik L, Holmstrand C, Nöbbelin L, Mattisson C. Gender differences in subtypes of depression by first incidence and age of onset: a follow-up of the Lundby population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018;268:179–89. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0778-x>
  39. Siteneski A, Sánchez-García JA, Olescowicz G. Neurogénesis Y Ejercicios Físicos: Una Actualización. *Rev Ecuat Neurol* 2020;29(1):125-136. <http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2020/05/2631-2581-rneuro-29-01-00125.pdf>
  40. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, Del Brutto VJ. Deterioro cognitivo: prevalencia y correlatos en una comunidad rural Ecuatoriana. *Lecciones del Proyecto Atahualpa. Rev Ecuat Neurol* 2017;26(2), 164-177. [http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2017/09/REN-Vol-26-N2\\_10.pdf](http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2017/09/REN-Vol-26-N2_10.pdf)
  41. Estévez FA, Abambari CO, Atiencia RA, Webster NFC. Deterioro Cognitivo y Riesgo de Demencia, una Realidad para el Ecuador. Estudio de Factores de Riesgo en un Grupo de Pacientes Jubilados del IESS en Cuenca en el año 2013. *Rev Eciat Neurol* 2014;23,1-3 [http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2016/01/Deterioro-cognitivo-y-riesgo-de-demencia\\_REN-Vol-23-N%C2%BA1-3-2014.pdf](http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2016/01/Deterioro-cognitivo-y-riesgo-de-demencia_REN-Vol-23-N%C2%BA1-3-2014.pdf)

42. Hildebrandt MG, Stage KB, Kragh-Soerensen P. Gender differences in severity, symptomatology and distribution of melancholia in major depression. *Psychopathology* 2003;36:204–12. <https://doi.org/10.1159/000072791>
43. Kong L, Chen K, Womer F, Jiang W, Luo X, Driesen N, et al. Sex differences of gray matter morphology in cortico-limbic-striatal neural system in major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2013;47:733–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.02.003>
44. Etkin A. Functional Neuroanatomy of Anxiety: A Neural Circuit Perspective. *Curr Top Behav Neurosci* 2009;2:251-77. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2009\\_5](https://doi.org/10.1007/7854_2009_5)
45. Limbrick-Oldfield EH, Van Holst RJ, Clark L. Review Article Fronto-striatal dysregulation in drug addiction and pathological gambling: Consistent inconsistencies? *NeuroImage Clin* 2013;2:385–93. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.02.005>
46. Van de Velde S, Huijts T, Bracke P, Bambra C. Macro-level gender equality and depression in men and women in Europe. *Sociol Heal Illn* 2012;35:682–98. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9566.2012.01521.x>
47. Bulloch AGM, Williams JVA, Lavorato DH, Patten SB. The depression and marital status relationship is modified by both age and gender. *J Affect Disord* 2017;223:65–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.007>
48. Amarasuriya SD, Jorm AF, Reavley NJ. Prevalence of depression and its correlates among undergraduates in Sri Lanka. *Asian J Psychiatr* 2015;15:32–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2015.04.012>
49. Stahl ST, Beach SR, Musa D, Schulz R. Living alone and depression: the modifying role of the perceived neighborhood environment. *Aging Ment Heal* 2017;21:1065–71. <https://doi.org/10.1080/13607863.2016.1191060>
50. Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults. *Annu Rev Clin Psychol* 2009;5:363–89. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.032408.153621>
51. Burgard SA, Seefeldt KS, Zelner S. Housing instability and health: Findings from the Michigan recession and recovery study. *Soc Sci Med* 2012;75(12):2215–24. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2012.08.020>
52. Cairney J, Wade TJ. The influence of age on gender differences in depression. Further population-based evidence on the relationship between menopause and the sex difference in depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002;37:401–8. <https://doi.org/10.1007/s00127-002-0569-0>
53. Melgar N, Rossi M. A Cross-Country Analysis of the Risk Factors for Depression at the Micro and Macro Levels. *Am J Econ Sociol* 2012;71:354–76. <https://doi.org/10.1111/j.1536-7150.2012.00831.x>
54. Everson SA, Maty SC, Lynch JW, Kaplan GA. Epidemiologic evidence for the relation between socioeconomic status and depression, obesity, and diabetes. *J Psychosom Res* 2002;53(4):891–5. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00303-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00303-3)
55. Hasin DS, Grant BF. The National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) Waves 1 and 2: review and summary of findings. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1609–40. <https://doi.org/10.1007/s00127-015-1088-0>

**Acknowledgments:** *This study was supported by the Research Institute of the Technical University of Manabí and Cantonal Directorate for the Social Development of the Autonomous Decentralized Municipal Government of Portoviejo. Authors are thankful to the students of medicine that realized data-collection, also to the Faculty of Health Sciences, Medical career for the provision of facilities.*

**Conflict of interest:** *The authors declare that they have no conflict of interest.*

**Financial Disclosure:** *The authors declare that they have no financial disclosure.*

**Author statement:** *Herdoiza M.J: supervision and data collected. Perero M: data collected. Portalanza D.: interpretation and analysis of data. Camargo A.: writing of the manuscript. Siteneski A.: interpretation of data and writing of the manuscript. All authors of this paper have read and approved the final version of the submitted manuscript.*

# Adaptación Lingüística de la Batería de Evaluación Neuropsicológica “BREV” en Una Población de Escolares Ecuatorianos

## *Linguistic Adaptation Of The Neuropsychological Evaluation Battery "BREV" In A Population Of Ecuadorian Schoolchildren*

Alejandra Betsabé Poveda Pulla,<sup>1</sup> Víctor Francisco Ochoa Arévalo,<sup>2</sup> Ivone Jeanneth Peralta Cuji<sup>3</sup>

### Resumen

En el presente artículo se reporta el proceso seguido para la adaptación lingüística de la Batería de Evaluación Neuropsicológica “BREV” en una población de escolares ecuatorianos. Se empleó el método de traducción – retrotraducción. La versión final de la prueba se aplicó a una muestra piloto de 100 escolares de la ciudad de Cuenca – Ecuador. El pilotaje dio a conocer resultados similares a la versión original en la mayoría de subpruebas, sin embargo, aún existen ciertos errores de adaptación a nivel de algunos términos y estímulos de la prueba que deben ser corregidos. Los resultados estadísticos demostraron una significancia del 5% ( $p < 0,05$ ) en las correlaciones entre el desempeño de cada subprueba y la edad de los niños ecuatorianos. Se concluyó que la versión final de la adaptación lingüística de la Batería “BREV,” obtuvo en esta primera parte de investigación resultados similares a la versión original; pero es necesario un análisis estadístico mediante retest para asegurar la equivalencia y fiabilidad del instrumento adaptado con respecto a la prueba francesa original.

**Palabras clave:** Adaptación de la Batería Brev, neuropsicología, desarrollo infantil, evaluación, pruebas neuropsicológicas

### Abstract

This article reports the process followed for the linguistic adaptation of the Neuropsychological Assessment Battery "BREV" in a population of Ecuadorian school children. The translation-back-translation method was used. The final version of the test was applied to a pilot sample of 100 schoolchildren from the city of Cuenca - Ecuador. The piloting revealed results similar to the original version in most of the subtests, however, there are still certain adaptation errors at the level of some terms and stimuli of the test that must be corrected. The statistical results demonstrated a significance of 5% ( $p < 0.05$ ) in the correlations between the performance of each subtest and the age of the Ecuadorian children. It was concluded that the final version of the linguistic adaptation of the Battery "BREV" obtained in this first part of the investigation similar results to the original version; but a statistical analysis by retest is necessary to ensure the equivalence and reliability of the adapted instrument with respect to the original French test.

**Keywords:** Brev Battery Adaptation, neuropsychology, child development, evaluation, neuropsychological tests

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

### Introducción

La necesidad de obtener herramientas psicométricas adaptadas a una realidad lingüística y sociocultural, permitió que surgiera el campo de estudio enfocado en la adaptación de tests y pruebas psicométricas a nivel mundial. Para la rama de la neuropsicología, los instrumentos de evaluación adaptados a una realidad lingüística y sociocultural específica, influyen notablemente en el rendimiento del sujeto y la posterior interpretación de los resultados. Sin embargo, la tendencia es usar pruebas o

baremos validados en otras poblaciones que se asemejan o comparten ciertas características culturales, pero que no siempre poseen las mismas características demográficas.<sup>1,2</sup>

La primera actividad para adaptar lingüísticamente una prueba psicométrica, suele ser una traducción con la mayor adecuación posible a las aspiraciones del lector y las desviaciones implicadas en dos realidades sociolingüísticas diferentes. En este sentido, la traducción es solo una de las etapas involucradas en un proceso de adaptación de pruebas psicométricas.<sup>3-6</sup>

<sup>1</sup>Psicóloga Clínica, Universidad del Azuay, Cuenca- Ecuador

<sup>2</sup>Neuropediatra- Neuropsicólogo, Centro de Rehabilitación Integral Especializado CERIE N° 5, Ministerio de Salud, Cuenca- Ecuador

<sup>3</sup>Psicóloga Clínica Infantil, Centro de Rehabilitación Integral Especializado CERIE N° 5, Ministerio de Salud, Cuenca- Ecuador

Correspondencia:  
Alejandra Betsabé Poveda Pulla  
E-mail: abpoveda@outlook.es

Uno de los diseños de traducción usados comúnmente son la traducción - retro traducción (traducción inversa). En este método, un grupo de traductores adapta un instrumento del idioma fuente al idioma objetivo, otro grupo de traductores vuelve a traducir el instrumento adaptado al idioma fuente, y por último se comparan las dos versiones (inicial y final) para hacer los análisis acerca de la equivalencia, resultando que cuanto más similares sean estas versiones, más se aumenta la seguridad de la equivalencia.<sup>7,8</sup>

La ventaja en el uso de este método, es que permite anticipar la calidad de traducción en el contenido o significado del idioma destino para la prueba adaptada y su versión en idioma original.<sup>9</sup> Esta ventaja se ve reflejada en algunas investigaciones similares donde se han adoptado pruebas o herramientas psicológicas y neuropsicológicas como la adaptación de la prueba BADS,<sup>10</sup> la estandarización del M-WCST,<sup>11</sup> la adaptación de la prueba Hayling (CHT)<sup>12</sup> y la adaptación del cuestionario BRIEF-P.<sup>13</sup>

Sin embargo, el método también considera una desventaja principal ya que se corre el riesgo de estandarización de las versiones de la prueba traducida. La traducción inversa corre el riesgo de resultar más literal que la primera traducción, ya que las dos versiones son lingüísticamente equivalentes pero no resultar psicológicamente equivalentes ya que se puede alterar de forma sutil los matices específicos de un idioma o cultura, por eso requiere de un control minucioso por parte de los traductores.<sup>9</sup>

El uso de pruebas psicométricas creadas en otros contextos culturales, es una práctica habitual en todo el mundo. Este fenómeno es frecuente en regiones con menor desarrollo científico, por ejemplo, Latinoamérica o África. En la última década, la tendencia ha sido adaptar pruebas psicométricas de un contexto cultural a otro, con el objetivo de evitar dificultades como el idioma, familiaridad con estímulos o ítems así como reducir sesgos derivados de características lingüísticas y socioculturales existentes de una población a otra.<sup>14,15,6</sup>

En el Ecuador, la tendencia de adaptar pruebas psicométricas y específicamente con enfoque en neuropsicología, ha incrementado en los últimos años y el interés por la rama del neurodesarrollo está en auge, un ejemplo es el estudio donde se adaptaron y validaron tres tareas neuropsicológicas experimentales (SIMON, Go/No-Go y Stroop Victoria) para valorar el control inhibitorio y control de la interferencia en estudiantes ecuatorianos entre 6 y 15 años de edad. El proceso que se siguió en la adaptación y validación fue mediante la traducción lingüística de los experimentos y posteriormente se siguió un juicio de expertos y un estudio piloto.<sup>16</sup> De la misma forma, en el estudio sobre la validación del cuestionario EFECO en un formato de auto-reporte, realizado en una muestra de 250 estudiantes del sistema educativo ecuatoriano, se explica que el primer paso que se siguió fue la adaptación del

cuestionario al contexto lingüístico del Ecuador y luego se solicitó el juicio experto de tres investigadores con experiencia en funciones ejecutivas, para obtener sugerencias en relación al contenido de los ítems. Finalmente, se procedió a ejecutar un estudio piloto con un grupo de estudiantes que no participaron en la investigación. En esta fase se constató que el instrumento se encontrara en un adecuado estado para su utilización, para posteriormente ser aplicado en grupos de alrededor 10 participantes.<sup>17</sup>

Todas las investigaciones citadas anteriormente, priorizan la importancia de la evaluación neuropsicológica en la población infante juvenil. La ausencia de pruebas adaptadas a nuestra población, ha ocasionado que los niños con factores de riesgo, por ejemplo, de un daño cerebral precoz al nacimiento, no pasen por un proceso de despistaje clínico neurológico y neuropsicológico, que discrimine los niños/as sanos de los niños/as con trastorno. Esto ha hecho que se termine acogiendo en programas de estimulación del desarrollo a niños/as que no requieren de una intervención especializada, o se pasa por alto a aquellos niños que, si pueden manifestar alteraciones o déficits neurocognitivos y que debutan después en trastornos cognitivos, conductuales o de aprendizaje.

En consecuencia, en Ecuador, las herramientas de evaluación del neurodesarrollo adaptadas para nuestra población es una necesidad innegable y sobre todo urgente considerando las condiciones sociales, educativas y familiares en nuestro país. Partiremos entonces de la afirmación de que es importante seguir adaptando instrumentos específicos para la evaluación de las funciones neurocognitivas como parte de la evaluación rigurosa del neurodesarrollo en la población infantil ecuatoriana.

El interés de este estudio estará centrado en los procesos neurocognitivos de los escolares, para lo cual nos apoyaremos en la propuesta y en las fortalezas de la Batería rápida de evaluación de las funciones cognitivas "BREV." Esta prueba ha sido escogida, gracias a que se ha podido observar el rápido screening que realiza de funciones neurocognitivas en niños de edad preescolar y escolar; además es aplicada en un periodo de tiempo corto y brinda al evaluador resultados inmediatos del perfil neurocognitivo del niño. El incorporar una prueba de cribado o screening neurocognitivo, permitirá identificar aquellos niños con un riesgo elevado de adquirir un trastorno del neurodesarrollo y la oportuna intervención temprana del mismo. El objetivo de esta investigación es la adaptación lingüística de la Batería de Evaluación Neuropsicológica "BREV" en una población infantil cuencana.

#### Descripción de la prueba

La batería rápida de evaluación de las funciones neurocognitivas "BREV," originalmente es una prueba francesa con enfoque exclusivo en neurodesarrollo, y diseñada de acuerdo a los parámetros de la neuropsicología clásica.

Proporciona información objetiva sobre el funcionamiento del lenguaje oral y escrito, habilidades gráficas, funciones visoespaciales y ejecutivas, atención y memoria verbal y visoespacial, así como logros en lectura, escritura y cálculo. La prueba puede ser aplicada a niños entre 4 y 9 años de edad, cuenta con 10 grupos etarios y 17 ítems o subpruebas divididas en cuatro categorías (Funciones verbales–Funciones no verbales y ejecutivas - Atención y memoria y Aprendizaje escolar) para cada grupo. El tiempo de aplicación bordea entre los 30 minutos.<sup>18</sup>

Las subpruebas que componen las 4 categorías se describen a continuación:

1. Funciones Verbales (expresivas y receptivas): fonología, léxico y denominación, fluidez, producción gramatical (repetición de oraciones y oración inducida por imagen), comprensión gramatical, metafonología (eliminación de sílabas y fonemas).
2. Funciones no verbales y ejecutivas: grafismo, discriminación visual, planeación visoespacial y laberintos.
3. Atención y memoria: memoria de dígitos, atención visual, atención selectiva (prueba control y prueba conflicto), memoria verbal (recuerdo de palabras y oraciones), memoria visoespacial (recuerdo de la ubicación de las imágenes y gráficos).
4. Aprendizaje escolar (lectura, escritura y cálculo): lectura de pseudopalabras, palabras y oraciones regulares u ortográficamente ambiguas, dictado de una oración y pseudopalabras de creciente dificultad, cálculo de diferentes pruebas matemáticas, cálculo mental de problemas matemáticos.

Los dos objetivos del BREV son detectar niños con posible trastorno neurocognitivo y definir la naturaleza del trastorno para que el niño pueda ser derivado al especialista apropiado para su confirmación y rehabilitación. La prueba permite que los profesionales de la salud detecten a los niños con trastornos de la función cognitiva de manera temprana, es decir, durante el examen de rutina, cuando hay un fracaso educativo o cuando existe un alto riesgo de un trastorno neuropsicológico.<sup>19</sup>

La BREV fue validada en dos fases. El primero fue diseñado para definir valores normativos de referencia y reproducibilidad en una población de 500 niños con desarrollo normal que asisten a escuelas convencionales. La segunda fase, probó su sensibilidad y fiabilidad en un grupo de 202 niños con epilepsia en comparación con una batería de pruebas de referencia.<sup>19</sup>

La BREV no cuenta con adaptaciones previas realizadas en Ecuador o en otro país.

## **Método**

### Escenario y muestra

El estudio se realizó en la ciudad de Cuenca–Ecuador. La muestra obtenida fue constituida por 100 escolares del

distrito 1 zona norte. Los criterios de inclusión fueron: niños y niñas de edades entre 4 y 9 años, que no presentaran ninguna alteración del neurodesarrollo, esta información se obtuvo mediante historiales médicos y educativos de cada niño que fue proporcionado por las unidades educativas con autorización de los representantes legales de los menores. Fueron excluidos los niños entre los mismos rangos de edad, pero que ya poseían un diagnóstico confirmado de algún trastorno del neurodesarrollo o sospecha de algún trastorno del aprendizaje.

### Recolección de datos

La muestra del estudio fue seleccionada aleatoriamente por el equipo de investigadores del Centro de Rehabilitación Integral especializado CERIE N°5. La selección se realizó a partir de un listado de todos los niños que cumplían con los criterios de inclusión. Los listados fueron proporcionados por las instituciones educativas asignadas bajo decisión del Ministerio de Educación. Se gestionó el envío de los respectivos consentimientos informados a los padres o tutores legales de los menores y a las instituciones educativas respectivas. Una vez conformada la muestra final, los escolares fueron evaluados por un equipo de profesionales del Centro de Rehabilitación Integral especializado CERIE N°5 y estudiantes universitarios de Psicología Clínica de la Universidad del Azuay que previamente fueron capacitados.

### Procedimientos para la adaptación lingüística

La adaptación de la Batería “BREV”, fue realizada siguiendo los pasos que son recomendados internacionalmente para el método de traducción - retrotraducción.<sup>7,8</sup> Antes de iniciar el proceso se solicitó la autorización legal de la autora principal de la prueba, para asegurar el uso ético del instrumento en la investigación.<sup>6</sup> La investigación respetó los estándares de ética para los estudios realizados con seres humanos que son declarados en Helsinki.<sup>20</sup>

### Traducción–Retrotraducción

La Batería “BREV,” fue traducida directamente del idioma original (francés) al idioma castellano hablado en Ecuador, por dos traductores nativos en el idioma destino, cada traductor realizó una versión traducida. Los traductores además contaban con experiencia en neurodesarrollo. Después de la traducción directa, se realizó un resumen de los ajustes en esa fase, anotando las dificultades halladas. Las dos pruebas traducidas fueron comparadas para realizar una traducción final conceptualmente equivalente a la prueba original.

La retrotraducción del castellano al francés, fue realizada por un tercer traductor (nativo del idioma de origen) con el objetivo de establecer la precisión literal y conceptual al generar una última versión traducida. Esa versión retrotraducida fue evaluada y comparada con la

versión original en francés, para identificar discrepancias, anotando también las dificultades encontradas. Esta versión se ajustó para que el significado de las consignas de cada subprueba sean similares al del idioma original.

#### Revisión de la comisión de jueces o expertos

La traducción fue presentada a una comisión de expertos. Esa comisión fue compuesta por 1 neuropediatra, 1 neuropsicólogo, 1 psicóloga clínica infantil, 1 psicóloga educativa, 1 docente de educación primaria, 1 fonoaudiólogo y 2 terapeutas ocupacionales; ellos evaluaron la revisión de conceptos referentes a neurodesarrollo y emitieron sugerencias. Los expertos también evaluaron la equivalencia semántica, idiomática y conceptual de la traducción para obtener una versión prefinal de la prueba. La comisión de jueces, conjuntamente con el director del proyecto y los investigadores, decidieron que las herramientas o estímulos de aplicación de la prueba como imágenes y dibujos, debían mantenerse en su forma original.

#### Informe de adaptación lingüística

Se realizó un informe detallando las características de mayor complejidad en cuanto a traducción. Algunas de las dificultades más relevantes fueron de carácter sintáctico, gramatical y conceptual para toda la prueba, incluyendo hojas de calificación, manual de aplicación, cuaderno de trabajo del niño y cuaderno del examinador. La comisión de jueces consideró que la prueba en general, se encontraba lingüísticamente comprensible a la población escolar ecuatoriana. Las subpruebas de memoria de dígitos, producción gramatical, fluidez, comprensión gramatical, seriación de tren, grafismo, atención visual, laberintos, discriminación visual, planeación visoespacial, memoria y metafonología; demostraron que la traducción de las consignas de cada subprueba y sus estímulos usados serían fácilmente comprendidos y ejecutados por los escolares de cada grupo de edad.

En las subpruebas de aprendizaje, específicamente en lectura y escritura, se adaptaron las destrezas propuestas en el sistema educativo ecuatoriano, donde se propone que los niños desde los 6 años de edad inician el aprendizaje de lectoescritura.<sup>21</sup> Esto se realizó debido a que, en la prueba original francesa, los ítems de lectoescritura se consideran aplicar desde los 5 años de edad según el pensum educativo francés. Por lo tanto, se decidió, que, en el protocolo de evaluación de la versión adaptada, estas subpruebas se apliquen desde los 6 años de edad para los escolares ecuatorianos.

#### Prueba piloto

El objetivo de la prueba piloto fue cumplir un paso necesario e importante para culminar el proceso. La versión adaptada de la Batería “Brev” se administró a una pequeña muestra piloto de escolares ecuatorianos.

El objetivo era que los evaluadores observaran detalles en la administración y ejecución de la prueba con respecto a las consignas, términos, elementos o estímulos de la prueba que resultaban inadecuados para el nivel conceptual de los menores o generaban confusión de acuerdo a su contexto sociocultural. La administración de la versión prefinal, a la muestra piloto, también permitió obtener resultados estadísticos que permitieron comparar los resultados de los escolares ecuatorianos con los escolares franceses.

#### Análisis Estadístico

El análisis estadístico realizado estuvo basado en los mismos parámetros propuestos por la Batería BREV original. Las puntuaciones de cada subprueba realizada y de los desempeños globales se reescalaron en un rango 0-20, con ello fue posible establecer parámetros comparables de desempeño entre pruebas y con estudios previos. Los resultados se expresan mediante medidas de tendencia central: como “Media” a los resultados obtenidos por esta muestra y como “Media R” (media referencial) a la obtenida de los resultados de la población infantil francesa del test original; además para establecer correlaciones entre el desempeño de cada subprueba evaluada con la BREV con la edad de los estudiantes medidos en meses ( $p < .05$ ) se empleó el coeficiente de correlación  $r$  de Pearson. El análisis se lo realizó SPSS

#### Revisión de resultados

Todo el equipo de investigadores registró las dificultades según su observación durante la aplicación de la prueba y debatieron las dificultades expresadas por algunos menores con respecto a aquellos términos, consignas o estímulos difíciles de comprender. Se analizaron los resultados estadísticos de la aplicación a la muestra piloto y se compararon con los datos de la prueba original, todas las apreciaciones y decisiones de los jueces fueron guiadas bajo estrategias racionales.

#### **Resultados**

La media (Media) obtenida por los 100 estudiantes, desviación estándar (DE) y media referencial (Media R) obtenida de los resultados de la población infantil francesa del test original; se pueden observar en la Tabla 1 para las pruebas verbales, Tabla 2 para las pruebas no verbales, en la Tabla 3 para las pruebas de atención y memoria y la Tabla 4 para aprendizaje.

El análisis se realizó con un  $\alpha = 0.05$ , donde se indica que el  $p$  valor menor a 0.05 ( $p < 0.05$ ), indica diferencias estadísticamente significativas y los valores con  $p$  valor mayor ( $p > 0.05$ ) indican similitud.

En el área verbal se pueden observar rendimientos similares a la población referencial en las subprueba de fonología (repetición de pseudopalabras).

Se observan rendimientos ligeramente superiores en los niños cuencanos: léxico y denominación y oración inducida por imagen; mientras que se registraron medias ligeramente superiores en fluidez y metafonología de sílabas y fonemas. Adicionalmente, se muestran las puntuaciones parciales de desarrollo verbal: producción gramatical (expresión sintáctica) y conciencia fonológica (Metafonología).

Los resultados de las subpruebas no verbales se pueden observar en la tabla 2; en ella se refleja en general que las medias obtenidas por el grupo de niños cuencanos eran superiores a la población de referencia, principalmente en los niños de hasta 6 años. Además, se determinó que en la subprueba de planeación visoespacial en los niños de entre 4 y 4.5 años y en grafismo en los niños de entre 5.1 y 5.5 años, los resultados eran inferiores en

aproximadamente 2 puntos. Por otra parte, la dispersión de datos resultó homogénea en la mayoría de los casos.

Con respecto a la atención y memoria se encontró que la sucesión de fichas evaluada en niños de entre 4 y 4.5 años tenía un rendimiento similar ( $M=18.40$ ;  $DE=2.07$ ); se puede observar también en la tabla 3 que el desarrollo de atención selectiva (tanto en la prueba control como en la prueba conflicto) los resultados eran muy similares a la población referencial, además, todos los niños con edades comprendidas entre los 8.6 y 9 años tuvieron puntuación perfecta.

En las subpruebas de memoria se registraron puntuaciones superiores (aproximadamente en 2 puntos) en los escolares ecuatorianos con respecto a la población de referencia. Adicionalmente, se muestran las puntuaciones generales de atención selectiva, memoria verbal y memoria visoespacial.

**Tabla 1.** Resultados de las subpruebas de desarrollo verbal de acuerdo al grupo etario de los estudiantes.

Sub prueba	(4 - 4.5) n=12	(4.6 - 5) n=8	(5.1 - 5.5) n=13	(5.6 - 6) n=7	(6.1 - 6.5) n=11	(6.6 - 7) n=10	(7.1 - 7.5) n=12	(7.6 - 8) n=7	(8.1 - 8.5) n=16	(8.6 - 9) n=4
<b>Fonología</b>										
Media	18.93	19.20	19.40	19.49	19.48	19.68	19.61	19.76	19.82	20.00
DE	2.58	0.60	0.82	0.54	0.56	0.38	0.37	0.36	0.32	0.00
Media R	18.4	18.6	18.8	19.2	19.2	19.5	19.5	19.8	19.7	19.8
<b>Léxico y denominación</b>										
Media	19.50	19.50	19.69	18.86	17.64	18.44	18.73	18.00	18.63	19.00
DE	0.90	0.93	0.75	1.95	1.96	1.94	1.62	1.73	1.75	1.15
Media R	18.2	19.1	19.3	14.6	15.8	16.3	16.3	16.6	17.2	17.5
<b>Repetición oraciones</b>										
Media	17.06	18.28	19.33	19.46	19.89	19.86	19.77	19.86	19.84	20.00
DE	1.21	1.33	1.21	0.98	0.38	0.42	0.51	0.42	0.43	0.00
Media R	15.5	17	17.1	18.1	18.8	19.3	19.3	19.5	19.8	19.9
<b>Oración inducida por imágenes</b>										
Media	16.67	17.50	17.69	17.14	17.42	19.07	19.09	19.26	18.13	18.33
DE	1.74	2.18	1.99	2.09	1.73	1.47	1.56	1.47	1.71	1.92
Media R	15.3	15.5	16.1	16	16.5	16.6	16.9	16.8	17	17.3
<b>Producción gramatical</b>										
Media	18.04	17.95	18.63	18.47	18.83	19.52	19.48	19.60	19.11	19.29
DE	1.14	1.23	1.18	0.76	0.66	0.62	0.79	0.63	0.76	0.82
Media R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Fluidez</b>										
Media	5.42	5.88	6.31	6.86	7.09	6.89	7.18	8.00	9.81	10.75
DE	0.79	0.83	1.03	1.21	0.94	1.05	1.47	1.12	1.60	1.71
Media R	4.5	4.5	5.3	5.8	5.7	6.1	6.3	6.9	7.8	7.7
<b>Comprensión gramatical</b>										
Media	13.50	14.75	16.54	16.43	16.64	17.33	17.18	16.78	17.38	17.25
DE	1.98	1.83	1.51	1.13	1.21	0.71	1.17	1.09	1.15	0.96
Media R	11.5	14.3	15.0	16.2	17.4	17.5	17.1	17.8	17.8	18.3
<b>Metafonología ( Eliminación de sílabas)</b>										
Media			8.92	13.86	18.73	19.78	19.82	19.78	19.88	20.00
DE			1.55	1.57	1.85	0.67	0.60	0.67	0.50	0.00
Media R			7.6	12.0	16.5	18.2	18.9	19.7	19.3	19.7
<b>Metafonología ( Eliminación de fonema)</b>										
Media				8.18	13.20	17.5	18.29	18.13	19.50	
DE				4.42	2.86	2.43	1.80	1.71	1.0	
Media R				8.7	11.2	14.1	16.8	16.9	18.5	
<b>Verbal</b>										
Media	13.85	15.54	16.21	16.20	16.26	16.67	16.69	16.77	17.17	17.45
DE	1.13	0.49	0.61	0.47	0.48	0.41	0.47	0.36	0.48	0.33
Media R	14	14.9	15.4	15.1	15.4	15.9	15.8	16.2	16.5	16.7
<b>Conciencia fonológica</b>										
Media			18.92	18.86	15.45	16.50	18.67	19.00	19.00	19.75
DE			1.55	1.57	2.38	1.35	1.15	0.82	0.82	0.50
Media R			-	-	-	-	-	-	-	-

Nota: Cada una de las subpruebas fueron recalculadas para una valoración de 20 puntos.



**Tabla 2.** Resultados de las subpruebas de desarrollo no verbal de acuerdo al grupo etario de los estudiantes.

Sub prueba	(4 - 4.5)	(4.6 - 5)	(5.1 - 5.5)	(5.6 - 6)	(6.1 - 6.5)	(6.6 - 7)	(7.1 - 7.5)	(7.6 - 8)	(8.1 - 8.5)	(8.6 - 9)
	n=12	n=8	n=13	n=7	n=11	n=10	n=12	n=7	n=16	n=4
<b>Grafismo</b>										
Media	5.77	3.00	4.62	5.36	8.82	10.20	11.08	15.00	14.13	14.50
DE	1.15	0.80	0.96	0.80	1.08	3.29	3.53	4.20	3.05	4.20
Media R	3.6	4.1	6.4	8.1	6.1	6.7	7.8	9.3	9.4	10.4
<b>Discriminación visual</b>										
Media	9.78	10.83	12.10	12.95	12.97	13.04	13.58	14.67	15.25	16.00
DE	1.04	1.32	1.01	1.01	1.35	1.11	1.77	1.33	1.82	1.89
Media R	8.9	8.8	9.1	10.7	12.1	12.8	12.8	13.8	14.5	14.7
<b>Planeación visoespacial</b>										
Media	3.01	8.95	12.08	12.84	13.25	13.43	13.68	16.73	18.03	18.20
DE	3.73	1.70	2.07	1.86	1.45	1.81	1.97	2.56	2.02	1.39
Media R	5.3	6.4	9.5	9.9	12.5	12.9	12.7	14.0	14.9	15.8
<b>Laberintos</b>										
Media	17.50	18.00	18.31	16.57	16.73	18.22	17.27	18.44	18.25	18.00
DE	1.73	1.85	1.80	2.23	2.57	1.56	1.62	1.67	1.77	2.31
Media R	13.8	15.4	16.8	14	15.2	15.8	15.6	16.6	16.8	16.8
<b>Atención visual</b>										
Media	9.07	9.54	11.40	11.85	13.94	14.16	15.76	16.13	18.61	18.70
DE	1.42	1.61	1.85	0.86	1.36	0.86	1.69	1.69	1.27	1.11
Media R	7.8	8.4	10.2	11.8	13.0	13.7	14.5	16.1	17.4	18.3
<b>No Verbal</b>										
Media	9.54	9.74	11.09	11.53	12.64	13.20	14.02	15.96	16.65	16.90
DE	0.65	0.72	1.03	0.57	0.75	1.02	1.14	1.35	1.18	0.76
Media R	8.2	8.7	10.5	10.8	11.9	12.4	13	14	14.5	15.3

Nota: Cada una de las subpruebas fueron recalculadas para una valoración de 20 puntos.

**Tabla 3.** Resultados de las subpruebas de atención y memoria de acuerdo al grupo etario de los estudiantes.

Sub prueba	(4 - 4.5)	(4.6 - 5)	(5.1 - 5.5)	(5.6 - 6)	(6.1 - 6.5)	(6.6 - 7)	(7.1 - 7.5)	(7.6 - 8)	(8.1 - 8.5)	(8.6 - 9)
	n=12	n=8	n=13	n=7	n=11	n=10	n=12	n=7	n=16	n=4
<b>Sucesión fichas</b>										
Media	18,40									
DE	2,07									
Media R										
<b>Control (Atención Selectiva)</b>										
Media	18,17	18,50	19,08	19,14	19,09	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
DE	2,48	1,77	1,04	1,07	1,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Media R	18,0	18,2	19,3	19,5	19,8	19,9	19,8	19,9	19,9	19,9
<b>Conflicto (Atención Selectiva)</b>										
Media		18,92	19,14	18,91	19,50	19,09	19,78	19,63	20,00	
DE		1,04	1,07	1,04	0,93	1,04	0,67	0,81	0,00	
Media R		18,3	18,7	19,5	18,7	19,6	19,5	19,5	19,8	
<b>Atención Selectiva</b>										
Media	9,08	9,25	19,00	19,14	19,00	18,67	19,55	19,89	19,81	20,00
DE	1,24	0,89	0,71	0,69	0,77	3,28	0,52	0,33	0,40	0,00
Media R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Memoria de dígitos</b>										
Media	9,50	12,25	11,69	13,14	14,18	14,44	16,00	15,78	17,50	18,50
DE	1,24	1,98	1,80	1,57	2,27	1,67	1,79	1,86	2,00	1,91
Media R	8,3	9,8	10,7	12	13,5	13,7	14	15	15	15,9
<b>Memoria palabras</b>										
Media	14,00	12,50	13,85	18,86	14,18	14,22	17,09	16,44	17,25	17,00
DE	2,83	1,41	2,08	1,95	2,75	2,11	3,14	3,13	3,17	2,00
Media R	10,4	12,3	12,8	13,4	12,9	12,7	13,5	15,2	13,5	14,9
<b>Memoria frases</b>										
Media	3,75	4,22	5,10	7,86	8,75	10,69	12,16	12,50	13,20	11,56
DE	0,00	2,21	3,87	3,20	1,48	1,78	1,78	2,17	3,41	4,00
Media R	1,6	2,0	1,8	3,5	4,1	4,4	5,6	6	8,1	7,2
<b>Memoria verbal</b>										
Media	6,19	6,19	7,18	10,48	10,04	11,53	13,33	13,44	14,17	12,86
DE	0,67	1,69	3,10	2,58	1,16	1,68	1,28	2,26	2,87	3,34
Media R	3,9	4,5	4,5	5,9	6,2	6,5	7,5	8,2	9,5	9,1
<b>Memoria ubicación</b>										
Media	20,00	17,50	17,54	18,29	18,18	18,22	18,55	17,33	17,50	18,00
DE	0,00	2,07	2,03	2,14	2,09	2,11	2,02	2,83	2,88	4,00
Media R	18	17,7	18,4	18,6	18,5	18	17,7	19,1	18,2	18,9
<b>Memoria grafismo</b>										
Media	6,25	6,56	10,87	11,43	12,84	12,92	15,34	14,17	16,64	14,69
DE	1,77	1,86	2,72	1,83	3,26	3,95	3,22	2,34	2,53	3,59
Media R	5,8	5,6	8,4	12,1	7,3	7,9	7,6	9,1	10	9,6
<b>Memoria viso espacial</b>										
Media	9,52	9,17	12,45	13,06	14,11	14,18	16,10	14,92	16,85	15,48
DE	1,35	1,60	2,15	1,19	2,72	2,87	2,46	1,90	2,27	3,24
Media R	11,8	11,7	13,3	15,4	13	13	12,9	14,4	14,4	14,3

Nota: Cada una de las subpruebas fueron recalculadas para una valoración de 20 puntos.

En la Tabla 4 se puede observar que el desarrollo de lectura en los niños desde nivel 2; hasta nivel 5 eran muy inferiores a la puntuación de referencia. En el caso de la escritura se registró un rendimiento inferior en los niños de nivel 2 y nivel 3. Las puntuaciones de cálculo resultaron ser similares a la media referencial. En las subpruebas de lectura y escritura se presentan bajas dispersiones de datos, lo que implica un comportamiento homogéneo en este tipo de pruebas, pero se debe considerar que las diferencias notables entre la comparación de la media obtenida por los niños cuencanos y franceses se debe a la diferencia curricular y académica de ambos contextos educativos.

**Tabla 4.** Desarrollo de aprendizaje de acuerdo al nivel escolar.

	Nivel 1 n=41	Nivel 2 n=52	Nivel 3 n=46	Nivel 4 n=28	Nivel 5 n=12
<b>Lectura</b>					
Media		8,60	10,91	13,58	10,62
DE		1,47	1,60	0,71	0,49
Media R		10,5	16,5	17,5	17,6
<b>Escritura</b>					
Media		8,80	15,60	17,70	17,80
DE		1,99	1,60	1,34	1,82
Media R		10,5	16,5	17,5	17,6
<b>Cálculo</b>					
Media	13,86	17,42	12,92	17,48	16,0
DE	1,26	2,62	1,19	1,48	1,27
Media R	14,3	17,4	13	18,2	16,1

Nota: Cada una de las subpruebas fueron recalculadas para una valoración de 20 puntos.

Todas las pruebas verbales y no verbales mostradas en la Tabla 5 revelaron fuertes relaciones entre su desarrollo y la edad media en meses de los estudiantes ( $p < .05$ ).

**Tabla 5.** Matriz de correlación entre funciones verbales y no verbales con la edad (meses) de los estudiantes.

	n	r
Fonología	100	,588***
Fluidez	100	,757***
Repetición oraciones	100	,426***
Respuestas imágenes	100	,336**
Comprensión gramatical	100	,583***
Metafonología sílabas	80	0,345**
Metafonología fonema	60	,644**
Puntuación de desarrollo verbal	100	,345**
Planeación visoespacial	100	,798***
Atención visual	100	,919***
Puntuación de desarrollo no verbal	100	,923***

Nota: relación significativa \* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$ ; \*\*\* $p < .001$

## Discusión

Esta investigación tuvo como objetivo la adaptación lingüística de la Batería de Evaluación Neuropsicológica "BREV" en una población escolar ecuatoriana. La adaptación lingüística de la prueba francesa, recorrió un proceso mediado por profesionales con conocimiento de adaptación de pruebas psicométricas, así como profesionales en neurodesarrollo. Un punto a considerar es que la adapta-

ción no requirió únicamente de expertos en el área; y en la metodología, la muestra piloto de niños ecuatorianos contribuyó con sus argumentos y explicaciones simples, acerca de cómo ciertos términos y estímulos involucran grandes diferencias y significados en el idioma y la realidad cultural diferente.

Los errores encontrados que pasaron por alto en el proceso de traducción y adaptación lingüística de la Batería "Brev" fueron menores, algunos correspondieron a estímulos visuales desconocidos por los niños y otros a las consignas dadas en las subpruebas que evalúan aprendizaje (específicamente cálculo). En general, la traducción- retro traducción lingüística de la prueba fue favorable a pesar de las limitaciones que el método supone, ya que no existieron más errores significativos que se hayan relacionado con la comprensión del idioma y la realidad cultural del mismo. Esto está en concordancia con las investigaciones realizadas donde se usó el método traducción- retrotraducción y las fuentes científicas que respaldan el uso del método para comprobar exactitud, precisión y equivalencia de una traducción, además de reducir errores de adaptación lingüística.<sup>7,8,10-13</sup>

Los resultados estadísticos permitieron obtener una referencia de como la adaptación de la prueba prefinal respondía ante el fin de evaluar funciones neuropsicológicas en los niños cuencanos entre 4 y 9 años. Los resultados del área verbal (Tabla 1), demuestran que la Media obtenida por los niños ecuatorianos varía mínimamente con respecto a la Media R de la población infantil francesa, pero se puede evidenciar que en todas las subpruebas del área verbal ascienden homogéneamente a medida que aumenta la edad cronológica de los niños.

Además, los resultados de las 4 primeras pruebas muestran que las tareas pudieron resultar muy fáciles para la mayoría de los niños; sería conveniente que esto vuelva a ser analizado en la segunda parte de la investigación para analizar la capacidad discriminativa de estas tareas en una etapa posterior.

Para el área no verbal (Tabla 2) y el área de atención y memoria (Tabla 3) se encontraron resultados similares a la población francesa, algo significativo fue que en ítems de subpruebas no verbales, así como ítems de memoria, los escolares ecuatorianos obtuvieron puntuaciones mayores a los resultados de la prueba original, pero de la misma forma se halló una dispersión homogénea. Sin embargo, también sería conveniente que se vuelva a analizar la capacidad discriminativa de estas subtarefas en una etapa posterior.

En el área de aprendizaje (Tabla 4), los resultados demuestran que los escolares ecuatorianos obtuvieron valores inferiores en todas las subpruebas a pesar de existir dispersiones homogéneas. Para el ítem de lectura y escritura, se observa que los menores obtuvieron valores muy bajos con respecto a la media referencial, esto está justi-

ficado con el hecho de que el sistema educativo francés inicia el aprendizaje de lectoescritura desde los 5 años de edad y nuestros niños ecuatorianos desde los 6 años. Por su parte, el ítem de cálculo, refleja valores similares a la población escolar francesa.

Todo esto ha llevado a que se implante la opción de mantener las subpruebas de evaluación de aprendizaje, pero corrigiéndolas considerando un año de retraso a nivel de aprendizaje de lectoescritura en los niños ecuatorianos a diferencia del contexto francés, así como tomar en cuenta los criterios curriculares de educación en el Ecuador.

Finalmente, la Tabla 5 demuestra que todas las subpruebas verbales y no verbales de la prueba se relacionan positivamente, y las dispersiones homogéneas encontradas en el análisis de subpruebas para las 4 categorías de la Batería "BREV" evidencian que el desarrollo o maduración neuropsicológica de un niño es proporcional a su edad cronológica.<sup>22</sup>

En conclusión, la adaptación lingüística de la Batería "BREV," obtuvo resultados similares a la versión original; pero estos datos no deben ser generalizados para evaluar la equivalencia de ambas versiones (prueba original y prueba adaptada). La prueba volverá a ser aplicada a una muestra más amplia, en donde se aplique el análisis estadístico de equivalencias de ambas versiones mediante retest para poder determinar la fiabilidad del instrumento adaptado con respecto a la prueba francesa original. Una vez acabado este proceso, se espera tener una versión adaptada de la batería que pueda ser aplicada luego a muestras más amplias y de diferentes regiones del Ecuador. Así, se contaría con la posibilidad de validar y normar la Batería BREV en el contexto infantil ecuatoriano y se dispondría de una herramienta adecuada para evaluar funciones neurológicas en niños de edad preescolar y escolar.

#### Limitaciones del estudio

La muestra proviene de una única ciudad del Ecuador.

La muestra obtenida pudo ser sesgada, debido a la asignación de un único distrito de unidades educativas que en gran parte pertenecían a la zona urbana de la ciudad de Cuenca y esto generó medias derivadas pequeñas en ciertos grupos de edad.

Este punto deberá ser considerado en la segunda parte de la investigación, donde se requerirá de una muestra mayor y el acceso a los dos distritos educativos que abarcan las zonas rurales y urbanas de la ciudad.

#### **Referencias**

1. Casaletto KB, Heaton RK. Neuropsychological Assessment: Past and Future. *Journal of the International Neuropsychological Society*. Cambridge University Press; 2017;23(9-10):778–90. <https://doi.org/10.1017/S1355617717001060>
2. Elosua, Paula, Mujika, Josu, Almeida, Leandro S., Hermosilla, Daniel. Procedimientos analítico-racionales en la adaptación de tests. Adaptación al español de la batería de pruebas de razonamiento. *Revista Latinoamericana de Psicología* [Internet]. 2014;46(2):117-126. [https://doi.org/10.1016/S0120-0534\(14\)70015-9](https://doi.org/10.1016/S0120-0534(14)70015-9)
3. Fernández A, Pérez E, Alderete AM, Richaud MC, Fernández Liporace M. ¿Construir o Adaptar Tests Psicológicos? Diferentes Respuestas a una Cuestión Controvertida. *Evaluar* [Internet]. 2010 ;10(1). Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/revaluar/articulo/view/459>
4. Grondin, Julie, Dionne, Éric, Fleuret, Carole et Boiteau, Nancy. "Sources d'invalidité et d'erreur dans la traduction ou l'adaptation de tests: un état de la question". *Revue de l'Université de Moncton*. 2015; 46 (1-2): 291 – 323. <https://doi.org/10.7202/1039041ar>
5. Muñiz, José, Elosua, Paula, Hambleton, Ronald K., Directrices para la traducción y adaptación de los tests: segunda edición. *Psicothema* [Internet]. 2013;25(2):151-157. <https://doi.org/10.7334/psicothema2013.24>
6. Muñiz, José, Hernández, Ana, Ponsoda, Vicente, NUEVAS DIRECTRICES SOBRE EL USO DE LOS TESTS: INVESTIGACIÓN, CONTROL DE CALIDAD Y SEGURIDAD. *Papeles del Psicólogo* [Internet]. 2015;36(3):161-173. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=77842122001>
7. Behr, Dorothée. "Assessing the use of back translation: the shortcomings of back translation as a quality testing method." *International Journal of Social Research Methodology*. 2017; 20: 573 - 584. <https://doi.org/10.1080/13645579.2016.1252188>
8. Isart, A. La retrotraducción como herramienta de comprobación de la equivalencia y de la adaptación intercultural en la traducción de instrumentos de valoración de la salud. 2017. <http://hdl.handle.net/10234/174318>
9. Grégoire, J. (2006). Algunos obstáculos por delante para cumplir con las pautas para la traducción de pruebas y posibles soluciones. Trabajo presentado en la 5ª Comisión Internacional de Conferencias de prueba (CCI), Bruselas, Bélgica. 6-8 de julio.
10. Querejeta, Andrea N., Crostelli, Andrea L., Stecco, Juan I., Moreno, Mariana A., Fariás Sarquís, Yamila, Sabena, Carlos R., Pilatti, Angelina, Godoy, Juan C., Cupani, Marcos. Adaptación Argentina de la Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome (BADs). *Revista Neuropsicología Latinoamericana* [Internet]. 2015;7(3):47-56. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=439543448006>
11. del Pino R, Peña J, Ibarretxe-Bilbao N, Schretlen DJ, Ojeda N. Test modificado de clasificación de tarjetas de Wisconsin: normalización y estandarización de la prueba en población española. *Rev Neurol*. 2016;62 (05):193-202. <https://doi.org/10.33588/rn.6205.2015274>

12. Siqueira Larissa de Souza, Gonçalves Hosana Alves, Hübner Lilian Cristine, Fonseca Rochele Paz. Development of the Brazilian version of the Child Hayling Test. *Trends Psychiatry Psychother.* [Internet]. 2016; 38( 3 ): 164-174. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2016-0019>.
13. Bausela-Herrerías Esperanza, Luque-Cuenca Tamara. Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva-Versión Infantil (BRIEF-P, versión española): fiabilidad y validez. *Acta de investigación psicol* [Internet]. 2017 [citado 2020 Dic 01]; 7( 3 ): 2811-2822. <https://doi.org/10.1016/j.aiprr.2017.11.002>
14. Chahín-Pinzón, Nicolás. Aspectos a tener en cuenta cuando se realiza una adaptación de test entre diferentes culturas. *Psychologia. Avances de la disciplina* [Internet]. 2014;8(2):109-112. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=297232756008>
15. Krach, S. K, McCreery, M. P, Guerard, J. Cultural-linguistic test adaptations: Guidelines for selection, alteration, use, and review. *School Psychology International.* 2017; 38(1): 3–21. <https://doi.org/10.1177/0143034316684672>
16. Ramos-Galarza Carlos, Jadán-Guerrero Janio, Ramos David, Bolaños Mónica, Ramos Valentina. Evaluación Neuropsicológica Del Control Inhibitorio Y El Control De La Interferencia: Validación De Tareas Experimentales En El Contexto Ecuatoriano. *Rev Ecuat Neurol* [Internet]. 2017 Abr [citado 2020 Dic 01]; 26( 1 ): 27-34. Disponible en: [http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2631-25812017000300027&lng=es](http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812017000300027&lng=es).
17. Ramos-Galarza, Carlos, Bolaños-Pasquel, M, García-Gómez, A, Martínez-Suárez, P, Jadán-Guerrero, J. La Escala EFECO para Valorar Funciones Ejecutivas en Formato de Auto- Reporte. *Revista Iberoamericana de Diagnóstico y Evaluación Psicológica.* 2019; 1(50), 83–93. <https://doi.org/10.21865/RIDEP50.1.07>
18. Billard C, Ducot B, Pinton F, Coste-Zeitoun D, Picard S, Warszawski J. BREV, une batterie d'évaluation des fonctions cognitives: validation dans les troubles des apprentissages [Validation of BREV: comparison with reference battery in 173 children with learning disorders]. *Arch Pediatr.* 2006 ;13(1):23-31. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2005.09.021>
19. Billard, C., S. Vol, M O Livet, L. Vallee and P. Gillet. "The BREV neuropsychological test: Part I. Results from 500 normally developing children." *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2002; 44: 391-398. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2002.tb00833.x>
20. Asplund K, Hermerén G. The need to revise the Helsinki Declaration. *Lancet.* 2017;389 (10075):1190-1191. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30776-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30776-6)
21. Ministerio de Educación del Ecuador. Currículos de los niveles de educación obligatoria [Internet]; 2010. [consulta el 11 de junio de 2019]. Disponible en: <https://educacion.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2016/08/Curriculov2.pdf>
22. Mous SE, Schoemaker NK, Blanken LM, Thijssen S, van der Ende J, Polderman JC et al. The association of gender, age, and intelligence with neuropsychological functioning in young typically developing children: The Generation R study. *Child Neuropsychology.* 2016;1-19. <https://doi.org/10.1080/021622965.2015.1067214>

# Correlación Entre Calidad de Sueño y Calidad de Vida en Estudiantes de Medicina

## *Correlation Between Quality Of Sleep And Quality Of Life In Medical Students*

Andrés Zúñiga-Vera, Melissa Coronel-Coronel, César Naranjo-Salazar, Richard Vaca-Maridueña

---

### Resumen

**Introducción:** El sueño es importante para el correcto desempeño del individuo, participa en muchos procesos biológicos. Los estudiantes de medicina frecuentemente no duermen la cantidad recomendada de horas de sueño por día. Esto afecta a su calidad de sueño, con repercusiones en su calidad de vida.

**Objetivo:** Identificar la asociación entre la calidad del sueño según el cuestionario Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) y la calidad de vida según el cuestionario The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y describir los factores de riesgo más prevalentes para trastornos de sueño en estudiantes de Medicina de la Universidad Católica Santiago de Guayaquil (UCSG).

**Métodos:** Estudio observacional transversal en estudiantes de Medicina de la UCSG.

**Resultados:** Las encuestas fueron completadas por 211 estudiantes, la media de edad fue  $20,8 \pm 2,6$  años; el 62,1% eran mujeres. La media de IMC fue de  $23,1 \pm 3,8$ , el 20,4% de los estudiantes tenía sobrepeso; y el 4,3% tenía obesidad. La puntuación media en el PSQI obtenida en la población estudiada fue de  $7,2 \pm 3,1$ ; y en el WHOQOL-BREF fue de 60,9%. El coeficiente de correlación de Pearson,  $r_2$ , entre ambas variables fue de  $-0,33$  ( $p: <0,01$ ).

**Conclusión:** La mala calidad de sueño guarda una correlación inversa con la calidad de vida. El dominio de calidad de vida más asociado a mala calidad de sueño fue el dominio físico. El factor de riesgo para mala calidad de sueño más frecuente fue la roncopatía.

**Palabras clave:** sueño, medicina, calidad, estudiantes, WHOQOL- BREF, Pittsburgh Sleep Quality Index.

### Abstract

**Introduction:** Sleep is important for the proper performance of the individual since it participates in many biological processes. Medical students often do not get the recommended amount of sleep per day, this affects their quality of sleep, with repercussions on their quality of life.

**Objective:** To identify the association between sleep quality according to the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) questionnaire and quality of life according to the World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF) questionnaire of the World Health Organization (WHO) and describe the most prevalent risk factors for sleep disorders in medical students from the Catholic University Santiago de Guayaquil (UCSG).

**Methods:** Cross-sectional observational study in UCSG medical students.

**Results:** The questionnaires were completed by 211 students; the mean age was  $20,8 \pm 2,6$  years; 62,1% were women. The mean BMI was  $23,1 \pm 3,8$ , 20,4% of the students were overweight and 4,3% were obese. The mean score in the PSQI obtained in the study population was  $7,2 \pm 3,1$  and in the WHOQOL - BREF was 60,9%. Pearson's correlation coefficient,  $r_2$ , between both variables was  $-0,33$  ( $p: <0,01$ ).

**Conclusion:** Poor quality of sleep is inversely correlated with quality of life. The quality-of-life domain most associated with poor sleep quality was the physical domain. The most frequent risk factor for poor quality sleep was snoring.

**Keywords:** sleep, medicine, quality, students, WHOQOL-BREF, Pittsburgh Sleep Quality Index.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

## Introducción

El sueño es parte primordial de la salud,<sup>1</sup> ya que participa en funciones biológicas fundamentales, tales como la consolidación de la memoria, plasticidad neuronal,<sup>2</sup> el desarrollo del rendimiento cognitivo y su relación con la seguridad del individuo.<sup>3-5</sup> Asimismo, el sueño es esencial para la respuesta a estresores<sup>6,7</sup> y para el correcto funcionamiento de mecanismos fisiológicos como el metabolismo, la respuesta inmune y hormonal, la regulación del apetito y el funcionamiento del sistema cardiovascular, entre otros.<sup>1,7</sup>

El Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society estipuló en el 2015 que se necesitan 7 o más horas de sueño diarias para poder mantener una buena salud.<sup>1</sup> La mayoría de las veces los estudiantes de medicina no duermen esta cantidad de horas, por lo que se ha encontrado en distintos estudios que su calidad de sueño no es adecuada.<sup>8-11</sup>

El concepto de calidad de vida se considera una herramienta útil para evaluar la salud general.<sup>12</sup> Pese a que existen numerosos estudios sobre las asociaciones entre el sueño y la calidad de vida medida por la escala de la organización mundial de la salud (OMS) WHOQOL-BREF, en muestras con patologías como apnea obstructiva del sueño, epilepsia y diabetes,<sup>13-15</sup> los datos en estudiantes de medicina son aún escasos. En Ecuador se han realizado pocos estudios al respecto, se ha investigado sobre los factores de riesgo para mala calidad del sueño<sup>16</sup> y la relación del sueño con el rendimiento académico,<sup>16</sup> pero no con la calidad de vida de dichos estudiantes.

Es apropiado que se defina la correlación entre la calidad del sueño y la calidad de vida, porque las alteraciones en el sueño afectarán a largo plazo la capacidad de tomar decisiones coherentes en situaciones complejas.<sup>17</sup> Así, el objetivo del presente estudio fue determinar si existe una asociación entre la calidad del sueño, valorada según el Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), la calidad de vida, según la OMS (WHOQOL-BREF), y determinar cuáles son los más prevalentes factores de riesgo para trastornos de sueño en estudiantes de medicina de la UCSG.

## Metodología

### Diseño y población

Estudio observacional transversal realizado en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil que analizó la calidad de vida y de sueño de una muestra de 211 estudiantes de la carrera de Medicina durante el mes de agosto de 2017. Para evaluar la calidad de vida se utilizó la escala WHOQOL-BREF establecida por la OMS, la cual consta de 4 dominios: físico, psicológico, relaciones sociales y ambiente. A mayor puntaje, mejor calidad de vida.<sup>12</sup> La calidad de sueño se evaluó según la escala PSQI, a mayor puntaje, peor calidad de sueño.<sup>18</sup>

Se elaboró un cuestionario electrónico, en Google Forms, con el cual aplicamos ambas escalas de forma digital y también almacenamos las demás variables: edad, sexo, talla, peso, hábito tabáquico y roncopatía. Al iniciar el cuestionario, se detallaba el respectivo consentimiento informado.

El análisis estadístico entre los resultados de ambas escalas se realizó utilizando la correlación de Pearson en el programa estadístico SPSS Statistics v22. Las demás variables se presentaron con frecuencias, rango intercuartil y media  $\pm$  desviación estándar, según corresponda.

### Declaración Ética

El presente estudio fue autorizado por la Comisión Científica de la UCSG. Se entregó a cada participante un consentimiento informado, en el que se explicaba acerca del estudio y la voluntariedad de su participación. De la misma forma se preservó la confidencialidad de los nombres de los participantes y sus datos personales.

## Resultados

La encuesta fue completada por 211 estudiantes. La edad media fue de  $20,8 \pm 2,6$  años (rango 18-28 años); con predominio de mujeres (62,1%). El IMC promedio fue de  $23,1 \pm 3,8$ , encontrándose sobrepeso en el 20,4% y en el 4,3% obesidad. El porcentaje de mala calidad de sueño fue de 68,7%, con una puntuación media en el PSQI de  $7,2 \pm 3,1$  y en el WHOQOL-BREF de  $60,9\% \pm 11,1$  (Tabla 1).

La correlación de Pearson,  $r^2$ , entre la mala calidad del sueño y la calidad de vida fue  $-0,33$  ( $p < 0,01$ ), encontrándose una relación inversa estadísticamente significativa entre ambas. También se analizó cada puntuación de dominio de la WHOQOL-BREF con el puntaje global del PSQI, y se encontró que el dominio físico tiene la mayor correlación con el puntaje global del PSQI,  $r^2$  de  $-0,32$  ( $p < 0,01$ ).

**Tabla 1.** Características demográficas. N = 211.

Variable	Valor
Sexo masculino, n (%)	80 (37,9)
Edad	$20,8 \pm 2,6$
Talla (m)	$1,6 \pm 0,9$
Peso (kg)	$64,1 \pm 14,1$
IMC <sup>a</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	$23,1 \pm 3,8$
Media del resultado global PSQI <sup>b</sup>	$7,26 \pm 3,11$
Mala calidad de sueño determinada por resultado PSQI, n (%)	145 (68,7)
Media del resultado global WHOQOL - BREF <sup>c</sup>	$60,9 \pm 11,11$
<b>Factores de riesgo para mala calidad de sueño</b>	<b>Valor</b>
Roncopatía, n (%)	39 (18,5)
Habito Tabáquico, n (%)	35 (16,6)
Sobrepeso, n (%)	43 (20,4)
Obesidad, n (%)	9 (4,3)

Las variables que presentaron distribución normal están expresadas como media  $\pm$  DS.

<sup>a</sup>IMC, índice de masa corporal.

<sup>b</sup>PSQI, Pittsburgh sleep quality index.

<sup>c</sup>WHOQOL-BREF, World health organization quality of life (abbreviated).

## Discusión

La mala calidad de sueño tiene consecuencias negativas en los ámbitos cognitivos de los estudiantes de nivel universitario.<sup>5,16</sup> Existen reportes de estudios denotando que la calidad de sueño en estudiantes de Medicina es mala, con altos porcentajes de somnolencia durante el día y mayor riesgo de presentar estrés, ansiedad y trastornos en la memoria.<sup>19</sup> En nuestra población obtuvimos una media de resultado de  $7,2 \pm 3,1$  en PSQI, lo cual indica alta prevalencia de mala calidad de sueño, similar a los datos obtenidos por otros estudios.<sup>16</sup>

Sin embargo, la prevalencia de factores de mala calidad de sueño en nuestra población, es baja. La roncopatía es la más común, se encontró en el 18.5% de los estudiantes. Andrade et al.<sup>20</sup> obtuvieron resultados similares en población estudiantil del Ecuador, sin embargo, solo describió la prevalencia de factores de riesgo para mala calidad de sueño.

Las alteraciones en la calidad de sueño tienen un fuerte impacto en trastornos psicopatológicos de los estudiantes universitarios y esto a su vez afecta la calidad de vida medida según la WHOQOL-BREF.<sup>21</sup> Teniendo en cuenta que, a mayor porcentaje, mejor calidad de vida, en nuestro estudio el valor más bajo fue el dominio físico, con una media de 49%. Las dificultades en la conciliación del sueño y demás trastornos psicológicos que afecten la calidad de sueño, afectan sobre todo al bienestar físico de los estudiantes de medicina.<sup>9</sup> Nuestros resultados parecen respaldar esta relación.

Después de obtener los resultados individuales de ambas escalas, PSQI y WHOQOL-BREF, se analizaron ambas variables y se encontró una correlación inversa. Por lo tanto, se puede proponer que existe un decremento en la calidad de vida asociado a mala calidad de sueño en nuestra población. Es probable que se debe al alto estrés académico que tienen la mayoría de los estudiantes de medicina; así como su impacto negativo en la calidad y el tiempo dedicado a actividades físicas o relajantes.<sup>22</sup>

No se encontró una relación entre la calidad de sueño y el IMC; en contraste con lo descrito sobre calidad de sueño y cambios en el IMC.<sup>1</sup> Es probable que la falta de correlación entre la calidad de sueño y el IMC se deba a que la mayoría de la población tenía un IMC dentro de los límites normales.

En nuestro estudio y en trabajos similares<sup>16,19</sup> se ha concluido que los estudiantes universitarios tienen mala calidad de sueño y esto podría estar asociado con bajo rendimiento cognitivo y mala calidad de vida. Se necesitan futuros estudios para analizar la relación entre la calidad de sueño, calidad de vida y el rendimiento cognitivo en población universitaria, sobre todo en la carrera de Medicina.

## Conclusión

Existe una correlación inversa entre los resultados de la escala PSQI sobre la mala calidad de sueño y los resultados de la WHOQOL-BREF sobre calidad de vida. El dominio de calidad de vida más asociado a mala calidad de sueño fue el físico. El factor de riesgo de mala calidad de sueño más prevalente fue la roncopatía.

## Referencias

1. Nathaniel W, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM. SLEEP - Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Sleep*. 2015;38(6):843–4. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4758>
2. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*. 2014 Jan 8;81(1):12–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.025>
3. Pilcher JJ, Huffcutt AI. Effects of sleep deprivation on performance: a meta-analysis. *Sleep*. 1996 May;19(4):318–26. <https://doi.org/10.1093/sleep/19.4.318>
4. Van Dongen HPA, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*. 2003 Mar 15;26(2):117–26. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.2.117>
5. Lim J, Dinges DF. A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. *Psychological bulletin*. 2010 May;136(3):375–89. <https://doi.org/10.1037/a0018883>
6. Minkel JD, Banks S, Htaik O, Moreta MC, Jones CW, McGlinchey EL, et al. Sleep deprivation and stressors: evidence for elevated negative affect in response to mild stressors when sleep deprived. *Emotion (Washington, DC)*. 2012 Oct;12(5):1015–20. <https://doi.org/10.1037/a0026871>
7. Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML. Interactions between sleep, stress, and metabolism: From physiological to pathological conditions. *Sleep Science*. 2015 Nov;8(3):143–52. <https://doi.org/10.1016/j.slsci.2015.09.002>
8. Philibert I. Sleep loss and performance in residents and nonphysicians: a meta-analytic examination. *Sleep*. 2005 Nov;28(11):1392–402. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.11.1392>
9. Pagnin D, de Queiroz V. Influence of burnout and sleep difficulties on the quality of life among medical students. *SpringerPlus*. 2015;4:676. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1477-6>

10. Johnson KM, Simon N, Wicks M, Barr K, O'Connor K, Schaad D. Amount of Sleep, Daytime Sleepiness, Hazardous Driving, and Quality of Life of Second Year Medical Students. *Academic Psychiatry*. 2017; <https://doi.org/10.1007/s40596-017-0668-6>
11. Palhares V de C, Corrente JE, Matsubara BB. Association between sleep quality and quality of life in nursing professionals working rotating shifts. *Revista de Saude Publica*. 2014;48(4):594–601. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2014048004939>
12. The World Health Organization Quality of Life Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychological Medicine*. 1998;28(3):551–8. <https://doi.org/10.1017/S0033291798006667>
13. Stelmach-Mardas M, Mardas M, Iqbal K, Tower RJ, Boeing H, Piorunek T. Quality of life, depression and dietary intake in Obstructive Sleep Apnea patients. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2016;14(1):111. <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0516-5>
14. Chasens ER, Sereika SM, Burke LE, Strollo PJ, Korytkowski M. Sleep, health-related quality of life, and functional outcomes in adults with diabetes. *Applied Nursing Research*. 2014;27(4):237–41. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2014.02.006>
15. Lee SA, Han SH, No YJ, Jo KD, Kwon JH, Kim JY, et al. Sleep hygiene and its association with mood and quality of life in people with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2015; 52:225–9. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.09.011>
16. Alvarez Muñoz A, Muñoz Argudo E. Calidad del sueño y rendimiento académico en estudiantes de medicina de la universidad de Cuenca, Marzo-Agosto 2015. 2016;1–57. <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/25328>
17. Sage AH. Associations between Sleep Duration, Sleep Quality, and Cognitive Test Performance among Older Adults from Six Middle Income Countries: Results from the Study on Global. 2014;10(6). <https://doi.org/10.5664/jcsm.3782>
18. University of Arizona. Sleep Quality Assessment (PSQI). *Sleep Quality Assessment*. 2016;7.
19. Singh R, Shriyan R, Sharma R, Das S. Pilot study to assess the quality of life, sleepiness and mood disorders among first year undergraduate students of medical, engineering and arts. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10(5): JC01–5. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/19140.7878>
20. Andrade I, Yerovi C. Prevalencia de los trastornos de calidad del sueño y factores de riesgo asociados en estudiantes universitarios de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. 2011; <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/4766>
21. Meiavia A, Marques D, Gomes AA. Quality of sleep and quality of life in higher education students. *Sleep Medicine*. 2013;14: e140. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.317>
22. Tempski P, Bellodi PL, Paro HBMS, Enns SC, Martins MA, Schraiber LB. What do medical students think about their quality of life? A qualitative study. *BMC medical education*. 2012;12(1):106. <https://doi.org/10.1186/1472-6920-12-106>



# Empatía: Medidas Cognitivas y Psicofisiológicas en Población Infantil

## *Empathy: Cognitive And Psychophysiological Measures In The Child Population*

Duván Fernando Gómez-Morales,<sup>2</sup> Jasmin Bonilla-Santos,<sup>1</sup> Daniela Gutiérrez-Sterling,<sup>2</sup> Alfredis González-Hernández,<sup>2</sup> Gisella Bonilla-Santos<sup>2</sup>

### Resumen

La empatía ha consolidado una importante trayectoria investigativa desde el siglo pasado en las neurociencias cognitivas. Desde su definición como concepto, la construcción de instrumentos de evaluación para diferentes grupos de edad y la búsqueda de dominios y vertientes que aborden este componente no ha cesado. Esta revisión se dirige a recopilar los hallazgos representativos en la historia de la conceptualización del término y el desarrollo de la medición en empatía en las poblaciones, haciendo especial énfasis en los trabajos realizados con población infantil con herramientas de autoinforme y medidas psicofisiológicas. La revisión arrojó que existe un horizonte investigativo prometedor de la mano de técnicas psicofisiológicas como el EEG para la evaluación del constructo. Se discute la necesidad de profundizar en la búsqueda de patrones en la ontogenia de la empatía en la niñez, así como en el diseño de nuevas formas de medición a través de autoinforme para la práctica investigativa en países de habla hispana que involucre las dinámicas sociales y demográficas de estas poblaciones.

**Palabras clave:** empatía, cognición, neuropsicología

### Abstract

Empathy has an important research trajectory since the last century in cognitive neurosciences. From the definition as a concept, the construction of evaluation instruments for different ages and the search for domains and aspects that address this component are still in force. This review aims to collect representative findings in the history of the conceptualization of the term and the development of measurement in empathy in populations, with special emphasis on the work carried out with the child population with self-report tools and psychophysiological measures. The review showed that there is a promising research horizon with psychophysiological techniques such as the EEG for the evaluation of the construct. The need to deepen the search for patterns in the ontogeny of empathy in childhood is discussed, as well as the design of new forms of measurement through self-report for research practice in Spanish-speaking countries that involve social dynamics and demographics of these populations.

**Keywords:** empathy, cognition, neuropsychology

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

### Introducción

El estudio de la empatía durante los últimos años ha consolidado nuevas perspectivas investigativas en el área de las neurociencias cognitivas. El primer antecedente del concepto de empatía se origina a finales del siglo XIX en Alemania, cuando el historiador del arte Robert Vischer en el año 1973 utiliza la palabra alemana *Einfühlung* para discutir sobre la psicología de la estética y la percepción de la forma.<sup>1</sup> Posteriormente, en el año 1909, Titchener traduce para la psicología experimental estadounidense la palabra al inglés “empathy,” y es a partir de esta fecha que diversos autores como Lipps, Diamon, Mehrabian, Kholer, Hoffman, entre otros empiezan a desarrollar estudios para explicar conceptualmente este proceso; así como

realizar investigaciones con el objetivo de encontrar la relación con la conducta prosocial,<sup>2-5</sup> a explorar las características empáticas del personal médico con los pacientes<sup>6-8</sup> y a estudiar la empatía en pacientes que tienen rasgos psicopáticos.<sup>9,10</sup> Como resultado de estos antecedentes, el uso del término en las áreas de las neurociencias y en la psicología ha consolidado una trayectoria importante generando variedad en los conceptos y una discusión que se mantiene vigente.<sup>11-13</sup> Por ello, el objetivo del presente artículo es proporcionar un análisis de la diversificación en el concepto y medición de la empatía, específicamente en población infantil, y presentar las medidas de evaluación de empatía con los métodos psicofisiológicos.

<sup>1</sup>Universidad Cooperativa de Colombia, Campus Neiva, Departamento de Psicología-Huila, Colombia.

<sup>2</sup>Universidad Surcolombiana, Facultad de Ciencias Humanas y Sociales. Neiva-Huila, Colombia.

Correspondencia:

Jasmin Bonilla-Santos, Universidad Cooperativa de Colombia, Calle 11 No. 1g-31Neiva-Huila, Colombia. Teléfono: 057- 8725900. E-mail: jasmin.bonillas@campusucc.edu.co

Los métodos utilizados para evaluar la empatía están determinados por una base conceptual consolidada, iniciando con investigaciones principalmente enfocadas a la población adulta. Aunque en la literatura se registran antecedentes a finales del siglo XIX, es a partir del año 1948 que Rosalind Dymond propuso una descripción conceptual de la empatía, entendida como la capacidad de tomar el rol del otro en las relaciones interpersonales.<sup>14</sup> Más adelante en 1949, la autora añadió que la empatía era la transposición imaginativa de uno mismo en el pensamiento, sentimiento y actuación del otro; la anterior definición tuvo una tendencia a ser similar con los términos de conciencia social, simpatía o percepción del otro.

Las conclusiones procedentes de aquella época conllevaron a que Hogan considerara que el término hasta el momento era impreciso, debido a que existía una brecha entre la teoría y la medición, además que la empatía aludía al proceso de construcción propia del estado mental de otra persona.<sup>15</sup> Con el objetivo de hallar una definición actualizada y precisa para la época, solicitó a cuatro psicólogos investigadores y a tres estudiantes de psicología de la Universidad de California que seleccionaran los ítems del California Q-Sort Test de Block,<sup>16</sup> relacionados con una persona altamente empática. Como resultado, Hogan conceptualizó que una persona empática se caracterizaría por ser socialmente perceptiva de un amplio repertorio de claves interpersonales, sería consciente de la impresión que causa a los demás, poseería habilidades en técnicas sociales de juego imaginativo, fingimiento y humor, sería consciente de los motivos y el comportamiento propio, y evaluaría la motivación de otros en situaciones de interpretación.

Para el año 1969, surgen los aportes teóricos de Stotland que consideró que pese a que la empatía se podía comprender desde lo cognitivo, la forma en que el sujeto percibe y piensa en el otro está mediada por la relación social.<sup>17</sup> Considerando lo anterior, Mehrabian y Epstein en 1972 le otorgan a la empatía una definición que se relaciona con el componente emocional como una respuesta emocional vicaria a las experiencias emocionales percibidas de los demás.<sup>18</sup> Además de la propuesta conceptual innovadora, los autores hallaron que cuando se experimenta un alto nivel de empatía emocional se reduce la probabilidad de tener un comportamiento agresivo, y que percibir de forma inmediata las señales de dolor de la víctima, aumenta la posibilidad de que un sujeto participe en el comportamiento de ayuda.

Posteriormente, Mark Davis en los años 80 desarrolló una medida de empatía multidimensional con el objetivo de incluir el componente cognitivo y emocional a través de cuatro aspectos o escalas.<sup>19</sup> El componente cognitivo se conceptualizó con la escala de toma de perspectiva que permite medir la tendencia de adoptar espontáneamente el punto de vista psicológico de los demás, incorporado con

la escala de fantasía, que mide la tendencia a transponerse imaginativamente en los sentimientos y acciones de personajes ficticios. Para el componente emocional, diseñó las escalas de preocupación empática o preocupación por los demás y la escala de angustia emocional, elaboradas para medir los sentimientos orientados a la ansiedad personal y malestar en situaciones interpersonales.

Continuando en el enfoque multidimensional, en el año 2004 Baron-Cohen y Wheelwright<sup>20</sup> argumentaron que no era posible hablar de empatía desde un solo enfoque dado que estos coexisten, de manera que la empatía se entiende como la capacidad de atribuir estados mentales a otra persona/animal que a su vez conlleva a que exista una respuesta afectiva apropiada en el observador al estado mental de otro individuo.

Por otro lado, Decety y Jackson<sup>21</sup> proponen un modelo de explicación donde la empatía está compuesta por tres componentes funcionales que interactúan dinámicamente para producir la experiencia empática en humanos. El primer componente es el intercambio afectivo entre el yo y el otro, basado en el acoplamiento percepción-acción que conduce a representaciones compartidas; el segundo componente es la conciencia del otro, y, por último, la capacidad de flexibilidad mental para adoptar la perspectiva subjetiva del otro que complementa los procesos regulatorios. Estos tres procesos están entrelazados entre sí para producir la experiencia subjetiva de la empatía.

De esta manera la discusión de los investigadores se dirigió en establecer si la empatía era cognitiva, afectiva o multidimensional. Sumado a lo anterior, se construyó, se validó y se aplicó pruebas para la evaluación de este constructo enfocadas en el componente cognitivo con aportes de autores como Dymond, Ker & Speroff, y Hogan;<sup>14,15,22</sup> en el componente afectivo Mehrabian & Epstein, Bryant, Caruso & Mayer, Joliffe y Farrington;<sup>18,23-25</sup> finalmente con un enfoque multidimensional Davis, y Baron-Cohen & Wheelwright.<sup>19,20</sup>

### **Métodos de evaluación de autoinforme de empatía en población infantil**

En la literatura, el Índice de Reactividad Interpersonal (IRI) de Davis<sup>26</sup> es el instrumento de autoinforme más utilizado y traducido por diversos autores para medir la empatía en población adulta.<sup>27-34</sup> Aunque la creación de los ítems en su versión original en inglés se realizó para población adulta, la prueba es utilizada para múltiples investigaciones en población infantil.<sup>35-41</sup> La prueba original específicamente evaluó 475 estudiantes universitarios de psicología de Estados Unidos y contiene 28 ítems que se distribuyen en cuatro dimensiones que abarcan el dominio cognitivo y afectivo de la empatía. El test es ampliamente utilizado por sus propiedades psicométricas, toda vez que reporta una confiabilidad interna que varía entre 0,71 a 0,77 y la confiabilidad mediante test-re test de 0,62 a 0,71.

Además esta prueba ha sido adaptada para población adulta hispanohablante en una muestra de 692 personas y en una muestra de estudiantes universitarios conformada por 2512 individuos en España,<sup>42</sup> a partir de estos estudios de validación en idioma español se han realizado análisis de validación en otras poblaciones, como la población infantil representada en una muestra de 1.285 niños de 9 a 12 años en Argentina;<sup>43</sup> Este estudio concluyó que la versión argentina tuvo que incluir diferencias a la versión original y a la validación hispanohablante que probablemente se debían a las formas culturales de interpretación de los ítems. Pese a que existe una versión en castellano y dirigida a población infantil, no todos los reportes utilizan la versión argentina del IRI.

A su vez Mehrabian y Epstein proponen el Cuestionario de Medida de Tendencia Empática (QMME)<sup>18</sup> y exploraron la validez de la medida en experimentos que involucraban agresión y comportamientos de ayuda. Esta escala obtuvo un coeficiente de correlación Split-half de 0.84 en una población de 202 estudiantes de una clase de psicología de la Universidad de California. Con este test se realizaron estudios posteriores en población de estudiantes de secundaria con el objetivo de evaluar el comportamiento de ayuda y la conducta moral,<sup>44</sup> así como evaluar la relación entre empatía y el desarrollo moral en adolescentes.<sup>45</sup> Conjuntamente, esta escala ha sido utilizada en la evaluación de déficits en la empatía en niños con distintas condiciones relacionadas con la violencia.<sup>46</sup>

También existen instrumentos que han diseñado sus ítems orientados a población infantil y adolescente. En el año 1982 Brenda Bryant basada en los planteamientos teóricos y metodológicos de Mehrabian y Epstein propone una escala de empatía de auto reporte denominado Índice de Empatía para Niños y Adolescentes (IECA) con un método útil para evaluar niños y adolescentes. La primera muestra de la prueba se trabajó con 258 participantes que cursaban primer, cuarto y séptimo grado; la segunda muestra fue de 72 integrantes de primer grado y 94 de séptimo grado de escuelas del área urbana de una ciudad de Estados Unidos. Bryant tomó 17 ítems de los 33 de la prueba de Mehrabian, y los redactó para ser apropiados para el uso con niños. Por ejemplo, el ítem "a menudo encuentro molestas las demostraciones públicas de afecto" se cambió por "las personas que se besan y abrazan en público son tontas." Así mismo el ítem "me entristece ver un extraño solitario en un grupo" se modificó por "me entristece ver a una niña (niño) que no puede encontrar a nadie con quien jugar." La prueba de 22 ítems de lápiz y papel fue aplicada de manera individual para los niños de primer grado, y de forma grupal para los adolescentes de cuarto y séptimo grado. Los coeficientes de estabilidad mediante test-retest, indicaron un grado adecuado para los estudiantes de primero de 0,74, cuarto grado 0,81 y de séptimo grado de 0,83. Según los valores anteriores la prueba cumple con

los requisitos mínimos de validez de constructo y ha proporcionado la posibilidad de comprender los antecedentes y condiciones del desarrollo de la empatía desde el componente emocional, aunque se aparta componente cognitivo de la empatía. El IECA ha sido ampliamente utilizado en investigaciones con población infantil y adolescentes en trastornos de conducta,<sup>47</sup> inteligencia emocional,<sup>48</sup> y comportamiento prosocial.<sup>49</sup>

Continuando por esta línea de empatía emocional y de trabajo con adolescentes, en el año 1998, Caruso y Mayer crearon una escala que permitiera medir varios componentes de la empatía emocional basada en los postulados teóricos de Mehrabian y Epstein, sin adaptar los ítems del QMME, como si lo realizó Bryant para el IECA. Los autores estaban interesados en utilizar la escala para un programa de investigación sobre inteligencia emocional por lo que su objetivo no era fundamentar el test en el enfoque multidimensional. Se centraron en 6 escalas que hacen parte de la empatía emocional: la escala de sufrimiento, contagio emocional, respuesta al llanto, compartir positivo, sentir por los demás y atención emocional. El puntaje confiabilidad de consistencia mediante Alfa de Cronbach de los 33 ítems fue de 0.88 en una muestra de 290 adolescentes con edades comprendidas entre los 11 a 17 años. Los investigadores sugieren utilizar la escala si la finalidad es evaluar el componente emocional de la empatía, de lo contrario recomiendan utilizar una escala de empatía general.

Contrario a lo anterior, en Inglaterra el año 2006 Jolliffe y Farrington proponen una escala para adolescentes que cuente con un enfoque multidimensional, que denominaron Escala de Empatía Básica (BES) inicialmente con 40 ítems aplicada en 363 adolescentes de 15 años. A través de un análisis factorial exploratorio de componentes principales y análisis de rotación varimax reducen la escala a 20 ítems, que un año después se administra de nuevo a 357 adolescentes. La propuesta conceptual del test utiliza la definición de empatía de Cohen y Strayer "como la comprensión y el intercambio en el estado o contexto emocional de otra persona" (p. 523) abarcando la congruencia afectiva y la comprensión de emociones. La prueba también realizó un análisis de validez divergente, que halló una validez en la dirección y magnitud esperada evidenciado en las relaciones observadas con otras pruebas existentes, como la prueba de simpatía, toma de perspectiva, alexitimia, amabilidad, conciencia, apertura, supervisión parental y estado socioeconómico y una validez divergente como lo demuestra la no relación con la respuesta socialmente deseable.

Luego, para investigar la empatía en niños en edad preescolar se creó el Test de Southampton de Empatía para Preescolares (por sus siglas en inglés, STEP). La prueba fue aplicada a 39 niños entre 40 y 53 meses de edad. Como metodología la prueba utilizó 8 viñetas de videos que incluían 4 emociones como enojo, felicidad,

temor y tristeza que muestra niños en escenarios emocionales. Este método se orientó en evaluar la capacidad del niño para comprender y compartir la experiencia emocional del protagonista de la historia a través de la expresión facial, las situaciones, las señales verbales y el deseo del protagonista. La prueba STEP tuvo una validez concurrente moderada con una escala de empatía calificada por los padres, se realizó análisis de validez de constructo a través de una escala de comportamiento prosocial calificada por los maestros de los participantes y tuvo una buena fiabilidad interna.<sup>50</sup> La Tabla 1 detalla los principales instrumentos de evaluación.

### Medidas psicofisiológicas de evaluación de empatía en población infantil

Los investigadores han explorado las bases fisiológicas de los procesos empáticos que se llevan a cabo en el cerebro utilizando diversas técnicas. Mediante imagen funcional, regiones cerebrales como la ínsula bilateral anterior, el giro anterior del cíngulo, el tronco encefálico, parte del tálamo y el cerebelo<sup>51-59</sup> han sido vinculadas a los criterios de respuesta de la empatía (Figura 1). Adicionalmente, los mecanismos neuronales de la acción de empatizar asociado a la imitación ligada al sistema de neuronas espejo (MNS en sus siglas en inglés),<sup>60</sup> se han ubicado en el giro

**Tabla 1.** Instrumentos de evaluación en empatía

	Nombre del instrumento:	País:	Definición de empatía:	Dominio:	Población:
1	Rating test of insight and empathy Dymond (1949)	Estados Unidos	"Transposición imaginativa de uno mismo en el pensamiento, sentimiento y actuación del otro".	Afectivo	Adultos
2	Empathy Test Kerr y Speroff (1954)	Estados Unidos	"Capacidad de ponerse en la posición de la otra persona, establecer una buena relación y anticipar sus reacciones, sentimientos y comportamientos".	Cognitivo	Estudiantes universitarios
3	Empathy Scale Hogan (1969)	Estados Unidos	"La aprehensión intelectual o imaginativa de la condición o estado mental de otra persona sin experimentar realmente los sentimientos de esa persona".	Afectivo	Adultos y estudiantes de secundaria
4	Measure of Emotional Empathy Mehrabian y Epstein (1972)	Estados Unidos	"Respuesta emocional vicaria a las experiencias emocionales percibidas de los demás".	Afectivo	Estudiantes Universitarios
5	Interpersonal Reactivity Index Davis (1980)	Estados Unidos	"Se refiere a las reacciones de un individuo al observar experiencias de otro"	Cognitivo-Afectivo	Adultos
6	An Index of Empathy for Children and Adolescents Bryants (1982)	Estados Unidos	"Respuesta emocional vicaria a las experiencias emocionales percibidas de los demás".	Afectivo	Niños y adolescentes
7	Measure of Emotional Empathy for Adolescent and Adults Caruso y Mayer (1998)	Estados Unidos	"Empatía como respuesta emocional".	Cognitivo-Afectivo	Adolescentes y adultos
8	Escala de Empatía e Identificación con los personajes Igartua y Páez (1998)	España	"Empatía afectiva, capacidad de volverse el/la protagonista, desear ser como los/as protagonistas y tener percepción de similaridad".	Cognitivo-Afectivo	Estudiantes de psicología
9	Empathy Quotient Baron-Cohen y Wheelwright (2004)	Inglaterra	"La empatía es el impulso o la capacidad de atribuir estados mentales a otra persona / animal, y conlleva una respuesta afectiva apropiada en el observador al estado mental de la otra persona".	Cognitivo-Afectivo	Adultos
10	Basic Empathy Scale Jolliffe y Farrington (2006)	Inglaterra	"Mantener un enfoque en las emociones básicas, la experiencia de la empatía cognitiva y afectiva podría ser superior a la de las emociones no específicas, como estar nervioso, ansioso o molesto, comúnmente utilizado en otras escalas".	Cognitivo-Afectivo	Adolescente
11	Test of Empathy Scale for Preschoolers Howe, Pit-ten, Brown y Hadwin (2008)	Inglaterra	"La empatía representa una respuesta cognitiva y afectiva al estado emocional percibido de otro, por el cual se propone que un individuo experimente una reacción emocional similar a otra persona o a la situación de esa persona" (Hoffman, 2000; Preston & de Waal, 2002).	Cognitivo-Afectivo	Preescolares

FUENTE: Elaboración propia.

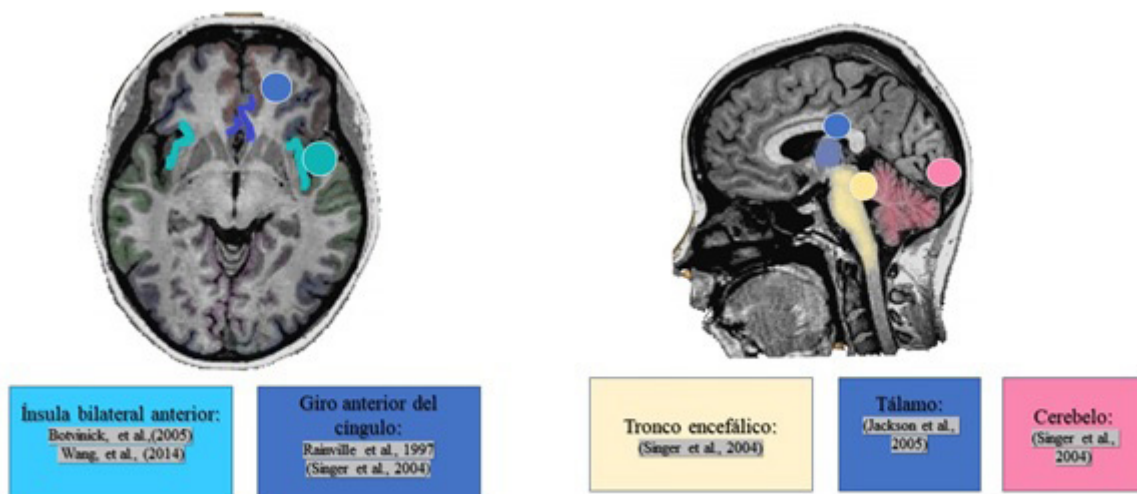
frontal inferior, la corteza parietal inferior, amígdala, corteza frontal inferior y corteza temporal superior (Figura2).<sup>61-63</sup>

No obstante, por su resolución temporal (milisegundos), el electroencefalograma (EEG) es la técnica utilizada con mayor frecuencia para evaluar el funcionamiento eléctrico cerebral<sup>64</sup> y su análisis se realiza en los componentes de los potenciales relacionados con eventos (PRE). Gracias a esta técnica, la revisión de la supresión de ondas alfa ha resultado útil en la evaluación de la toma de perspectiva.<sup>65</sup> Por ejemplo, estudios de Perry, Ben-Ami, Lamm, Hoenen, Lubke y Pausse; & Decety; Héroux, Gray, Joubert, Be Konick, Blanchaette, Beaulieu y De Beaumont; Pevlev-Avron, Goldstein, Yellinek, Weisman-Fogel y Shamay-Toory; y Nishimura, Ikeda y Higuchi<sup>66-68</sup> han logrado determinar que la supresión de la actividad

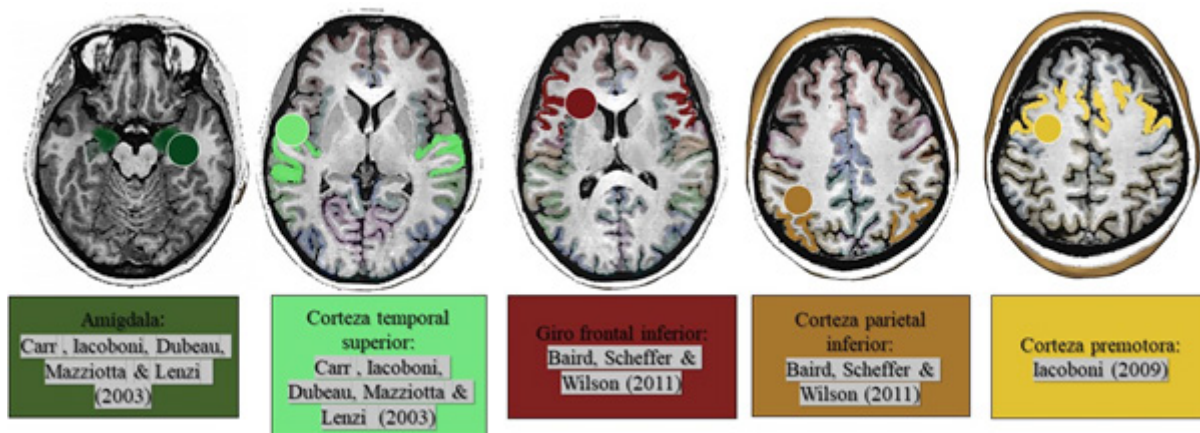
mu dentro del EEG es un indicador de empatía cognitiva y puede generarse en respuesta a representaciones visuales de otros con dolor e injusticia social.<sup>69-71</sup> Estas ondas mu (8-12 hz) son un subtipo de ondas alfa que se registran en las áreas motoras del cerebro. Otros estudios que han examinado los rasgos de insensibilidad en la primera infancia, han realizado el análisis del componente de negatividad de ajuste (MMN) el cual es un componente PRE utilizado como índice del grado en que se perciben y procesan las diferencias en la valencia emocional.<sup>72</sup>

De igual modo, la actividad mu ha sido registrada en bebés bajo la hipótesis del desarrollo del funcionamiento del sistema de neuronas espejo vinculadas a esta actividad neuronal y procesos como la comprensión de la acción y la empatía.

**Figura 1.** Regiones asociadas a la respuesta empática



**Figura 2.** Regiones ligadas al sistema de neuronas espejo observados desde un corte transversal



Ejemplo de ello es el trabajo de Nystrom<sup>73</sup> empleando EEG de alta densidad en 19 lactantes y 15 adultos usando estímulos de video con el agarre en la condición de objetivo dirigido, diseñados para la evitación del reconocimiento facial de emociones en un sujeto que se ubicaba en diferentes distancias de un objeto predeterminado. Oberman y colaboradores,<sup>74</sup> por su parte, realizaron mediciones de la actividad mu y las disfunciones de las neuronas espejo con EEG en una muestra de niños con trastorno del espectro autista utilizando videos de manos y pelotas en movimiento para la imitación de la acción. Ambos procedimientos coinciden en la metodología empleada para el registro de EEG, y los resultados permitieron establecer que existe activación neuronal del mecanismo de neuronas espejo en el caso de los lactantes en la descronización en respuesta al movimiento visual y que el curso temporal de PRE es una herramienta que contribuye a trazar la maduración del sistema de neuronas espejo en los seres humanos desde edad temprana. Por otro lado, la falta de supresión de la onda mu en niños con trastorno del espectro autista sugiere posibles disfunciones en el sistema de neuronas espejo, que implica habilidades como la imitación y la empatía.

Además, las oscilaciones del ritmo mu han sido estudiadas en el procesamiento empático en respuesta a la victimización social, específicamente los prejuicios relacionados con la raza en escenarios de injusticias sociales hacia niños blancos y negros en Estados Unidos. Los resultados muestran que las injusticias sociales como ser objeto de burlas evocan la supresión mu en niños en un rango de edad 5,34 a 8,56 años. Curiosamente no hubo diferencias en la supresión de mu en respuesta a la victimización social en función del grupo racial de la víctima.<sup>69</sup> Por otro lado, un estudio midió el nivel de moral y mostró que los niños con un índice de evaluación moral más alto demostraron una amplitud de ritmo alfa en general más alta, así como un patrón específico de amplitud de ritmo theta. Los índices de evaluación moral se correlacionaron con la asimetría alfa en los electrodos F7 y F8 correspondientes prefrontal dorsolateral, lo que indica una mayor activación en las regiones prefrontales del hemisferio izquierdo en niños con una comprensión más desarrollada de la conducta moral.<sup>75</sup>

Avanzando en esta línea, la investigación en bebés lactantes también ha evaluado los correlatos neuronales entre la activación cerebral asimétrica frontal-temporal y el comportamiento prosocial y de consuelo mediante EEG.<sup>76</sup> Las correlaciones plantean una relación entre la activación frontal y las reacciones empáticas de los bebés, al igual que una activación temporal vinculada al comportamiento de ayuda. En contraste con los estudios citados anteriormente, la activación temporal observada no se liga a la desincronización de mu, los reflejos de las acciones del sistema motor o a la habilidad de las personas para com-

prender las acciones de su alrededor, teniendo en cuenta que este tipo de activación se centra en áreas centrales sensoriomotoras del cerebro. Por consiguiente, se resalta la necesidad de comprender la correlación negativa entre la empatía cognitiva y el comportamiento de ayuda, que en otras palabras indica que el comportamiento de ayuda se refleja la orientación a la tarea, mientras que la comprensión de la angustia está relacionada con la orientación social enlazada al análisis del problema del otro.

La técnica de EEG en toma de perspectiva, preocupación empática y comportamiento prosocial en niños preescolares ha demostrado que los análisis de ventanas de N2 producen efectos significativos en los estímulos dolorosos con más amplitudes negativas que neutrales.<sup>77</sup> Además, los potenciales positivos tempranos y tardíos (LPP) que se han asociado positivamente a comportamiento prosocial de generosidad, evidenciaron efectos del dolor en la LPP temprana, donde las imágenes dolorosas fueron más negativas que neutrales. Los LPP tardíos, en cambio, presentaron interacción de dolor por lateralidad, pero no fueron suficientemente significativos en las pruebas de post-hoc.

La importancia de abordar los estudios de la empatía y sus correlatos con los PRE parte de los aspectos de la primera infancia que se consideran críticos para el desarrollo biológico, psicológico y social del individuo; además de los factores ambientales y familiares que poseen un rol determinantes en la formación y el funcionamiento de estructuras cerebrales. Por lo tanto, la ocurrencia de eventos estresantes y continuos podrían generar en el niño serias dificultades en su desarrollo biopsicosocial.<sup>78</sup>

## Conclusión

La literatura revisada da cuenta de los avances en la medición y conceptualización de la empatía desde su origen hasta la fecha. La creación de instrumentos de forma simultánea con la delimitación del término ha acortado brechas teóricas y metodológicas para ofrecer claridad en el abordaje de este constructo. Los avances en los procesos de desarrollo teórico de la empatía, aunque graduales, han proporcionado un horizonte prometedor para seguir indagando aspectos concernientes a componentes propios de la interacción social en distintos grupos etarios.

Aunque el progreso investigativo de la empatía es notorio, se encontraron pros y contras referentes a las metodologías manejadas en la delimitación de este componente en la población infantil. Conforme a los instrumentos dirigidos a los grupos etarios, es visible la insuficiencia de medidas de empatía para población infantil. Si bien la búsqueda arrojó que se registran dos pruebas elaboradas originalmente para niños en edad preescolar y escolar, este resultado involucra afectaciones en la práctica investigativa y clínica al limitar la evaluación de otros dominios relevantes en el transcurso del neurodesarrollo

de la empatía en la infancia. A pesar de ello, esta situación propone una oportunidad para el avance de nuevos métodos y medidas de las propiedades de la empatía, particularmente en países de habla hispana que comprenden condiciones culturales y sociales que adquieren notable importancia en la cognición para su respectivo estudio.

En la misma línea, se encontró que las pruebas existentes en la recolección de información de la empatía en niños no disponen de contenidos que permitan monitorear el desarrollo de la empatía en el curso de la infancia. La fuerza de la evidencia apunta a que las medidas psicofisiológicas como el EEG tienen la capacidad y la eficacia para este vacío en el conocimiento. Construir herramientas para la vigilancia del progreso de las dimensiones de la empatía junto a instrumentos de recogida de información en la niñez integran un reto especial para el área de la neuropsicología y la evaluación neuropsicológica a nivel ecológico con el objetivo de precisar resultados psicométricos y neurofuncionales según las características individuales del sujeto. Adicionalmente, incorporar instrumentos de medición cognitiva de la empatía a la evaluación psicofisiológica implica evitar desaciertos en la identificación de alteraciones en dicho componente.

Finalmente, este artículo sugiere que el trabajo futuro en población infantil se decante en variables que envuelvan procesos conectados a factores sociales y demográficos como la vulnerabilidad y la inequidad, con el propósito de aportar a nuevos conocimientos que permitan comprender los cambios y dinámicos de la sociedad, debido a que probablemente estos aspectos moldeen las dinámicas de la interacción social y el desenvolvimiento del individuo en la sociedad.

### Referencias

1. Wispé L. History of the concept of empathy. In: Eisenberg N, Strayer J, editors. *Empathy and its development*. Cambridge University Press; 1987. p. 17–36. DOI: <https://doi.org/10.1192/S0007125000224951>
2. Decety J, Bartal IBA, Uzefovsky F, Knafo-Noam A. Empathy as a driver of prosocial behaviour: Highly conserved neurobehavioural mechanisms across species. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2016;371(1686). <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0077>
3. Nook EC, Ong DC, Morelli SA, Mitchell JP, Zaki J. Prosocial Conformity: Prosocial Norms Generalize Across Behavior and Empathy. *Personal Soc Psychol Bull*. 2016;42(8):1045–62. <https://doi.org/10.1177/01461672166649932>.
4. Flournoy JC, Pfeifer JH, Moore WE, Tackman AM, Masten CL, Mazziotta JC, et al. Neural Reactivity to Emotional Faces May Mediate the Relationship Between Childhood Empathy and Adolescent Prosocial Behavior. *Child Dev*. 2016;87(6):1691–702. <https://doi.org/10.1111/cdev.12630>.
5. Van der Graaff J, Carlo G, Crocetti E, Koot HM, Branje S. Prosocial Behavior in Adolescence: Gender Differences in Development and Links with Empathy. *J Youth Adolesc* [Internet]. 2018;47(5):1086–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10964-017-0786-1>
6. Cosper P, Kaplow R, Moss J. The Impact of Patient and Family Advisors on Critical Care Nurses' Empathy. *J Nurs Adm*. 2018;48(12):622–8. doi: 10.1097/NNA.0000000000000692.
7. Shao YN, Sun HM, Huang JW, Li ML, Huang RR, Li N. Simulation-Based Empathy Training Improves the Communication Skills of Neonatal Nurses. *Clin Simul Nurs*. 2018;22:32–42. <https://doi.org/10.1016/j.ecns.2018.07.003>.
8. Giménez-Espert M del C, Prado-Gascó VJ. The role of empathy and emotional intelligence in nurses' communication attitudes using regression models and fuzzy-set qualitative comparative analysis models. *J Clin Nurs*. 2018;27(13–14):2661–72. <https://doi.org/10.1111/jocn.14325>.
9. Denardo Roney JL, Falkenbach DM, Aveson O. Psychopathy and Victim Selection: Does Non-verbal Decoding or Empathy Impact Vulnerability Ratings? *J Interpers Violence*. 2018;1–22. <https://doi.org/10.1177/0886260517742914>.
10. Preston OC, Anestis JC. Psychopathic traits and politics: Examining affiliation, support of political issues, and the role of empathy. *Pers Individ Dif* [Internet]. 2018;131(April):142–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.paid.2018.04.034>
11. Preston SD, De Waal FBM. Empathy : Its ultimate and proximate bases Stephanie D . Preston & Frans B . M . de Waal Short abstract : Long abstract : Keywords : Table of Contents. *Behav brain Sci*. 2002;25(1):1–20. <https://doi.org/10.1017/S0140525X02000018>.
12. Batson CD. What's wrong with morality? *Emot Rev*. 2011;3(3):230–6. <https://doi.org/10.1177/1754073911402380>
13. López MB, Arán V, Richaud M. Empatía: desde la percepción automática hasta los procesos controlados. *Av en Psicol Latinoam*. 2005;32(1):37–51. Doi: <dx.doi.org/10.12804/apl32.1.2014.03>.
14. Dymond BYRF. A scale for the measurement of empathic ability. 1948;127–33. <https://doi.org/10.1037/h0061728>.
15. Hogan R. Development of an empathy scale. *J Consulting Clin Psychol*. 1969;33(3):307–16. <https://doi.org/10.1037/h0027580>.
16. Block J. The Q-Sort Method in Personality Assessment and Psychiatric Research. 1961. <https://doi.org/10.1037/13141-000>.
17. Stotland E. Exploratory Investigations of Empathy. *Adv Exp Soc Psychol*. 1969;4(C):271–314. [https://doi.org/10.1016/S0065-2601\(08\)60080-5](https://doi.org/10.1016/S0065-2601(08)60080-5).

18. Mehrabian A, Epstein N, Angles L. A measure of emotional empathy. 1969; <https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.1972.tb00078.x>
19. Davis MH. A multidimensional approach to individual differences in empathy. 1980;
20. Baron-cohen S, Wheelwright S. The Empathy Quotient: An Investigation of Adults with Asperger Syndrome or High Functioning Autism, and Normal Sex Differences. 2004;34(2). <https://doi.org/10.1023/B:JADD.0000022607.19833.00>.
21. Decety J, Jackson PL. The functional architecture of human empathy. *Behav Cogn Neurosci Rev.* 2004;3(2):71–100. <https://doi.org/10.1177/1534582304267187>.
22. Kerr WA, Speroff BJ. Validation and evaluation of the empathy test. *J Gen Psychol.* 1954;50(2):269–76. <https://doi.org/10.1080/00221309.1954.9710125>.
23. Bryant BK, Bryant BK. An Index of Empathy for Children and Adolescents. 2014;53(2):413–25. DOI: 10.2307/1128984.
24. Caruso DR, Mayer JD, Caruso DR, Mayer JD. A Measure of Emotional Empathy for Adolescents and Adults. 1998; ID: 149596869
25. Jolliffe D, Farrington DP. Development and validation of the Basic Empathy Scale. *J Adolesc.* 2006;29:589–611. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2005.08.010>.
26. Davis MH. Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. *J Pers Soc Psychol.* 1983;44(1):113–26. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.44.1.113>.
27. Etain B, Godin O, Boudebessé C, Aubin V, Azorin JM, Bellivier F, et al. Sleep quality and emotional reactivity cluster in bipolar disorders and impact on functioning. *Eur Psychiatry.* 2017;45:190–7. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.06.013>.
28. Nieri LP. Relación entre la sensibilidad paterna y los estilos de apego, la personalidad y la capacidad empática, según variables sociodemográficas. *Psicol Desde El Caribe.* 2017;34(1):1–15. <http://dx.doi.org/10.14482/psdc.33.2.7290>
29. Lucas-Thompson RG, Holman EA. Environmental stress, oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphism, and mental health following collective stress. *Horm Behav.* 2013;63(4):615–24. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.02.015>.
30. Economou M, Peppou LE, Kontoangelos K, Palli A, Tsaliagkou I, Legaki EM, et al. Mental Health Professionals' Attitudes to Severe Mental Illness and Its Correlates in Psychiatric Hospitals of Attica: The Role of Workers' Empathy. *Community Ment Health J.* 2020;56(4):614–25. <https://doi.org/10.1007/s10597-019-00521-6>.
31. Wang W, Zhou Y, Wang J, Xu H, Wei S, Wang D, et al. Prevalence, clinical correlates of suicide attempt and its relationship with empathy in patients with schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2020;99:109863. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109863>.
32. Jensen K, Gollub RL, Kong J, Lamm C, Kaptchuk TJ, Petrovic P. Reward and empathy in the treating clinician: the neural correlates of successful doctor–patient interactions. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0712-2>.
33. Fung SC, Zhou S. An Investigation of Pre-Service Teachers' Attitudes Toward Animals and Empathy Toward Humans: Implications for Humane Education Development. *Anthrozoos.* 2020;33(3):415–26. <https://doi.org/10.1080/08927936.2020.1746531>.
34. Morganti F, Rezzonico R, Chieh Cheng S, Price CJ. Italian Version of the Scale of Body Connection: Validation and Correlations with the Interpersonal Reactivity Index. *Complement Ther Med.* 2020;51(March). <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102400>.
35. Ramos-Díaz E, Jiménez-Jiménez V, Rodríguez-Fernández A, Fernández-Zabala A, Axpe I. Emotional intelligence training in a case of an adolescent victim of child maltreatment. *con Niños y Adolesc.* 2017;4(Figura 1):17–24 ISSN 2340-8340.
36. Carrasco Ortiz MA, Delgado Egido B, Barbero García MI, Holgado Tello FP, del Barrio Gándara MV. [Psychometric properties of the Interpersonal Reactivity Index in Spanish child and adolescent population]. *Psicothema.* 2011;23(4):824–31. PMID: 22047879.
37. Christopher BT, Farrah GN, Rivera-Hudson N, Paul FJ. Evidence-based assessment of conduct disorder: Current considerations and preparation for DSM-5. *Prof Psychol Res Pract.* 2013;44(1):56–63. <https://doi.org/10.1037/a0029202>.
38. Smith S, Dutcher K, Askar M, Talwar V, Bosacki S. Emotional competencies in emerging adolescence: relations between teacher ratings and student self-reports. *Int J Adolesc Youth.* 2019;24(1):19–28. <https://doi.org/10.1080/02673843.2018.1455059>.
39. Maoz H, Gvirts HZ, Sheffer M, Bloch Y. Theory of Mind and Empathy in Children With ADHD. *J Atten Disord.* 2019;23(11):1331–8 <https://doi.org/10.1177/1087054717710766>.
40. Maoz H, Tsviban L, Gvirts HZ, Shamay-Tsoory SG, Levkovitz Y, Watenberg N, et al. Stimulants improve theory of mind in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol.* 2014;28(3):212–9 <https://doi.org/10.1177/0269881113492030>.
41. Wang M, Wang J, Deng X, Chen W. Why are empathic children more liked by peers? The mediating roles of prosocial and aggressive behaviors. *Pers Individ Dif.* 2019;144(February):19–23 <https://doi.org/10.1016/j.paid.2019.02.029>.
42. Mestre Escrivá V, Frías Navarro MD, Samper García P. La medida de la empatía: análisis del Interpersonal Reactivity Index. *Psicothema.* 2004;16(2):255–60 ISSN EDICIÓN EN PAPEL: 0214-9915.



43. Richaud de Minzi MC. Evaluación de la empatía en población infantil argentina. *Rev Investig en Psicol*. 2008;11(1):101 .DOI: <https://doi.org/10.15381/rinvp.v11i1.3880>.
44. Barnett MA, Howard JA, King L, Dino GA. Helping behavior and the transfer of empathy. *J Soc Psychol*. 1981;115:125–32 <https://doi.org/10.1080/00224545.1981.9711995>.
45. Eisenberg-berg N, Mussen P. Empathy and Moral Development in Adolescence. *Dev Psychol*. 1978;14(2):185–6. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.14.2.185>
46. Marshall WL, Maric A. Cognitive and emotional components of generalized empathy deficits in child molesters. *J Child Sex Abus*. 1996;5(2):101–10 [https://doi.org/10.1300/J070v05n02\\_06](https://doi.org/10.1300/J070v05n02_06).
47. Schwenck C, Schmitt D, Sievers S, Romanos M, Warnke A, Schneider W. Kognitive und emotionale Empathie bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS und Störung des Sozialverhaltens. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*. 2011;39(4):265–76 <https://doi.org/10.1024/1422-4917/a000118>.
48. Gorostiaga A, Balluerka N, Soroa G. Evaluación de la empatía en el ámbito educativo y su relación con la inteligencia emocional. *Rev Educ*. 2012;(364):12–38 DOI: 10.4438/1988-592X-RE-2014-364-253.
49. Sprinkle JE. Animals, empathy, and violence: Can animals be used to convey principles of prosocial behavior to children? *Youth Violence Juv Justice*. 2008;6(1):47–58. <https://doi.org/10.1177/1541204007305525>.
50. Howe A, Pit-ten Cate IM, Brown A, Hadwin JA. Empathy in Preschool Children: The Development of the Southampton Test of Empathy for Preschoolers (STEP). *Psychol Assess*. 2008;20(3):305–9 <https://doi.org/10.1037/a0012763>.
51. Jackson PL, Meltzoff AN, Decety J. How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy. *Neuroimage*. 2005;24(3):771–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.09.006>.
52. Singer T, Seymour B, O’Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD. Empathy for Pain Involves the Affective but not Sensory Components of Pain. *Science* (80- ). 2004;303(5661):1157–62. DOI: 10.1126/science.1093535.
53. Botvinick M, Jha AP, Bylsma LM, Fabian SA, Solomon PE, Prkachin KM. Viewing facial expressions of pain engages cortical areas involved in the direct experience of pain. *Neuroimage*. 2005;25(1):312–9 <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.11.043>.
54. Lieberman MD. Social cognitive neuroscience: A review of core processes. *Annu Rev Psychol*. 2007;58:259–89 <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.58.110405.085654>.
55. Wicker B, Keysers C, Plailly J, Royet JP, Gallese V, Rizzolatti G. Both of us disgusted in My insula: The common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*. 2003;40(3):655–64. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00679-2](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00679-2).
56. Preston SD, Bechara A, Damasio H, Grabowski TJ, Stansfield RB, Mehta S, et al. The neural substrates of cognitive empathy. *Soc Neurosci*. 2007;2(3–4):254–75. <https://doi.org/10.1080/17470910701376902>
57. Xu X, Zuo X, Wang X, Han S. Do you feel my pain? Racial group membership modulates empathic neural responses. *J Neurosci*. 2009;29(26):8525–9. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2418-09.2009>.
58. Wang Q, Zhang Z, Dong F, Chen L, Zheng L, Guo X, et al. Anterior insula GABA levels correlate with emotional aspects of empathy: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *PLoS One*. 2014;9(11):1–11 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113845>.
59. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* (80). 1997;277(5328):968–71. DOI: 10.1126/science.277.5328.968.
60. di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res*. 1992;91(1):176–80. DOI <https://doi.org/10.1007/BF00230027>.
61. Baird AD, Scheffer IE, Wilson SJ. Mirror neuron system involvement in empathy: A critical look at the evidence. *Soc Neurosci*. 2011;6(4):327–35 <https://doi.org/10.1080/17470919.2010.547085>.
62. Iacoboni M. Imitation, empathy, and mirror neurons. *Annu Rev Psychol*. 2009;60:653–70. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.60.110707.163604>.
63. Carr L, Iacoboni M, Dubeau M, Mazziotta JC, Lenzi GL. Neural mechanisms of empathy in humans: A relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100(9). <https://doi.org/10.1073/pnas.0935845100>.
64. Reyes-Haro L, Recasen-Linares A, López-Jiménez M, Fernández-Concepción O, Velez-Siche N, Béjar-Pazmiño MJ, et al. Uso del Electroencefalograma en un Hospital de Tercer Nivel. *Rev Ecuatoriana Neurol*. 2016;25(1–3):39–43.
65. Joyal CC, Neveu S-M, Boukhalfi T, Jackson PL, Renaud P. Suppression of Sensorimotor Alpha Power Associated With Pain Expressed by an Avatar: A Preliminary EEG Study. *Front Hum Neurosci*. 2018;12(July):1–7 <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00273>.
66. Perry A, Bentin S, Bartal IBA, Lamm C, Decety J. “Feeling” the pain of those who are different from us: Modulation of EEG in the mu/alpha range. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2010;10(4):493–504. DOI <https://doi.org/10.3758/CABN.10.4.493>.

67. Suzuki Y, Galli L, Ikeda A, Itakura S, Kitazaki M, Hoyniak CP, et al. Social modeling of eating mediated by mirror neuron activity: A causal model moderated by frontal asymmetry and BMI. *Neuropsychologia*. 2018;116(1):66–75. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.10.009>.
68. Peled-Avron L, Goldstein P, Yellinek S, Weissman-Fogel I, Shamay-Tsoory SG. Empathy during consoling touch is modulated by mu-rhythm: An EEG study. *Neuropsychologia*. 2018;116(April):68–74 <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.04.026>.
69. Fraser AM, Hampton RS, Spinrad TL, Varnum M, Blais C, Eisenberg N, et al. Children’s mu suppression is sensitive to witnessing others’ social victimization. *Soc Neurosci [Internet]*. 2020;00(00):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/17470919.2020.1722220>
70. Cheng Y, Chen C, Decety J. An EEG/ERP investigation of the development of empathy in early and middle childhood. *Dev Cogn Neurosci [Internet]*. 2014;10:160–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dcn.2014.08.012>
71. Hoenen M, Lübke KT, Pause BM. Empathic cognitions affected by undetectable social chemosignals: An EEG study on visually evoked empathy for pain in an auditory and chemosensory context. *Front Behav Neurosci*. 2018;12(October):1–14 <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00243>.
72. Hoyniak CP, Bates JE, Petersen IT, Yang CL, Darcy I, Fontaine NMG. Reduced neural responses to vocal fear: a potential biomarker for callous-unconcerning traits in early childhood. *Dev Sci*. 2018;21(4) <https://doi.org/10.1111/desc.12608>.
73. Nystrom P. The infant mirror neuron system studied with high density EEG. *Soc Neurosci*. 2008;3(3–4):334–47 <https://doi.org/10.1080/17470910701563665>.
74. Oberman LM, Hubbard EM, McCleery JP, Altschuler EL, Ramachandran VS, Pineda JA. EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Cogn Brain Res*. 2005;24(2):190–8 <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.01.014>.
75. Orekhova LS, Makhin SA, Mikhailova AA, Pavlenko VB. EEG patterns in early childhood differ between children prone to reward “bad” or “good” actors. *Psychol Russ State Art*. 2020;13(2):84–95.
76. Paulus M, Kühn-Popp N, Licata M, Sodian B, Meinhardt J. Neural correlates of prosocial behavior in infancy: Different neurophysiological mechanisms support the emergence of helping and comforting. *Neuroimage [Internet]*. 2013;66:522–30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.041>
77. Decety J, Meidenbauer KL, Cowell JM. The development of cognitive empathy and concern in preschool children: A behavioral neuroscience investigation. *Dev Sci*. 2018;21(3):1–12. <https://doi.org/10.1111/desc.12570>.
78. Bonilla-Santos J, González-Hernández A, Bonilla-Santos G. Característica Neuroendocrinas del trauma temprano y su relación con el bullying TT - Neuroendocrine characteristics of early trauma and its relation to bullying. *Rev Ecuatoriana Neurol [Internet]*. 2017;26(3):258–65. Available from: [http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2631-25812017000200258&lang=pt%0Ahttp://none/pdf/rneuro/v26n3/2631-2581-rneuro-26-03-00258.pdf](http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812017000200258&lang=pt%0Ahttp://none/pdf/rneuro/v26n3/2631-2581-rneuro-26-03-00258.pdf)

# Ethnic Variations Are Still Underrepresented In Neuropharmacogenomics: A Systematic Review

## *Las Variaciones Étnicas Todavía Están Infrarrepresentadas en la Neuro Farmacogenómica: Una Revisión Sistemática*

Fabrizio González-Andrade<sup>1</sup>, Stephanie Michelena<sup>2</sup>, Ronny Pibaque<sup>2</sup>, Gabriela Aguinaga-Romero<sup>1</sup>

### Abstract

**Context:** There is a growing amount of evidence suggesting that specific medication responses can be linked to everyone's genetic makeup. The advent of fast genomics and more accurate genetics has only fueled the research in understanding that link. This situation has opened exciting research fields, namely, pharmacogenetics and pharmacogenomics. Studies regarding treatment response to mental health conditions using new tools have caught much attention, especially for conditions such as bipolar disorder (BP), schizophrenia (SP), mania, and hypomania, in which the treatment response can vary significantly among patients. One-way to associate a patient's genetics and his/her treatment response is by recalling the patient's ethnicity. Exciting results have been found for different ethnic groups where Asian and Caucasian populations are the most studied. However, there is a profound lack of studies on African and Latin-American populations. This paper aims to show some pharmacogenetics/genomics studies of mental health disease and contrast the significant difference between population studies in this regard.

**Methods:** We follow the PRISMA methodology, a systematic search was performed on PubMed, Medline, Web of Science, Scopus, and Google Scholar, taking into consideration any type of studies published up to November 30, th 2019. The search contained the following terms: pharmacogenetics, pharmacogenomics, ethnicity, and ethnic groups combined with their respective treatment (antidepressants, lithium, anticonvulsant, and various types of antipsychotics) and the condition (bipolar disorder (BP), schizophrenia (SP), mania, hypomania, and major depressive disorders (MDD)). In each database, an input contained terms as pharmacogenetics OR pharmacogenomics AND ethnicity OR "ethnic groups" AND "bipolar disorders" AND "lithium."

**Results:** We found only 29 studies on studies on pharmacogenetics/pharmacogenomics and ethnicity/ethnic groups, 14 related to schizophrenia, 7 related to mania and major depressive disorder and, 8 with bipolar disorders. These research fields have continuously explored the link between an individual's genetics and the treatment side effects. Even though nearly twenty genes were associated with treatment response, small changes such as a single nucleotide polymorphism can also influence the treatment response. Clozapine was the most used drug to explore its pharmacogenetics/genomics. More than half of the studies found were done on Europeans and more than three-quarters on Asians.

**Conclusion:** We found only five studies on pharmacogenetics of mania and major depressive disorder linked to ethnicity that involve the genes SLC6A4, ABCB1, NTRK2, SLC6A2, BDNF, PDE11A, and PDE9A, genes related to the use of fluoxetine and desipramine. Some studies suggest that the precision of using Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) as pharmacogenomics markers of treatment outcome, if appropriately used, could represent a significant advance in personalized medicine as two SNPs found in the same gene can yield different treatment outcomes. One expected result was that the vast amount of information found mainly reflected studies performed in Europe and Asia. However, we observed that the studies in Latino or Hispanic ethnic groups are very few, which constitutes a strong bias when choosing the appropriate drug in treating neuropsychiatric diseases, especially to understand any ethnic drug responses and take advantage of this growing and exciting field.

**Keywords:** pharmacogenomics; non-systematic review; neurology; ethnic variations; psychiatric disorders; antipsychotic drugs; bipolar disorder; schizophrenia

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

<sup>1</sup>Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas, Unidad de Medicina

<sup>2</sup>The University of Queensland, School of Biomedical Science, St Lucia QLD 4072, Australia

Correspondencia:

Fabrizio González-Andrade, MD, PhD

Central University of Ecuador, Faculty of Medical Sciences Translational Medicine Unit

Iquique N14-121 y Sodiro -Itchimbía, Sector El Dorado, 170403, Quito, Ecuador

Phone: +593-9-984536414

E-mail: jfgonzalez@uce.edu.ec

## Resumen

**Contexto:** Existe una cantidad creciente de evidencia que sugiere que la respuesta a ciertos medicamentos puede estar relacionada con la estructura genética de cada individuo. El advenimiento de la genómica rápida y la genética más precisa solo han impulsado la investigación para comprender ese vínculo. Esto ha abierto apasionantes campos de investigación, a saber, la farmacogenética y la farmacogenómica. Los estudios sobre la respuesta al tratamiento a las afecciones de salud mental que utilizan nuevas herramientas han llamado mucho la atención, especialmente para afecciones como el trastorno bipolar (BP), la esquizofrenia (SP), la manía y la hipomanía, en las que la respuesta al tratamiento puede variar significativamente entre los pacientes. Una forma de asociar la genética del paciente y su respuesta al tratamiento es recordando la etnia del paciente. Se han encontrado resultados interesantes para diferentes grupos étnicos donde las poblaciones asiáticas y caucásicas son las más estudiadas. Sin embargo, hay una profunda falta de estudios sobre poblaciones africanas y latinoamericanas. El propósito de este artículo es mostrar algunos estudios de farmacogenética / genómica de enfermedades de salud mental y contrastar la gran diferencia entre los estudios poblacionales al respecto.

**Métodos:** Siguiendo una metodología PRISMA, se realizó una búsqueda no sistemática en PubMed, Medline, Web of Science, Scopus y Google Scholar tomando en consideración cualquier tipo de estudios publicados en ellos en cualquier momento hasta el 30 de noviembre de 2019. La búsqueda contenía los siguientes términos: farmacogenética, farmacogenómica, etnia y grupos étnicos combinados con su tratamiento respectivo (antidepresivos, litio, anticonvulsivantes y varios tipos de antipsicóticos) y la condición (trastorno bipolar (BP), esquizofrenia (SP), manía, hipomanía y trastornos depresivos mayores (MDD) En cada base de datos, una entrada contenía términos como: farmacogenética O farmacogenómica Y etnia O “grupos étnicos” Y “trastornos bipolares” Y “litio.”

**Resultados:** Solo encontramos 29 estudios sobre estudios de farmacogenética/ farmacogenómica y etnicidad/grupos étnicos, 14 relacionados con la esquizofrenia, 7 relacionados con la manía y el trastorno depresivo mayor y 8 con los trastornos bipolares. La farmacogenética y la farmacogenómica se han utilizado ampliamente para estudiar el vínculo entre la genética de un individuo y los efectos secundarios del tratamiento. Aunque casi veinte genes se asociaron con la respuesta al tratamiento, pequeños cambios, como un polimorfismo de un solo nucleótido, también pueden influir en la respuesta al tratamiento. La clozapina fue el fármaco más utilizado para explorar su farmacogenética/genómica. Más de la mitad de los estudios encontrados se realizaron en europeos y más de las tres cuartas partes en asiáticos.

**Conclusión:** Encontramos solo cinco estudios sobre farmacogenética de la manía, así como del trastorno depresivo mayor y la etnia que involucra los genes SLC6A4, ABCB1, NTRK2, SLC6A2, BDNF, PDE11A y PDE9A, genes relacionados con el uso de fluoxetina y desipramina. Algunos estudios sugirieron que la precisión del uso de Polimorfismo de Nucléotido Único (SNP) como marcadores farmacogenómicos del resultado del tratamiento, si se usa adecuadamente, podría representar un avance significativo en la medicina personalizada, ya que dos SNP que se encuentran en el mismo gen pueden producir resultados de tratamiento diferentes. Un resultado esperado fue que la gran cantidad de información encontrada reflejaba principalmente estudios realizados en Europa y Asia. Sin embargo, se puede observar que los estudios en etnias latinas o hispanas son muy escasos, lo que constituye un sesgo importante a la hora de elegir el fármaco adecuado en el tratamiento de las enfermedades neuropsiquiátricas, especialmente para entender las respuestas farmacológicas étnicas y aprovechar esta creciente y emocionante campo.

**Palabras clave:** farmacogenómica; revisión no sistemática; neurología; variaciones étnicas; desórdenes psiquiátricos; fármacos antipsicóticos; trastorno bipolar; esquizofrenia

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

---

## Introduction

In recent years, there have been significant advancements in the treatments of neuropsychiatric diseases. The first psychotropic drugs' appearance has been conceived to treat most neuropsychiatric conditions such as bipolar disorder (BP), schizophrenia (SP), mania, hypomania, to name a few. Even though these drugs' benefits are well known, the variation on treatment efficacies shown among individuals has become a topic of great controversy regarding their use.<sup>1</sup> According to the literature, most neuropsychiatric patients continue to experience symptoms related to their conditions even after treatment, with a minority going into remission.<sup>1,2</sup>

Researchers on this matter have focused on understanding the mechanism behind such low efficacy of the drugs by unveiling genetic factors. An intensive research area has focused on understanding how genetic polymorphisms in biological receptors used for these drugs might influence their pharmacokinetic profile.<sup>3,4</sup> The importance of such studies has led to the emergence of two new fields, the first one known as pharmacogenetics, which correlates the differences in drug response among individuals due to single genetic mutations, and the second one known as pharmacogenomics, which studies the drug response based on different genetic activity across the genome of an individual.<sup>5</sup>

These two fields extensively explore the treatment response of neuropsychiatric conditions. Studies have been driven by low remission rate of such conditions and the lack of understanding of their etiology.<sup>6</sup> These problems are related to the treatment with antidepressants, antipsychotics, and mood stabilizers. For example, in depressed patients, it was reported that 30-40% of the individuals did not show any treatment response with antidepressants.<sup>7-9</sup> This condition was observed even at six weeks after the treatment was commenced. A similar observation was outlined to treat bipolar disorders with lithium, where a partial or total response was only reported for 70 to 80% of the patients.<sup>10,11</sup> This situation is not different from the treatment response of antipsychotics used to treat conditions such as schizophrenia, where up to 30% of patients were not successfully treated.<sup>12,13</sup> This evidence has made possible a continuous increment in pharmacogenomics and pharmacogenetics studies in patients suffering from mental health conditions.

Indeed, most research studies have focused on correlating the drug response to specific genes linked to an enzyme and protein functions or biochemical pathways that could influence drug metabolism. In this regard, the cytochrome P450 enzymatic system is the most studied in treating neuropsychiatric diseases.<sup>14-17</sup> Some studies suggest linked polymorphisms in the CYP450 family and the treatment of adverse effects.<sup>18</sup> Other researchers, however, have been looking for genes that correspond to specific receptors in the brain. Some interesting published works on this matter are genome-wide association studies in response to antidepressants<sup>19,20</sup> or lithium.<sup>21</sup> It was found that genes including UBE3C, RORA, BMP7, and some single nucleotide polymorphisms (SNP) might influence how a patient responds to treatment with antidepressants, whereas genes such as ODZ4, SDC2, and GRIA2 might be responsible for lithium response.

Studies on an individual's drug response based on his/her genetic profile have had great relevance towards the advancement of personalized neuropsychiatry. However, the lack of homogeneity among findings and the significant number of variables that should be considered for these studies have diminished clinical relevance. One strategy that could be used to increase the homogeneity and, hence the relevance of the studies, is to classify the mixed results in terms of ethnicity. Due to the available human genome sequencing methods, the research on diseases that affect specific racial groups has improved dramatically.<sup>22</sup>

In this study, a systematic review was done employing the PRISMA methodology, which aimed to categorize the vast amount of information found for neuropsychiatric disorders: bipolar disorder (BP), schizophrenia (SP), mania, hypomania, and major depressive disorders

(MD) and how specific treatment responses are related to ethnicity. PRISMA is an evidence-based minimum set of items for reporting in a systematic review. For this, we considered pharmacogenetics and pharmacogenomics studies on drug response for antidepressants, lithium, anticonvulsant, and various antipsychotics for treating each condition. Ultimately, this review might serve as a concise work for future research on pharmacogenetics and pharmacogenomics treatment of neuropsychiatric conditions in specific ethnic groups.

## **Methodology**

### ***Eligibility criteria:***

- a. All studies in pharmacogenetics and pharmacogenomics
- b. Citing ethnicity and ethnic groups
- c. n patients with bipolar disorder (BP), schizophrenia (SP), mania, hypomania, and major depressive disorders (MDD)
- d. In treatment with all classes of antidepressants and antipsychotics.

***Information sources:*** An electronic search was performed on PubMed, Medline, Web of Science, Scopus, and Google Scholar, considering any studies published in that database at any time until November 30th, 2019.

***Search:*** We used the following terms: pharmacogenetics, pharmacogenomics, ethnicity, and ethnic groups combined with search terms from the treatment (antidepressants, lithium, anticonvulsant, and various types of antipsychotics) and the condition (bipolar disorder (BP), schizophrenia (SP), mania, hypomania, and major depressive disorders (MDD)). We searched in each database; an input contained terms as pharmacogenetics OR pharmacogenomics AND ethnicity OR "ethnic groups" AND "bipolar disorders" AND "lithium."

***Study selection:*** We transferred all the studies to a table where we analyzed using both the title and the abstract. We excluded a study if it did not meet the inclusion criteria. Some studies encountered in the search mainly focused on the treatment's adverse effects. Other studies discussed some individuals' susceptibility to suffer psychiatric disorders due to a specific polymorphism, therefore rendering them ineligible. We eliminated all duplicated studies within the sub-search. If similar studies were found in two sub-searches, they were kept, and priority was given based on the search's relevance.

***Data collection process:*** a single author extracted all data. We validated the search methodology by a peer-review process. The paper selection, however, was performed individually. We considered primary research articles, as well as review studies. In the reviews, if it was necessary, the primary article was consulted.<sup>23</sup>

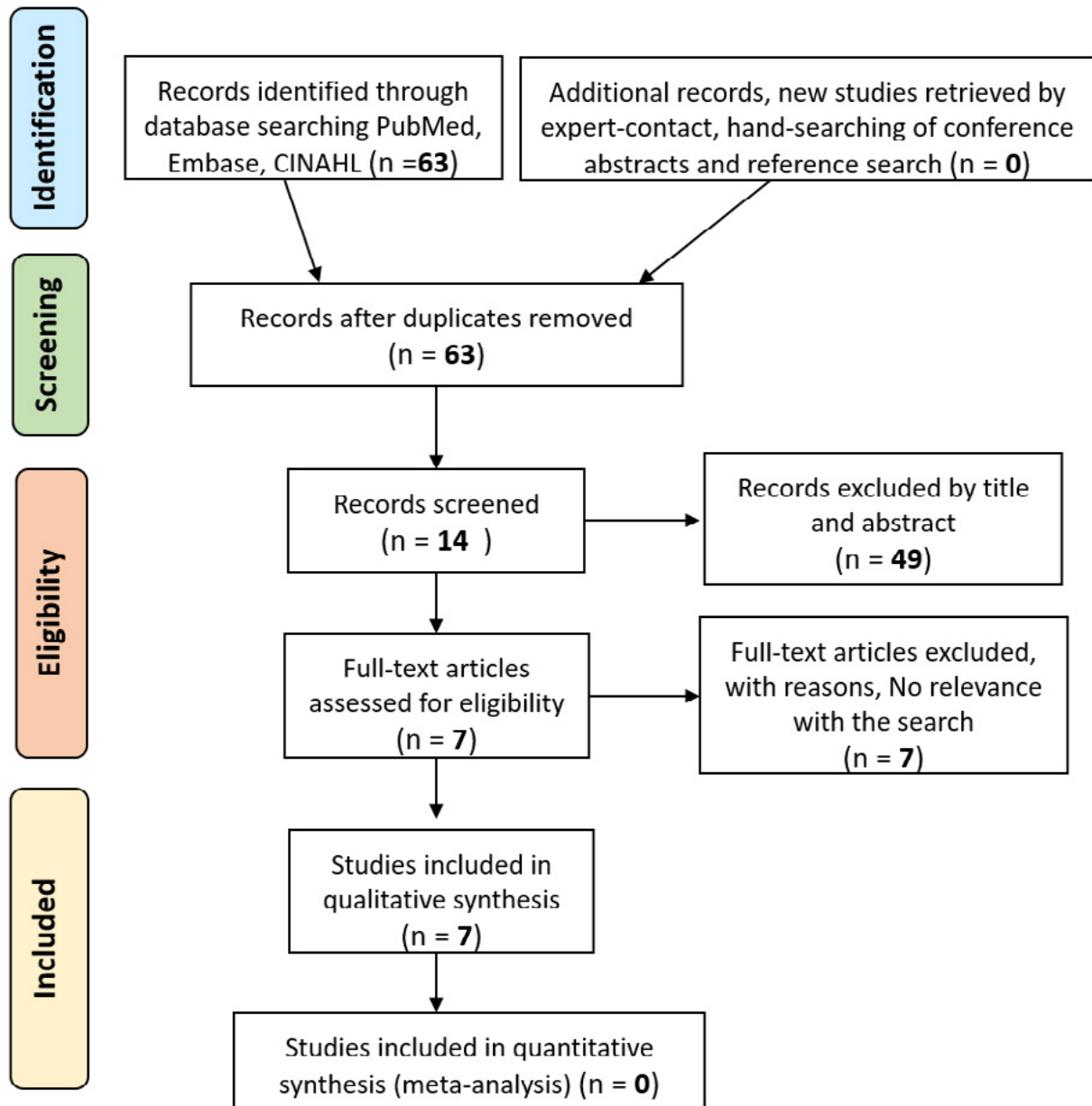
For them, key aspects were looked at to narrow further the results, such as the study's significance, the strong correlation of the polymorphism, and differential drug response. A flowchart of a model search in a database can be found in Figures 1, 2, and 3.

**Data items:** Data extracted from each study included: authors, year of publication, study purpose, drug

group, drug name, gene polymorphism, reported association, effect size, Odds Ratio, number of individuals analyzed, ethnicity.

**Risk of bias in individual studies:** We discussed the risk of bias at the outcome level.

**Synthesis of results:** Based on our evaluation of publications to date, it is clear that the level of heterogeneity

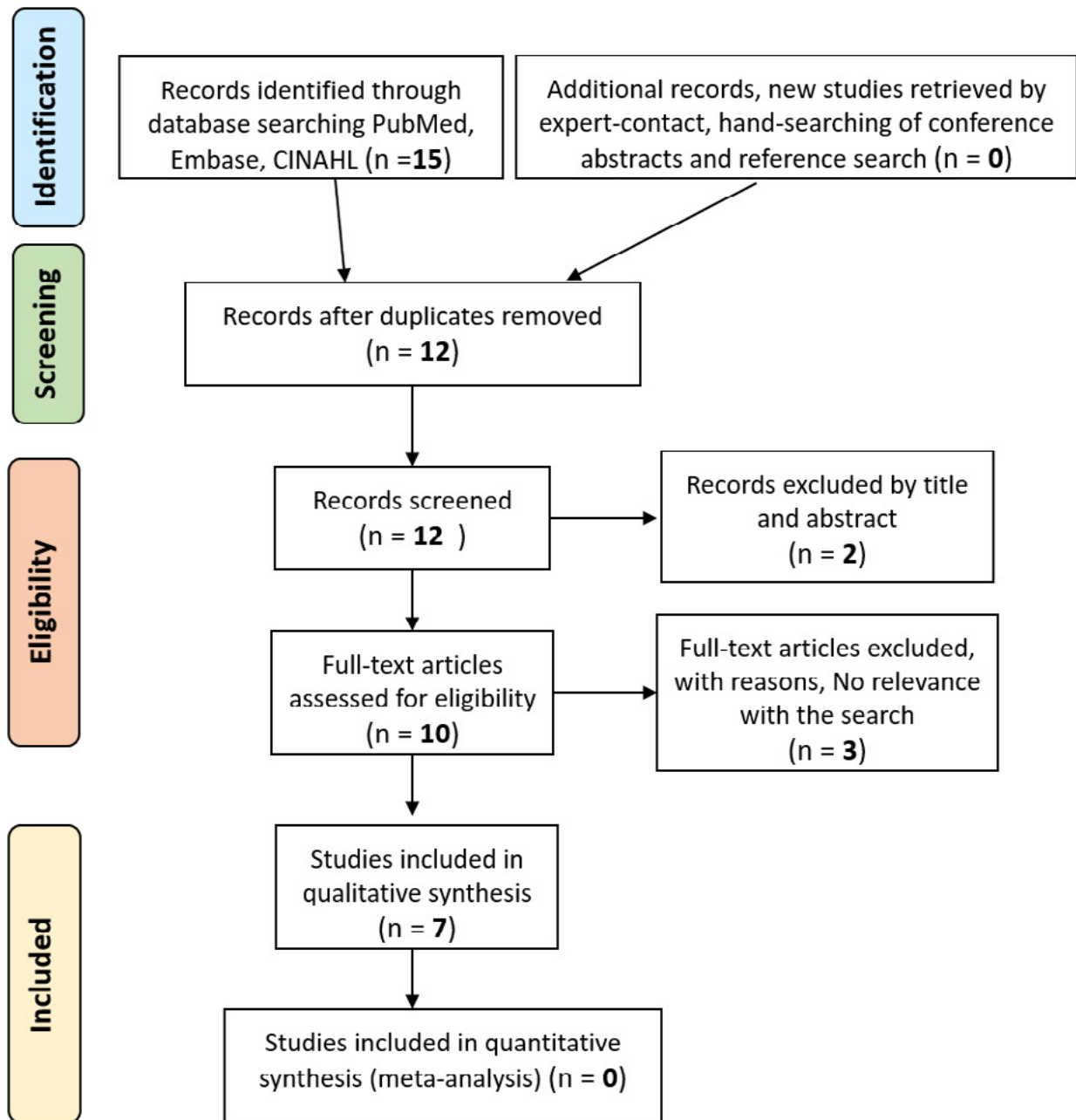


**Figure 1.** Search strategy for the study of pharmacogenetics and pharmacogenomics in the treatment response of Bipolar Disorder among different ethnic groups (Bipolar Disorder AND Lithium)

across the studies is relevant in terms of study purpose, drug group, drug name, Gene Polymorphism, reported association, effect size, Odds Ratio, number of individuals analyzed, and ethnicity. We synthesized data with information provided in the text and tabular form to summarize the review's findings.

### Results

**Study selection:** the electronic search for schizophrenia and antipsychotics yielded 154 studies, including duplicates. We excluded most of these articles (69.48%) because they did not meet the criteria based on title and abstract reviews. We excluded 33 articles from the full-text review because their focus was a genetic predisposition to develop schizophrenia.

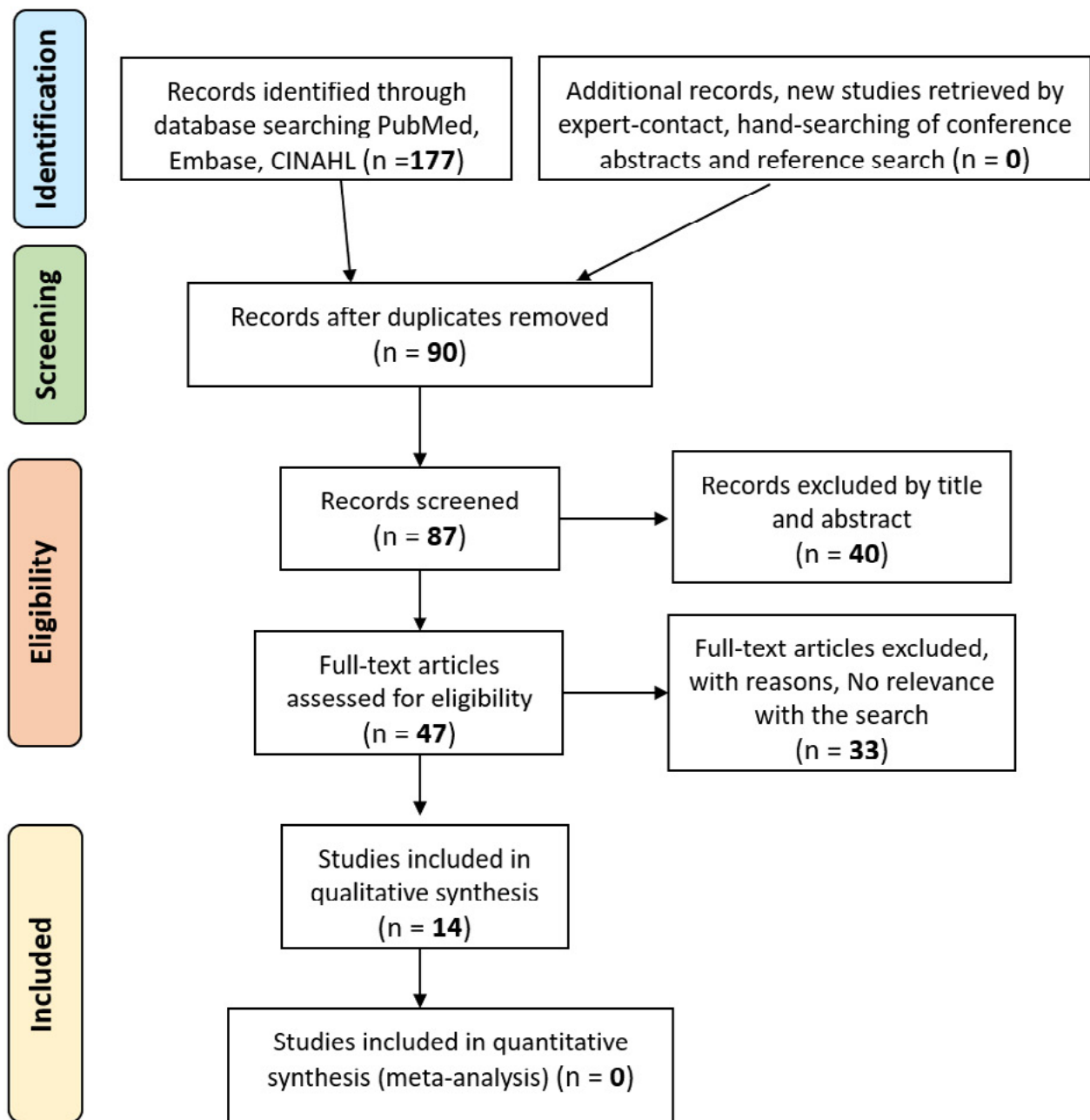


**Figure 2.** Search methodology for the study of pharmacogenetics and pharmacogenomics in the treatment response of Schizophrenia among different ethnic groups

Thus, only 14 articles were included.<sup>24-37</sup> For major depressive disorder, following a similar screening method 22 initial studies were narrowed down to 7, which were included.<sup>38-44</sup> Interestingly, the search for mania or hypomania in relation to drugs such as lithium, anticonvulsant, and antipsychotic resulted in four articles that were all excluded.

**Study characteristics:** As seen in Table 1, genes studied were BDNF, PTPRD, CYP2D6, HTR2A, TPH1, SCL18A1, COMT, DRD1, DRD2, DRD3, 5HTT, D2, DAT, H5T6, ITIH3, CCL2, HTR1A, HTR3B, CYP1A2, ABCB1. Genetic studies on CYP2D6, HTR2A, COMT,

DRD1, DRD3, and D2 were repeated across some of the articles found. However, the polymorphisms studied for drug response were different. Only one polymorphism was repeated (rs4532) across several studies on the DRD1 gene. Overall, from the 14 articles, 26 ethnic groups were included: 10 featured participants from European/Caucasian origins, 4 on Chinese, 1 on Korean, 4 African, 2 Russian, 2 Tatar, and 1 Indian. From the analysis of these studies, no significant association was found on 3774 Europeans between Val66Met polymorphism on BDNF gene and treatment with olanzapine, risperidone, or quetiapine.<sup>24</sup>



**Figure 3.** Search methodology for the study of pharmacogenetics and pharmacogenomics in the treatment response of Major Depressive Disorder, Mania or Hypomania among different ethnic groups.



**Table 1.** Current studies on pharmacogenetics of schizophrenia and ethnicity.

Study reference	Drug group	Drug name	Gene	Polymorphism	Reported association	Effect size OR	n=	Ethnicity
(24)	Atypical	Olanzapine Risperidone Quetiapine	BDNF	Val66Met	No significant association	1	377 4	European
(25)	Atypical	Clozapine or Olanzapine	PTPRD	rs10977144 rs73398242 rs10977154 rs7040189	No effect on weight gain Associated with weight gain No effect on weight gain Associated with weight gain	NA NA NA NA	144 57	European African American
(30)	Typical Atypical	haloperidol Risperidone paliperidone Quetiapine	CYP2D6	1846G>A	No significant association	NA NA	37 42	Russian Tatar (Turkic ethnic group)
(31)	Atypical  Typical	Clozapine  Haloperidol	HTR2A  TPH1 SCL18A1 COMT	rs799012 rs6311 rs614 rs1800532 rs2270641 rs165599	Development of sensitivity	NA	128	Russians and Tatars
(32)	Atypical	Clozapine	DRD1	rs265976 rs4532	Positive symptoms No association	NA	49 183	African American European
(33)	Atypical	Clozapine or Olanzapine	DRD2	rs6277 rs180049	Associated with weight gain	3.37 2.18	85	European American
(34)	Atypical	Clozapine	COMT	Val108/158Met	Cognitive improvement	NA	59 25	European African
			DRD3	Ser9Gly	Higher frequency of gly allele in responders	1.4	32	Pakistani
			5HT2A	102-T/C -1438-G/A	C/C patients had poor response G/G individuals had poorer response	3.4 2.4	149 144 40	European European African American
		Olanzapine	5HTT	LRP	Better treatment response	NA	94	Caucasian
		Risperidone	D2	Ser311Cys	Homozygotes showed a poorer response	NA	123	Asian
(35)	Atypical	Nemonapride, Bromperidol, Chlorpromazine	D2	-141C Ins/Del	Improvement with anxiety	NA	49	Asian
		Olanzapine	DAT	VNTR	No association		75	European
		Clozapine	H5T6	267-T/C	Better response		99	Asian
(36)	Atypical	Clozapine	ITIH3	rs2535629	Improvement of negative symptoms	NA	256	European
(37)	Atypical	Quetiapine	COMT	rs6269 rs5993883 rs4818	Treatment response	1.938 1.877 0.504	995	Asian
(26)	Atypical	Risperidone	DRD1	rs5326, rs4867798 rs4532 rs686	No association	NA	185	Asian
(27)	Atypical	Risperidone	CCL2	rs4795893, rs1024611 rs4586 rs2857657	Treatment associated	NA	208	Asian
(28)	Atypical	Risperidone, Olanzapine, Clozapine, Ziprasidone, Quetiapine, Aripiprazole, and Amisulpride	DRD1 DRD3 HTR1A HTR3B	rs265967 rs10934254 rs878567 rs1176744	Nonresponder to atypical treatment	NA	371	Asian
(29)	Atypical	Norclozapine and clozapine	CYP1A2	rs2069521 rs2069522	No association	NA	96	Asian
			CYP2D6	rs1135840				
		Clozapine	ABCB1	rs7787082 rs10248420	Associated with non-responders	4.87 4.1		

ELABORATION: authors .

Similarly, no significant correlation was found between 1846G>A on CYP2D6 gene and clinical response to either typical (haloperidol) or atypical (Risperidone, Paliperidone, Quetiapine) drugs.<sup>30</sup>

No association was found in the Asian population in 185 Han Chinese people with rs5326 polymorphism in the DRD1 gene and treatment with risperidone.<sup>26</sup> In a comparative study, rs265976 DRD1 gene was associated with

**Table 2.** Current studies on pharmacogenetics of mania as well as major depressive disorder and ethnicity.

Study reference	Drug group	Drug name	Gene	Polymorphism	Reported association	Effect size OR	n=	Ethnicity
(38)	SSRI	Paroxetine or fluvoxamine	5-HT2A	A-1438G or T102C	Slower score in somatic anxiety	NA	203	European
(39)	SSRI	Citalopram	HTR2A GRIK4	rs7997012 rs1954787	Association with treatment response and remission	NA	1850	European
(40)	SSRI	Fluoxetine	SLC6A4	rs24531	No association	NA	150	Hispanic
(44)	TCA and SSRI	Fluoxetine and Desipramine	Do not harbor any gene	exm-rs1321744	Significance for treatment remission	NA	232	Mexican American
(42)	TCA and SSRI	Fluoxetine and Desipramine	ABCB1 NTRK2 SLC6A2	rs2214103 rs9969765 rs2289657 NT_010498.15_9300464	Reduction on Hamilton Depression Rating	NA	536	Mexican
(43)	TCA and SSRI	Fluoxetine and Desipramine	BDNF	rs61888800 SNP56133711	Better response to treatment	NA	272	Mexican American
(41)	TCA and SSRI	Fluoxetine and Desipramine	PDE11A PDE9A	rs3770018 rs729861	Treatment response	NA	284	Mexican American

\*SSRI= Selective serotonin reuptake inhibitors, TCA: Tricyclic antidepressant, NA: non-available  
ELABORATION: authors

**Table 3.** Current studies on pharmacogenetics of bipolar disorders and ethnicity.

Study reference	Drug group	Drug name	Gene	Polymorphism	Reported association	Effect size OR	n=	Ethnicity
(45)	Antimanic	Lithium	TPH2	rs4570625	No association	N/A	132	Asian & European
				rs10748185	No association	N/A		
				rs11179027	No association	N/A		
				rs4469933	No association	N/A		
				rs17110747	No association	N/A		
(52)	Antimanic	Lithium	TMCC1 GNPDA2 RASSF4 ACCN1	s2811332	No association	7.29	52	Sardinian (European)
				rs1390913	No association	12.83		
				rs869156	No association	7.24		
				rs11869731	Better treatment response	12.83		
(51)	Antimanic	Lithium	GADL1	rs17026688	Better treatment response	111.87	294	Asian
				rs17026651	Better treatment response	3.88		
(23)	SSRI	Fluvoxamine	5-HTTLPR	l/l (variant)	Better treatment outcome	N/A	53	European
	SSRI	Paroxetine	5-HTTLPR	l/l (variant)	Faster treatment outcome	N/A	58	European
	SSRI + Antimanic	Fluvoxamine + Lithium	5-HTTLPR	16D/16A (variants)	Better treatment response	N/A	228	European
	SSRI + Antimanic	Fluvoxamine or Paroxetine + Lithium	HTR2A	102T/C 1420C/T	No association Better treatment response	N/A	408	European
(46)	Atypical psychotic	Clozapine	HTR-5	A12T 19G/C	No association	N/A	105	European
(54)	SSRI	Mirtazapine	AUTS2	rs12698828	Better treatment response	N/A	711	Asian
				rs7785360		N/A		
(55)	SSRI	Milnacipran or Fluvoxamine	BNDF	Val66Met	Favorable treatment response	N/A	134	Asian
(56)	SSRI	Fluvoxamine	BNDF	rs7103411	Worsen treatment response	N/A	268	European

ELABORATION: authors

positive symptoms after Clozapine treatment on 49 African Americans, which was not observed on Caucasians.<sup>32</sup> One study identified that side effects of some drugs varied with different polymorphisms on the PTPRD gene. These responses might include weight gain after clozapine or olanzapine treatment on Europeans (rs7339824) and African Americans (rs7040189). The COMT gene with three polymorphisms (rs6269, rs5993883, rs4818) showed a significant association with treatment response.<sup>37</sup> Other polymorphisms, such as the Val108/158Met, were associated with cognitive improvement<sup>34</sup> and rs165599, was associated with sensitivity development.<sup>31</sup>

With the search for pharmacogenetics and major depressive disorder 10 genes were found, 5-HT2A, HTR2A, GRIK4, SLC6A4, ABCB1, NTRK2, SLC6A2, BDNF, PDE11A, PDE9A (table 2). None of the genes were studied in more than one article. Some genes such as BDNF, HTR2A, and ABCB1 were also related to treatment response for schizophrenia. rs24531 polymorphism on SLC6A4 was the only one reported as having no association between treatment with fluoxetine and major depressive disorder.

Results for the pharmacogenetics of BP and ethnicity can be found below in table 3. Many of the studies were not considered for reasons similar to those explained in the other searches. Mainly because those studies focused on developing the psychiatric condition, other studies were screened out as they did not focus on treatment response but common side effects. In addition to this, most of them were neither relevant to this search, as they mentioned several other conditions.

In each independent search, the selection of the studies was performed slightly differently. For example, drug terms were searched separately, such as lithium, antidepressants, antipsychotic, and anticonvulsant, with their pharmacogenetics for treating bipolar disorders. From the results, it was observed that most of the studies focused on Asians and Europeans. Among them, the most studied gene was 5-HTTLPR,<sup>23</sup> followed by BDNF. The gene with the most significant number of polymorphisms studied was TPH2.<sup>45</sup> Unfortunately, studies done on a common gene or polymorphism for all treatments were not found.

No association was found between polymorphisms in the genes such as TPH2,<sup>45</sup> HTR2A,<sup>23</sup> and HTR-5<sup>46</sup> and their respective choice of treatment. The study with the highest number of subjects was done on an Asian cohort, and it reported a better treatment response of two polymorphisms in the gene AUTS2 to mirtazapine. Most studies considering mental health problems and their pharmacogenetics were done on many ethnicities other than Latin American or Hispanic, thus, suggesting a lack of pharmacogenetic studies in the region.

## Discussion

Our study investigated the association between polymorphisms on different genes and pharmacogenetics' relationship to identify genetic determinants for drug activity. Geographical areas, ethnic groups and ethnicity influence the outcomes after drug treatment. However, these factors have often not been included in pharmacogenetic studies.<sup>47</sup> Schizophrenia is a severe chronic mental disorder that has negative, positive, cognitive, and mood symptoms. Treatment includes medication to reduce the severity and frequency of psychotic episodes by using a known drug class called antipsychotics. These are classified into two groups, first-generation or typical agents and second-generation or atypical agents. Specific drugs reduce positive symptoms such as hallucinations or delusions and have minimal effect on negative symptoms.<sup>48</sup>

Patients with schizophrenia might have a higher risk of developing obesity and metabolic illness such as diabetes, hypertension, and dyslipidemia, associated with their lifestyle, as well as the treatment and care received.<sup>49</sup> This associated risk adds to the burden of this type of patient. Three polymorphisms were found to be related to weight gain after atypical antipsychotic drugs were received, two on PTPRD gene rs73398242 (Europeans), rs7040189 (African Americans);<sup>25</sup> and one on DRD2 gene rs6277 (Europeans).<sup>33</sup> Thus, to control obesity and weight gain, these different polymorphisms should be taken into consideration.

On the other hand, it was found that the 1846G>A variation on the CYP2D6 gene was standard on Europeans; typical and atypical drugs were used, but no association with treatment outcome was reported.<sup>30</sup> These drugs' pharmacological activity differs according to their metabolites; for example, risperidone is converted to an active 9-OH-risperidone metabolite by CYP P450 2D6 hydroxylates. If inhibitors are used against this enzyme, they reduce risperidone concentration but not metabolites. Nucleotide changes on serotonergic and dopaminergic genes such as HTR2A, TPH1, SCL18A1, and COMT were reported to affect Russians' treatment sensitivity<sup>31</sup> significantly. A novel marker rs265976 on DRD1 was found on African Americans that had an association on positive symptoms and treatment with clozapine, in contrast to the marker found on Caucasian rs4532, which has no association with treatment.<sup>32</sup>

Furthermore, five out of the twenty genes reported in this analysis were involved in better treatment response with atypical drugs, including LRP polymorphism in 5HTT gene; 267-T/C in H5T6; rs6269, rs5993883, rs4818 in COMT; rs4795893, rs1024611, rs4586, rs2857657 in CCL2. Even though patients with schizophrenia have an altered cytokine production, some researchers studied for the first time the genes involved in this cytokine production and the relationship with treatment response.

However, most of them concluded that further research needs to be done.

While the main drug types to treat schizophrenia are antipsychotics, they are efficient only up to 30%.<sup>31</sup> One possible explanation can be the limited existent information that relates ethnicity, race, and ancestry with drug treatment for this mental disease. All polymorphisms on the reported gene differ in each population, and none of the studies were based on Latin patients. This only confirms the need to maximize research focused on the patient's ancestry to improve their clinical outcome.

Another mental illness reviewed in this article is major depressive disorder; four out of seven articles were based on Hispanic patients and resulted in different genes with various polymorphisms. No association was found between SLC6A4 (rs24531) and fluoxetine treatment response whereas ABCB1 (rs2214103), NTRK2 (rs9969765, rs2289657), SLC6A2 (NT\_010498.1\_9300464), BDNF (rs61888800, SNP56133711) and PDE11A (rs3770018) resulted in better treatment response.

In terms of bipolar disorder, lithium has become the treatment of choice. Lithium has proved to work effectively in most patients to treat maniac disorders; depressive lapses are commonly observed in BP. However, some requirements need to be fulfilled to administer lithium to a patient.<sup>50</sup> Thus, some studies focus on lithium's action mechanism and relating it to some individuals' genetic makeup. In this search, TPH2, TMCC1, GNPDA2, RASSF4, ACCN1, and GADL1 were genetic targets to find the association with better treatment response. From which, only the last two showed some significant association with that outcome. One of these studies examined the effect of glutamate decarboxylase-like protein 1 (GADL1) altered by specific polymorphism on lithium response in an Asian cohort.; it was found that the treatment's outcome can be predicted in 93% of the cases by studying two polymorphism, rs17026688 and rs17026651.<sup>51</sup> In the case of the ACCN1 gene, the authors made a whole-genome scan and found that the SNPs (rs11869731) of the ACCN1 gene can be used as a pharmacogenetic marker to? the treatment's response to lithium.<sup>52</sup>

At this point, despite its proven efficacy, lithium has not been used as expected. More studies on understanding how lithium can improve the outcome of some mental conditions are needed. These can reduce some of the skepticism around its usage. In some countries, lithium has been suggested as their first choice of treatment due to the fear induced by some physicians. In others like Ecuador, conflicts of interest have driven such lack of usage.<sup>53</sup> Generating knowledge can be helpful to confirm the efficacy of lithium.

Apart from lithium, drugs classified as selective serotonin reuptake inhibitors have also been used to treat

BP conditions. 5-HTTLPR, HTR2A, AUTS2, and BDNF were found as target genes to explore this type of drugs' effect. Patients with some variants of the 5-HTTLPR, which encodes for serotonin transporters, have shown to recover better and faster by using this type of medication. More specifically, fluvoxamine and paroxetine.<sup>23</sup> These studies were performed in European cohorts. Similar results were found when studying other genes such as HTR-5, AUTS2, and BDNF, where drugs like clozapine, mirtazapine, and milnacipran showed favorable treatment outcomes for these genes. An adverse outcome was found when studying the BDNF-SNPs (rs7103411).<sup>54,55</sup> This result suggests that more clinical research is needed before specific treatments can be deemed highly effective.<sup>56</sup> This is because, from the data shown, it can be seen that two SNPs polymorphism in one specific gene can trigger a different clinical response and outcome, despite having the same mechanism of action.

### Conclusion

We found only five studies on pharmacogenetics of mania and major depressive disorder linked to ethnicity that involve the genes SLC6A4, ABCB1, NTRK2, SLC6A2, BDNF, PDE11A, and PDE9A, and the use of fluoxetine and desipramine. Some studies suggested that the precision of using SNPs as pharmacogenomics markers of treatment outcome, if appropriately used, could represent a significant advance in personalized medicine as two SNPs found in the same gene can yield different treatment outcomes. One expected result was that the vast amount of information found mainly reflected studies performed in European and Asian cohorts. Studies in Latino or Hispanic ethnic groups are very few, which constitutes a strong bias when choosing the appropriate drug in the treatment of neuropsychiatric diseases. Knowledge generated on the neuropharmacogenetic response to drugs can be helpful to understand any ethnic influence on drug responses.

### References

1. Morley, K. I. & Hall, W. D. Using pharmacogenetics and pharmacogenomics in the treatment of psychiatric disorders: Some ethical and economic considerations. *J. Mol. Med.* 82, 21–30 (2004). <https://doi.org/10.1007/s00109-003-0496-x>
2. Malhotra, A. K., Murphy, G. M. & Kennedy, J. L. Pharmacogenetics of Psychotropic Drug Response. *Am. J. Psychiatry* 161, 780–796 (2004). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.5.780>
3. Arranz, M. J., Collier, D. & Kerwin, R. W. Pharmacogenetics for the Individualization of Psychiatric Treatment. *Am. J. Pharmacogenomics* 1, 3–10 (2001). <https://doi.org/10.2165/00129785-200101010-00001>

4. Quiñones, L. et al. Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: Aplicaciones en la práctica clínica. *Rev. Med. Chil.* 145, 483–500 (2017). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872017000400009>
5. Pirmohamed, M. Pharmacogenetics, and pharmacogenomics. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 52, 345–347 (2001). <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01498.x>
6. Lerer, B. *Pharmacogenetics of Psychotropic Drugs.* (Cambridge University Press, 2002). <https://doi.org/10.1017/CBO9780511543944>
7. Doris, A., Ebmeier, K. & Shajahan, P. Depressive illness. *Lancet* 354, 1369–1375 (1999). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)03121-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)03121-9)
8. Meira Lima, I. V., Botelho Sougey, E. & Vallada Filho, H. P. Farmacogenética do tratamento da depressão: Busca de marcadores moleculares de boa resposta aos antidepressivos. *Rev. Psiquiatr. Clin.* 31, 40–43 (2004). <https://doi.org/10.1590/S0101-60832004000100007>
9. Méary, A. et al. Pharmacogenetic study of atypical antipsychotic drug response: Involvement of the nor-epinephrine transporter gene. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.* 147B, 491–494 (2008). <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30635>
10. Mamdani, I., Groisman, I. J., Alda, M. & Turecki, G. Pharmacogenetics and bipolar disorder. *Pharmacogenomics J.* 4, 161–170 (2004). <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500245>
11. Ruzickova, M., Turecki, G. & Alda, M. Pharmacogenetics and mood stabilization in bipolar disorder. *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 123C, 18–25 (2003). <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.20010>
12. Ballon, J. S. & Lieberman, J. A. Advances in the Management of Treatment- Resistant Schizophrenia. *Focus (Madison).* 8, 475–487 (2010). <https://doi.org/10.1176/foc.8.4.foc475>
13. Pina-Camacho, L. et al. Estudio farmacogenético del tratamiento a largo plazo con antipsicóticos de segunda generación y sus efectos adversos metabólicos (Estudio SLiM): justificación, objetivos, diseño y descripción de la muestra. *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.* 7, 166–178 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2014.05.004>
14. Tsai, M.-H. et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response. *Pharmacogenomics* 11, 537–546 (2010). <https://doi.org/10.2217/pgs.09.168>
15. Hodgson, K. et al. Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response. *J. Psychopharmacol.* 28, 133–141 (2014). <https://doi.org/10.1177/0269881113512041>
16. Thümmeler, S. et al. Pharmacoresistant severe mental health disorders in children and adolescents: Functional abnormalities of cytochrome P450 2D6. *Front. Psychiatry* 9, 1–5 (2018). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00002>
17. Butler, M. G. Pharmacogenetics and Psychiatric Care: A Review and Commentary. *J. Ment. Heal. Clin. Psychol.* 2, 17–24 (2018). PMID: 30556062; PMCID: PMC6291002
18. Lam, Y. W. F. & Someya, T. Pharmacogenomics in Psychiatric Disorders. *Pharmacogenomics* (Elsevier Inc., 2019). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-812626-4.00007-3>
19. Garrick, H. A. et al. A genome-wide association study of citalopram response in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 67, 133–138 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.029>
20. Ising, M. et al. A genome-wide association study points to multiple loci that predict antidepressant drug treatment outcome in depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 966–975 (2009). <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.95>
21. Perlis, R. H. et al. A genome-wide association study of response to lithium for prevention of recurrence in bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 166, 718–725 (2009). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08111633>
22. Pearce, N., Foliaki, S., Sporle, A. & Cunningham, C. Genetics, race, ethnicity and health. *Bmj* 328, 7487 (2004). <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7447.1070>
23. Kato, M. & Serretti, A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol. Psychiatry* 15, 473–500 (2010). <https://doi.org/10.1038/mp.2008.116>
24. Huang, E. et al. BDNF Val66Met polymorphism and clinical response to antipsychotic treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder patients: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 19, 269–276 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41397-018-0041-5>
25. Maciukiewicz, M. et al. Genetic validation study of protein tyrosine phosphatase receptor type D (PTPRD) gene variants and risk for antipsychotic-induced weight gain. *J. Neural Transm.* 126, 27–33 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1921-1>
26. Huo, R. et al. Association of dopamine receptor D1 (DRD1) polymorphisms with risperidone treatment response in Chinese schizophrenia patients. *Neurosci. Lett.* 584, 178–183 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.08.041>
27. Xiong, Y. et al. A pharmacogenetic study of risperidone on chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2) in Chinese Han schizophrenia patients. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 51, 153–158 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.01.017>
28. Gupta, M. et al. Genomics Identifying a predictive model for response to atypical antipsychotic monotherapy treatment in south Indian schizophrenia patients. *Genomics* 102, 131–135 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2013.02.002>

29. Lee, S. et al. Association Study of 27 Annotated Genes for Clozapine Pharmacogenetics. *32*, 441–448 (2012). <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31825ac35c>
30. Sychev, D. A., Burashnikova, I. S. & Kazakov, R. E. 1846G>A polymorphism of CYP2D6 gene and extrapyramidal side effects during antipsychotic therapy among Russians and Tatars: A pilot study. *Drug Metab. Pers. Ther.* *31*, 205–212 (2016). <https://doi.org/10.1515/dmpt-2016-0027>
31. Gareeva, A. E. et al. Polymorphism of brain neurotransmitter system genes: Search for pharmacogenetic markers of haloperidol efficiency in Russians and Tatars. *Mol. Biol.* *49*, 858–866 (2015). <https://doi.org/10.7868/S0026898415050079>
32. Hwang, R. et al. Association study of four dopamine D1 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response. *J. Psychopharmacol.* *21*, 718–727 (2007). <https://doi.org/10.1177/0269881106072341>
33. Müller, D. J. et al. Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacogenomics J.* *12*, 156–164 (2012). <https://doi.org/10.1038/tpj.2010.65>
34. Arranz, M. J., Rivera, M. & Munro, J. C. Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia. *CNS Drugs* *25*, 933–939 (2011). <https://doi.org/10.2165/11595380-000000000-00000>
35. Blanc, O., Brousse, G., Meary, A., Leboyer, M. & Llorca, P. M. Pharmacogenetic of response efficacy to antipsychotics in schizophrenia: Pharmacodynamic aspects. Review and implications for clinical research. *Fundam. Clin. Pharmacol.* *24*, 139–160 (2010). <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00751.x>
36. Brandl, E. J. et al. The role of the ITIH3 rs2535629 variant in antipsychotic response. *Schizophr. Res.* *176*, 131–135 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.032>
37. Xu, Q. et al. Association studies of genomic variants with treatment response to risperidone, clozapine, quetiapine and chlorpromazine in the Chinese Han population. *Pharmacogenomics J.* *16*, 357–365 (2016). <https://doi.org/10.1038/tpj.2015.61>
38. Kato, M. et al. 5-HT2A gene variants influence specific and different aspects of antidepressant response in Japanese and Italian mood disorder patients. *Psychiatry Res.* *167*, 97–105 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.12.012>
39. Paddock, S. et al. Association of GRIK4 with outcome of antidepressant treatment in the STAR\*D cohort. *Am. J. Psychiatry* *164*, 1181–1188 (2007). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06111790>
40. Camarena, B. et al. Association study between serotonin transporter gene and fluoxetine response in Mexican patients with major depressive disorder. *Clin. Neuropharmacol.* *42*, 9–13 (2019). <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000315>
41. Wong, M. L. et al. Phosphodiesterase genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant treatment response. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *103*, 15124–15129 (2006). <https://doi.org/10.1073/pnas.0602795103>
42. Dong, C., Wong, M. L. & Licinio, J. Sequence variations of ABCB1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, CREB1, CRHR1 and NTRK2: Association with major depression and antidepressant response in Mexican-Americans. *Mol. Psychiatry* *14*, 1105–1118 (2009). <https://doi.org/10.1038/mp.2009.92>
43. Licinio, J., Dong, C. & Wong, M.-L. Novel Sequence Variations in the Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene and Association With Major Depression and Antidepressant Treatment Response. *66*, 488–497 (2009). <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.38>
44. Wong, M.-L. et al. Clinical Outcomes and Genome-Wide Association for a Brain Methylation Site in an Antidepressant Pharmacogenetics Study in Mexican Americans. *Am J Psychiatry.* *171* 1297–1309 (2014). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.12091165>
45. Serretti, A. et al. Influence of TPH2 variants on diagnosis and response to treatment in patients with major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res.* *189*, 26–32 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.02.001>
46. Chaudhry, I. B., Neelam, K., Duddu, V. & Husain, N. Ethnicity and psychopharmacology. *J. Psychopharmacol.* *22*, 673–680 (2008). <https://doi.org/10.1177/0269881107082105>
47. Squassina, A. et al. Evidence for association of an ACCN1 gene variant with response to lithium treatment in Sardinian patients with bipolar disorder. *Pharmacogenomics* *12*, 1559–1569 (2011). <https://doi.org/10.2217/pgs.11.102>
48. Chen, C. H. et al. Variant GADL1 and response to lithium therapy in bipolar I disorder. *N. Engl. J. Med.* *370*, 119–128 (2014). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212444>
49. Murphy, E. et al. Race, genetic ancestry and response to antidepressant treatment for major depression. *Neuropsychopharmacology* *38*, 2598–2606 (2013). <https://doi.org/10.1038/npp.2013.166>
50. Yoshida, K. et al. The G196A polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and the antidepressant effect of milnacipran and fluvoxamine. *J. Psychopharmacol.* *21*, 650–656 (2006). <https://doi.org/10.1177/0269881106072192>
51. Domschke, K. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene: no major impact on antidepressant treatment response. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* *13*, 93–101 (2010). <https://doi.org/10.1017/S1461145709000030>

52. Urban, T. Race, Ethnicity, Ancestry, and Pharmacogenetics. *Mt. Sinai J. Med.* 77, 133–139 (2010). <https://doi.org/10.1002/msj.20168>
53. Tandon, R. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: An overview. *J. Clin. Psychiatry* 72, 4–8 (2011). <https://doi.org/10.4088/JCP.10075su1.01>
54. Spertus, J., Horvitz-Lennon, M., Abing, H. & Normand, S. L. Risk of weight gain for specific antipsychotic drugs: A meta-analysis. *npj Schizophr.* 4, 1–7 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41537-018-0053-9>
55. Won, E. & Kim, Y. K. An oldie but goodie: Lithium in the treatment of bipolar disorder through neuroprotective and neurotrophic mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 18, (2017). <https://doi.org/10.3390/ijms18122679>
56. Zuñiga Carrasco, D. R. & Riera Recalde, A. Y. Salud mental y uso racional de litio en el Ecuador, un tema controversial. *Rev Fac Cien Med* 42, 182–185 (2017). [https://doi.org/10.29166/ciencias\\_medicas.v42i1.1580](https://doi.org/10.29166/ciencias_medicas.v42i1.1580)

# Memoria Episódica en las Etapas Preclínicas de la Enfermedad de Alzheimer Genética

## *Episodic Memory In The Preclinical Stages Of Genetic Alzheimer's Disease*

Eliana Henao-Arboleda, David Pineda

### Resumen

**Introducción:** La memoria episódica (ME) permite recordar hechos o experiencias vividas por el individuo, está asociada al lóbulo temporal medial (LTM), el cual forma circuitos con diferentes áreas de asociación cortical. La alteración de la ME es el primer síntoma en la enfermedad de Alzheimer (EA), la cual se explica por el depósito anormal de beta amiloide ( $\beta$ A) y de proteína tau fosforilada (PTF) en el LTM.

**Desarrollo:** Se hace una revisión y discusión acerca de los componentes de la ME y su forma de medición, en especial en lo relacionado con la EA genética en su fase preclínica. Se revisa la relación de los componentes de ME con la actividad y el depósito de  $\beta$ A y PTF en las estructuras del LTM y sus conexiones, usando tomografía de emisión de positrones (sigla en inglés: PET) del cerebro, particularmente en los miembros asintomáticos de las familias con riesgo genético de EA precoz, causado por la mutación E280A en presenilina 1 (PSN1).

**Conclusiones:** Los estudios revisados tienden a validar la hipótesis según la cual la ME permite la consolidación y recuerdo de las experiencias vividas por el individuo, esta condición le permite aprender del pasado. La ME suele medirse con tareas de memoria verbales donde solo que explora una de sus características (tipo de información presentada) en este caso los miembros asintomáticos portadores de la mutación E280A PSN1 para EA genética muestran ejecuciones inferiores en este tipo de tareas, estas se correlacionan con hallazgos patológicos hasta 20 años antes del inicio de la demencia.

**Palabras clave:** memoria episódica, preclínico, Alzheimer, Lóbulo temporal medial e hipocampo

### Abstract

**Introduction:** Episodic memory (EM) allows us to recall events or lived experiences. EM is associated to the medial temporal lobe (MTL) activity, which has circuits integrated by different cortical association areas. EM impairment is the first symptom of Alzheimer's disease (AD), which is explained by the abnormal beta amyloid ( $\beta$ A) and phosphorylated tau protein (PTF) deposition in the MTL.

**Development:** A review about EM components and its assessment is done, especially related to preclinical stages of genetic AD. The relationship of EM components to  $\beta$ A and TFP deposition and the activity of MTL networks, using positron emission tomography (PET) of the brain, particularly in asymptomatic members of families at genetic risk for early AD, caused by the E280A mutation in preseniline 1 (PSN1), is revised.

**Conclusions:** The reviewed studies trend to validate the hypothesis, which would suggest that EM allows us to consolidate and recalling lived subjective experiences, which also allows us learning from the past. EM has been assessed with verbal declarative memory tasks. The asymptomatic members, carrying the E280A PSN1 mutation for genetic AD, have showed lower scores than asymptomatic non carriers on these memory tasks, which significantly correlates to PET-amyloid and PET-tau of MTL signals, up to 20 years before dementia onset.

**Keywords:** Episodic Memory, Alzheimer's Disease, Medial Temporal Lobe, Hippocampus

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

### Introducción

La memoria episódica (ME) se define como un sistema neurocognitivo que facilita el recuerdo de hechos asociados a las experiencias vividas diariamente por el individuo,<sup>1,2</sup> permite almacenar y posteriormente evocar información relacionada con el tiempo, el espacio y el lugar

donde ocurren sus vivencias, incluyendo los detalles de los sucesos, lo que facilita el aprender del pasado,<sup>3</sup> es lo que posibilita a las personas regresar al pasado y revivir experiencias ya vividas, permitiendo definir su identidad y su individualidad.<sup>3</sup>

Hospital Pablo Tobón Uribe, Grupo de Neurociencias de Antioquia. Grupo de Neuropsicología y Conducta Universidad de San Buenaventura; Grupo de Neuropsicología y Conducta Universidad de Antioquia - Medellín, Colombia.

Correspondencia:  
Eliana Henao-Arboleda, Mg.  
Grupo de Neurociencias de Antioquia.  
Sede de Investigación Universitaria (SIU). Calle 62, n° 52-59. Medellín, Colombia.  
E-mail: elihenaoa@gmail.com



La ME depende en gran medida del adecuado funcionamiento del lóbulo temporal medial (LTM), especialmente del hipocampo, el cual se encuentra conectado con redes que provienen de la corteza entorrinal, parahipocampal, perirrinal, prefrontal y parietal;<sup>4-6</sup> estas estructuras se encuentran interconectadas con diferentes áreas de asociación cortical.

La alteración en alguna de las estructuras implicadas en la ME, en especial del hipocampo, puede generar en el individuo dificultades para almacenar y recordar nueva información, lo que afecta la capacidad de aprendizaje del sujeto. Este tipo de compromiso se puede presentar en diferentes entidades neurológicas. En la enfermedad de Alzheimer (EA) el compromiso hipocampal se explica por la acumulación anormal de beta-amiloide ( $\beta$ A), que se inicia en estructuras del LTM, afectando las conexiones con otras áreas corticales y subcorticales.<sup>7,8</sup> El funcionamiento del LTM se afecta por el depósito de  $\beta$ A y de proteína tau fosforilada (PTF) en la región subhipocampal anterior, lo cual produce alteraciones en las redes neuronales implicadas en la ME y en la memoria semántica (MS). El depósito de PTF produce los ovillos neurofibrilares (ONF), que aparecen primero en la corteza trans-entorrinal, estructura que pertenece a la porción medial de la corteza perirrinal; luego se diseminan por la corteza entorrinal y después por el hipocampo. En el hipocampo los ONF primero aparecen en la porción CA1, luego se distribuyen en el resto de la paleocorteza y finalmente en la neocorteza temporal. Cuando los ONF alcanzan el sistema límbico se compromete la parte posterior del LTM, lo cual producirá alteración de la ME o de contexto, acompañada de compromiso simultáneo de la MS. Estos cambios corresponden a lo descrito en la etapa inicial de la EA.<sup>9</sup> Hoy se conoce que, al momento de la aparición de estos primeros eventos sintomáticos de deterioro amnésico, han pasado 10 a 20 años del inicio de la cascada patológica producida por el depósito de  $\beta$ A y PTF;<sup>10,11</sup> los estudios con neuroimágenes de tomografía de emisión de positrones (Sigla PET: del inglés Positron Emission Tomography) para  $\beta$ A, han validado esta hipótesis.<sup>11</sup> PET para PTF (PET-tau) ha permitido estimar la cantidad de ovillos neurofibrilares en etapas presintomáticas de la EA genética.<sup>12</sup> Esto ha permitido definir los estadios de la enfermedad, incluyendo las características de las etapas preclínicas. En el primer estadio, los portadores asintomáticos de una mutación para EA genética, E280A en presenilina 1 (PSN1) se detecta amiloidosis anormal en algunas zonas del cerebro, que aparece hasta 30 años antes de los primeros síntomas. El segundo estadio se caracteriza por la detección directa de biomarcadores moleculares en el líquido cefalorraquídeo (LCR); por ejemplo, polímeros de  $\beta$ A de 42 aminoácidos y PTF; además de PET-tau positivo en algunas regiones del cerebro; lo cual cambios relacionados con neurodegeneración, que se observan entre 2 a 5 años antes de las prime-

ras quejas de memoria. En el tercer estadio preclínico se encuentran los bio-marcadores descritos más las primeras quejas de memoria, con ejecuciones normales en las pruebas neuropsicológicas utilizadas en la clínica.<sup>13-20</sup> Se ha supuesto que estos datos provenientes del estudio de la EA genética pudieran extrapolarse a la EA esporádica o de inicio tardío. En esta dirección, algunos autores han informado cambios en etapas preclínicas de EA genética en algunas medidas de ME, como la prueba de recuerdo libre y recuerdo facilitado (Sigla FCSRT: del inglés Free and Cued Selective Reminding Test)<sup>21</sup> y en la prueba de memoria lógica de la escala de memoria Weschler;<sup>22</sup> sin embargo, los datos de los estudios, aunque significativos, no generan un tamaño de efecto suficiente que permita un uso clínico de los hallazgos;<sup>23,24</sup> por esto se hace necesario continuar explorando herramientas diagnósticas más sensibles, especialmente con el modelo determinista de la EA por mutación E280A PSN1.<sup>18-20,25,26</sup>

En este artículo se hace una revisión intencional acerca de las características de la ME, se mencionan aspectos relacionados con el tipo de información que procesa este sistema reafirmando la conceptualización frente a la diferencia entre la memoria autobiográfica y la memoria episódica, también se hace énfasis sobre la estrecha relación que existe entre la memoria episódica y la memoria semántica. Se contempla de forma más detallada componentes específicos del procesamiento de la información como el espacio, el tiempo y la consciencia de las vivencias de un sujeto, las estructuras cerebrales implicadas, para finalmente abordar las alteraciones a partir de una de las patologías neurológicas más asociadas al compromiso de la ME, la cual ha sido asociada hasta el momento como el síntoma inicial en el curso de la enfermedad de Alzheimer.

### **Memoria episódica**

Endel Tulving fue el primero en teorizar acerca del funcionamiento de la ME en 1972, su propuesta plantea que la ME permite el recuerdo de la información de experiencias vividas; para que esto sea posible se requiere de la habilidad para viajar mentalmente en el tiempo denominada en inglés como “mental time travel.” Para Tulving este proceso requiere de una adecuada “conciencia” o capacidad de introspección. Esto quiere decir que el individuo debe haber vivido la experiencia y ser consciente de lo que recuerda, lo cual da lugar a concepto de conciencia autoconsciente, que se entiende como la capacidad del sujeto para identificar que el recuerdo es sobre algo vivido personalmente (consciencia de la experiencia ocurrida en el pasado personal).<sup>27</sup>

Tulving plantea dos subsistemas, que se diferencian por la información que procesan, por el desarrollo filogenético como ontogenético y también por el sustrato neuronal involucrado en cada uno. El primer subsistema está

relacionado con el tiempo y el espacio, el cual se asociaría con la ME. El segundo subsistema se relaciona con la información o conocimiento general, el cual se ha definido como MS.<sup>1</sup> La MS está relacionada con procesos del lenguaje, en especial con el significado de las palabras.<sup>27</sup> El subsistema de la ME está relacionado con la codificación y el recuerdo de experiencias vividas por el individuo, esta información está determinada por la temporalidad y por el espacio donde se desarrolló el evento. Es el sistema de memoria que permite al sujeto re-experimentar de manera consciente experiencias del pasado.<sup>27</sup> La afectación del sistema de ME hace que el individuo pierda información acerca de sus actividades cotidianas, esta condición se ha identificado como el síntoma más temprano de la EA.<sup>28</sup>

La ME y la MS comparten algunas de sus características: tienen una capacidad ilimitada, manipulan información declarativa y representacional, el contenido de la información puede describirse en términos de objetos y sus relaciones, adquieren la información de manera similar- tanto así que el acceso a los datos a una de ellas no puede darse sin acceder al otro sistema simultáneamente.<sup>29</sup> A pesar de compartir algunos de sus componentes, estos sistemas actúan de manera diferenciada,<sup>30</sup> sin embargo la MS depende de la ME debido a que se aprende por medio de las experiencias, el deterioro de la MS esta asociado al compromiso en la ME.<sup>31</sup>

Así como Tulving ha avanzado en la conceptualización de la ME, Hasselmo y cols.<sup>36</sup> incluyen, como parte de la codificación y el recobro de información otras características como la velocidad y la dirección del movimiento de los sucesos y su contexto; por eso plantea, que los eventos son como una foto instantánea, se debe tener en cuenta aspectos como la dirección de la cabeza, la velocidad y la dirección de los movimientos y las características del estímulo.

El funcionamiento de la ME, también se explica teniendo en cuenta tres características propias de la información que hace parte de la experiencia del individuo: el "qué," el "dónde" y el "cuándo." No siempre la información contiene los tres elementos, por esto surge la propuesta de estudiar dos tipos de combinaciones "el qué y el dónde" y "el qué y el cuándo." En el caso del "qué y el dónde" se habla de ME de contexto espacial y obedece a la habilidad para recordar el lugar donde sucedieron los eventos. El "qué" corresponde a la representación del dato que se va a recordar y el "dónde" está relacionado con el lugar específico en el cual sucedió el evento (Dato-lugar). De otro lado, en el "qué" y en el "cuándo" la información está relacionada con el contexto temporal en el que sucedió el evento.<sup>32</sup> Sin embargo se habla como una debilidad de las investigaciones de ME, que los instrumentos utilizados en su evaluación, dan prioridad a la exploración del "qué," pues las herramientas son listas de palabras y otros materiales verbales, usualmente frases o narraciones.<sup>37,18,24,25</sup>

Entonces, lo que realmente se mide con estas herramientas es la cantidad de información recordada o reconocida ("Qué"). Para incluir el "dónde" y el "cuándo" se le debe pedir al sujeto que proporcione información contextual acerca del escenario y del tiempo en el que sucedió la presentación del listado de palabras, o las frases, o las narraciones. Al ignorar los aspectos específicos de la ME, se muestra el desinterés de los científicos de la cognición frente a los aspectos cruciales que diferencian la ME y la MS, dentro del constructo general de memoria declarativa y no declarativa. Estos elementos son la autooética (núcleo de la ME y de la memoria procedimental) y la noética (núcleo de la MS). Ambos componentes, asumidos en términos de la conciencia o intención, y en relación con el almacenamiento y la evocación de la información. La conciencia se refiere al conocimiento preciso acerca del escenario y el tiempo que se debe tener para recordar un hecho o un evento. De otro lado, están los conocimientos implícitos en la evocación de la información procedimental, que se ejecutan con precisión, sin que haya conciencia del momento en el que se adquirió el aprendizaje.<sup>27</sup>

En la ME se pueden identificar nueve características que la distingue de otros componentes de la memoria.<sup>38</sup>

1. Retención de detalles específicos del evento (recordar un sonido, una textura, un olor), sin ser registros exactos de la experiencia, la evocación es como si la situación se estuviera viviendo.
2. Inhibición episódica: los detalles de un recuerdo se encuentran en diferentes niveles de accesibilidad, existen recuerdos a los que no se puede acceder a través de la ME pero pueden evocarse como conocimiento conceptual (fenómeno de activación/inhibición).
3. Representación en forma de imágenes visuales: los episodios vividos se evocan como imágenes mentales. Las imágenes visuales pueden aumentar la cantidad de información que contienen. Este tipo de actividad no necesariamente se hace de forma consciente.
4. Los recuerdos episódicos tienen una perspectiva de campo o de observador.<sup>39</sup> Las memorias de campo se asocian con la experiencia del recuerdo y las de observación están asociadas a la forma como el individuo se ve así mismo al hacer memoria, esta característica varía de acuerdo con la antigüedad del recuerdo (por ejemplo: ¿como era usted en su infancia?).
5. Representación en segmentos de corta duración de la experiencia previa: los recuerdos episódicos especialmente los visuales representan segmentos de corta duración de una experiencia.
6. Representación en una dimensión temporal en orden de ocurrencia. Es posible recordar eventos realizados a través de una secuencia de adelante

hacia atrás y de atrás hacia delante, favorece el recuerdo del pasado e imaginar el futuro, denominado sistema de imágenes de recuerdo.

7. Olvido Rápido. los recuerdos no permanecen por largos periodos de tiempo en la memoria a largo plazo, en la medida que el intervalo de retención aumenta el acceso a estos recuerdos se pierde.
8. Recuerdo específico de eventos: se requiere de información específica para poder mantener el registro detallado de los procesos que se llevan a cabo para cumplir objetivos, se debe contar con información específica para poder evaluar las metas con facilidad.
9. Experimentación de forma recolectada cuando se accede. Los recuerdos episódicos también participan en el proceso de aprendizaje. Es probable que los conocimientos primeros contengan características episódicas y luego se conviertan en conocimiento conceptual.

Así como se ha establecido una clara diferencia entre los sistemas de ME y MS, es necesario discutir acerca de la distinción entre la ME y la autobiográfica (MA), que para algunos autores<sup>27</sup> corresponde a conceptos equivalentes. La MA esta íntimamente relacionada con las experiencias propias del individuo, con su "yo" (self), las emociones, las metas asociadas, a las experiencias acumuladas desde la infancia y por eso le permite a la persona construir su identidad y definir una historia de vida en forma continua. La MA incluye tanto a la ME como la MS; de manera más precisa, la MA contiene conocimiento autobiográfico, práctico, de los eventos, además llega hasta lo más abstracto, a lo conceptual. Aunque inicialmente la MA está asociada a la historia de vida ("yo conceptual") también contiene conocimiento general<sup>40</sup> y es predominantemente humana mientras que la ME contiene información perceptiva, conceptual y afectiva procesada inconscientemente.<sup>38</sup>

De esta forma la ME es un sistema encargado de la consolidación de la información y su posterior recuerdo, para que esto sea posible este sistema requiere de conexiones tanto propias como externas y para ahondar en su funcionamiento es determinante conocer sus características y el tipo de conexiones neuronales que establece.

### **Estructuras cerebrales involucradas en la ME**

El papel del LTM en la memoria empieza a ser objetivado desde 1880 con los postulados de Theodore Ribot, quien documentó alteraciones de memoria reciente en las demencias, posteriormente Sergei Korsakoff describió déficits en el recuerdo de eventos recientes y cambios comportamentales en pacientes alcohólicos. Más adelante, en 1900, Fuller y posteriormente Herderson y Maclachlan reportaron que la formación hipocampal se encontraba alterada en pacientes amnésicos y en 1906 Alois Alzheimer

describe un paciente con pérdida progresiva de la memoria, posterior compromiso cognitivo generalizado y cambios comportamentales, condición que fue definida como EA. A pesar de estos reportes, es solo hasta el año 1954 cuando empieza a tener mayor relevancia la asociación de la amnesia para eventos nuevos con la alteración del LTM, con los hallazgos reportados por William Scoville, quien describió la alteración de la memoria en dos pacientes que habían sido sometidos a la resección bilateral del área rostral del LTM, uno de ellos era el paciente HM.<sup>33</sup> Este investigador postuló que el LTM estaba implicado en la consolidación y el recuerdo de información episódica. Posteriormente en 1957 junto con Brenda Milner reportó una serie de 10 casos de pacientes con resecciones del LTM que clasificaron en tres 3 grupos: primer grupo conformado por 3 sujetos con alteración severa de la memoria anterógrada entre ellos H.M. El segundo grupo alteración moderada conformado por 4 sujetos y el tercer grupo con 2 sujetos sin compromiso de la memoria, todos los pacientes presentaron resección bilateral del LTM que involucró al hipocampo y al giro hipocampal.<sup>33</sup> Posteriormente Tulving describe un paciente K.C. que a los 30 años había sufrido un traumatismo craneoencefálico con lesiones en diferentes regiones corticales y subcorticales, que incluía los lóbulos temporales.<sup>41</sup> Este paciente presentaba amnesia anterógrada para experiencias personales y para información semántica además de alteración de la memoria retrograda pero sólo para recordar experiencias personales, mientras que el conocimiento semántico adquirido estaba más conservado. De esta forma K.C. presentaba alteración de la memoria episódica y de la conciencia auto-noética, mientras la MS y la conciencia noética estaban conservadas.<sup>27</sup>

En 1949 Donald Hebb propone por primera vez que la memoria esta conformada por subsistemas de almacenamiento transitorio de información que depende de circuitos neuronales redundantes organizados en sistemas perdurables, ligados a cambios en la estructura neuronal especialmente cambios sinápticos.<sup>42</sup>

Una nueva etapa en el estudio de la ME y su relación con el LTM se viene desarrollando con los avances en neuroimágenes. Estos procedimientos tienen la ventaja de explorar el cerebro en vivo, son métodos poco invasivos y en algunas técnicas se permite el contraste entre lo anatómico y lo funcional. Con la aparición de la resonancia magnética funcional (sigla fMRI, del inglés Functional Magnetic Resonance Images), la PET y la electroencefalografía (EEG), se ha confirmado la importancia del LTM en el funcionamiento de la memoria y la profundización en su activación diferencial frente a la codificación de los estímulos presentados y su posterior recuperación. También se ha planteado que el hipocampo de manera diferencial interviene en el recuerdo de eventos asociativos, y la corteza peririnal o entorrinal se activa para la familiaridad o para los recuerdos no asociativos basados en elementos,<sup>3</sup> aunque los hallazgos

no son concluyentes, el análisis a través de las neuroimágenes o de la neurofisiología permiten que se planteen estas explicaciones como bastante plausibles.

El LTM está compuesto de diferentes estructuras, entre las que se encuentran el hipocampo, la corteza parahipocampal, la perirrinal y la entorrinal; entre todas se facilita el funcionamiento de la memoria declarativa, de la que hacen parte la MS y la ME. Específicamente el hipocampo (incluido el giro dentado, el asta de Amón y el subículo) es la estructura más asociada al funcionamiento de la ME. La alteración de la ME produciría dificultad para almacenar nueva información (amnesia anterógrada). El hipocampo se comunica a través del fórnix con ambos cuerpos mamilares y el núcleo anterior del tálamo. Otras estructuras que están siendo estudiadas con especial atención son la corteza retrosplenial y el cíngulo posterior, los cuales se han relacionado específicamente con la evocación de la información.<sup>43</sup>

Diversos estudios han definido al hipocampo como la estructura encargada de la codificación de la información. Esta estructura contiene células que están involucradas en la representación y el recuerdo de ubicaciones espaciales, además tiene conexiones con las otras estructuras ubicadas en el LTM y con componentes subcorticales y corticales.<sup>44,45</sup> Las áreas corticales, como la corteza prefrontal, permiten el recuerdo consciente de la información y las áreas del lóbulo parietal permiten el procesamiento perceptual de la información. Otros autores han planteado que algunas estructuras del lóbulo parietal intervienen en el recuerdo de ME pudieran relacionarse con la toma de decisiones al evocar.<sup>23</sup>

Con los avances de la neurofisiología y sus herramientas de neuroimágenes, se ha podido comprender el proceso de codificación y el recuerdo de la información. Se han encontrado diferencias en las estructuras que están involucradas en cada uno de estos procesos. La formación hipocampal rostral es más activa durante la codificación, en cambio la formación hipocampal es más activa durante el recuerdo. Por otro lado la corteza prefrontal ventrolateral se encuentra involucrada en las estrategias espontáneas para codificar información.<sup>3</sup>

La corteza prefrontal, a través de la corteza parahipocampal, produce un patrón de actividad neuronal hacia el hipocampo y este a su vez genera un grupo de conexiones sinápticas en su interior, que inicia en CA3, que pasa luego a CA1, posteriormente pasa al subículo y luego retorna, vía parahipocampal, hacia la corteza prefrontal. En este caso el hipocampo, aunque no contiene la información, facilita el recuerdo que permanecerá temporalmente.<sup>8,46</sup>

El sustrato neurofisiológico asociado a la ME es un sistema neuronal que constantemente está capturando información del ambiente que rodea al individuo y lo hace de forma automática (proceso abajo/ arriba), pero también puede recibir información de manera intencional y del recuerdo de lo almacenado (proceso arriba/ abajo).

Con base en observaciones realizadas a través de PET y fMRI se ha definido de forma precisa que el procesamiento de la ME se realiza de forma asimétrica; esto quiere decir que la codificación y el recobro de la información se llevan a cabo de manera diferencial. En este sentido, la corteza prefrontal izquierda es la encargada, en mayor medida, de la codificación de la información en la ME, mientras que la corteza prefrontal derecha está más involucrada en el recobro de la información.<sup>47</sup> Esta propuesta ha sido confirmada y definida dentro del modelo de la codificación y recuerdo asimétrico (Sigla HERA, del inglés: Hemispheric Encoding/Retrieval Asymmetry). Sin embargo, otros autores plantean que este modelo es difícil de generalizar a otras modalidades diferentes a las imágenes funcionales y que en estudios realizados en pacientes con cerebro dividido la ME no se encuentra afectada significativamente.<sup>48</sup>

Estudios de EEG han descrito las interacciones neurofisiológicas de los circuitos corticales en el funcionamiento neuronal de estructuras como el hipocampo, la amígdala y la corteza entorrinal implicadas en ME. Un estudio ha mostrado la importancia de estas estructuras en la codificación y en la recuperación de la información, especialmente en el proceso de identificación de rostros conocidos.<sup>49</sup> En este proceso se ha reportado aumento de las oscilaciones corticales en frecuencias correspondientes al ritmo theta, lo que se ha asociado con los procesos de codificación y recuperación de la información episódica.<sup>36</sup>

Norman, Detre & Polin plantean diferentes modelos explicativos para entender el funcionamiento de la ME; estos han sido definidos en dos tipos: de origen biológico, basados en el reconocimiento y la recuperación de la información, y los modelos abstractos, que describen el funcionamiento en términos de algoritmos; aunque los autores no explican cómo se implementan en el cerebro.<sup>50</sup> En el modelo biológico se habla de sistemas de memoria basados en la potencia de la conexión de las redes y su nivel de activación, estos dos mecanismos intervienen en el reconocimiento y en el recuerdo de la información; la potencia se relaciona con cambios duraderos en los procesos sinápticos y los mecanismos basados en la activación se asocian al patrón de actividad neuronal provocado por el estímulo, involucrando diferentes estructuras cerebrales y se explica desde diferentes modelos teóricos.<sup>51</sup>

El sistema de aprendizaje complementario (Sigla CLS, del inglés: Complementary Learning System) intenta explicar el funcionamiento de la ME, este modelo involucra a la neocorteza y al hipocampo como estructuras importantes en el funcionamiento de la ME. En el caso de la neocorteza facilita la formación del sustrato del modelo interno de la estructura del entorno y el hipocampo se especializa en memorizar rápida y automáticamente los patrones de actividad cortical que pueden recuperarse más tarde (en función de señales parciales).<sup>51,52</sup>

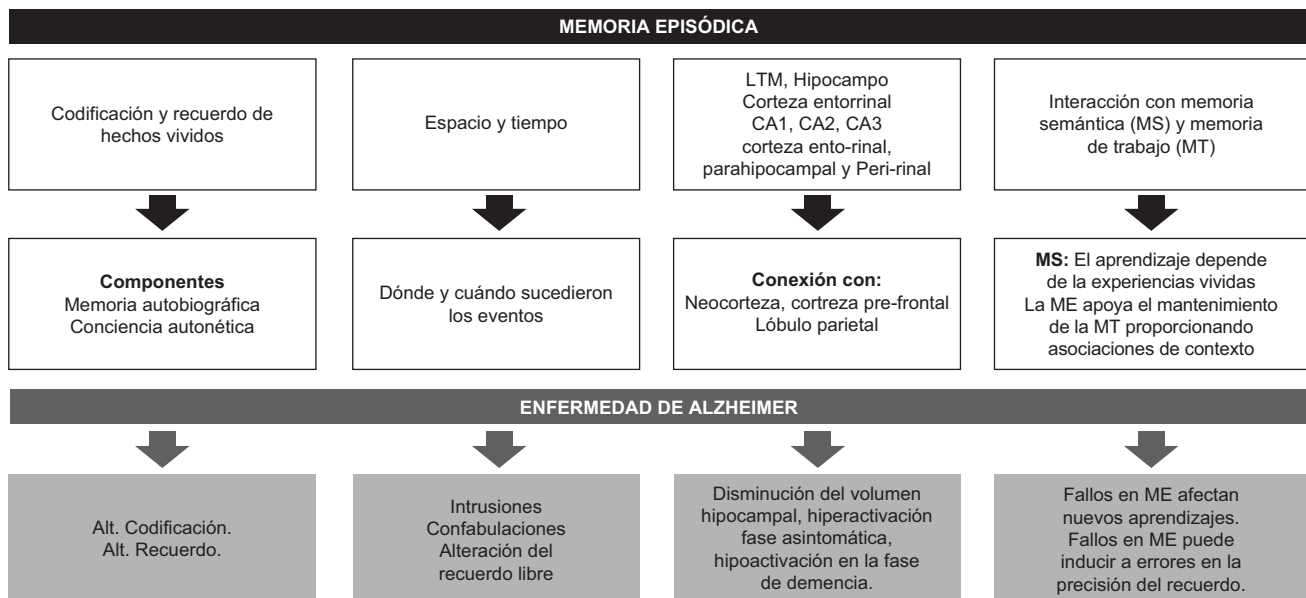
La neocorteza aprende de forma progresiva ajustándose poco a poco a su modelo interno del entorno en respuesta a la nueva información. En esta estructura se asignan representaciones similares (superpuestas) a estímulos parecidos, haciendo posible que se generalice a estímulos nuevos basados en su similitud con estímulos experimentados previamente. En el hipocampo se asignan representaciones distintas, separadas por patrones, a los estímulos, independientemente de su similitud, de esta forma el hipocampo memoriza rápidamente patrones arbitrarios de actividad cortical sin sufrir interferencias, pudiéndose recuperar posteriormente. El hipocampo contribuye a la memoria de reconocimiento para evocar detalles específicos estudiados, mientras que la neocorteza contribuye al reconocimiento de una señal de familiaridad.<sup>52</sup> Específicamente la corteza entorrinal envía y recibe información del hipocampo, esta estructura se encarga de unir conjuntos de características neocorticales coexistentes (correspondientes a un episodio particular), desde la corteza entorrinal el estímulo llega la región CA3, donde se efectúa la representación del episodio y la recuperación en las unidades, las cuales se vinculan de nuevo con el patrón original de actividad clínica; posteriormente la información pasa a la región CA1, la cual contiene una representación del patrón de entrada, que es invertible y que sale nuevamente, para conectarse con la corteza entorrinal. Por lo tanto, desde CA1 se trasladan representaciones dispersas entre CA3 y representaciones más superpuestas en la corteza entorrinal. Entre el hipocampo y la corteza entorrinal se encuentra el giro dentado, que interviene en este proceso, facilitan-

do la separación de los patrones. En síntesis, la corteza entorrinal mantiene comunicación con el hipocampo, especialmente con la región CA3 (ya sea de forma directa a través del giro dentado), que a su vez envía la información a la región CA1, y, finalmente, la hace llegar de nuevo a la corteza entorrinal. A este proceso se le denomina patrón de terminación; esto le permite al hipocampo recuperar una versión completa de un patrón en respuesta a una señal parcial.<sup>51-54</sup>

En el CLS también se resalta la importancia de la corteza perirrinal en el proceso de aprendizaje de la información; en este sentido, se plantea que, al presentar un estímulo por primera vez, las unidades de la corteza perirrinal responderán unas más fuertemente que otras; las unidades denominadas "ganadoras" responderán más intensamente al mismo elemento la próxima vez que se presente. La reacción de las ganadoras desencadenan un aumento en la inhibición de la retroalimentación a las unidades "perdedoras", por tal razón algunas neuronas perirriales muestran una respuesta disminuida en función de la familiaridad del estímulo, condición que se asocia con el recuerdo y el reconocimiento de información ya conocida.<sup>51,52</sup>

En resumen, la ME está determinada por diferentes estructuras, las más importante es el LTM, en especial el hipocampo, que participa en la codificación y almacenamiento de la información, y sus conexiones con estructuras corticales, las cuales facilitan el recuerdo de lo almacenado. Este proceso permite el aprendizaje de nueva información y la posibilidad de volver al pasado. (Tabla 1)

**Tabla 1.** El estudio de la memoria episódica (ME) ha permitido conocer de manera detallada la forma con se produce el aprendizaje y el recuerdo de hechos, condición afectada de manera significativa desde las etapas preclínicas de la enfermedad de Alzheimer; a su vez, el estudio de esta patología ha permitido identificar cuales son las estructuras neuroanatómicas involucradas en su funcionamiento y la manera como interactúan entre ellas en el Lóbulo temporal medial (LTM) acompañadas de conexiones con el Lóbulo frontal y Lóbulo parietal.



## Memoria episódica y Enfermedad de Alzheimer

Como ya se expuso antes, la EA es un continuo neuropatológico, que empieza con una fase asintomática, en presencia de biomarcadores o alteraciones neurobiológicas. Su etiología es multifactorial, el riesgo se aumenta con la edad y se manifiesta con alteración del funcionamiento cognitivo;<sup>55</sup> en su fase inicial se manifiesta con deterioro de la ME;<sup>56</sup> luego se compromete el funcionamiento ejecutivo, las habilidades visoespaciales y el lenguaje;<sup>3</sup> finalmente, altera la funcionalidad las actividades de la vida diaria, cambiando la dinámica familiar y el rol de individuo en la sociedad.

La etapa preclínica de la EA -cuando los individuos se encuentran asintomáticos- es prolongada, con evidencia de cambios neuropatológicos, los cuales se detectan a través de procedimientos de neuroimágenes estructurales y funcionales o moleculares en el LCR, los llamados biomarcadores descritos antes (NIAA-AA, 2011).<sup>57</sup> La primera fase clínica corresponde al denominado deterioro cognitivo leve (DCL),<sup>58</sup> hasta llegar a la primera fase de la demencia, la cual se acompaña de alguna alteración funcional de las actividades de la vida diaria. En la fase preclínica se ha establecido una clasificación basada en la detección de biomarcadores. En el estadio 1 se presenta amiloidosis observada en el PET-amiloide y en el LCR con aumento de la llamada fracción A $\beta$ 1-42. El estadio 2 se observa cambios relacionados con la neurodegeneración, usando PET-tau o la detección de una caída de la proteína tau en el LCR.<sup>59</sup>

Los estudios de seguimiento de las familias con EA genético asociado a la mutación E280A PSN1, han permitido categorizar en la fase preclínica dos periodos distintos: el presintomático asociado a sujetos portadores de la mutación de EA familiar, que no presentan síntomas clínicos y que no tienen cambios en ninguno de los biomarcadores estudiados; estos sujetos de alto riesgo genético usualmente son menores de 30 años. El otro período corresponde al asintomático, que afecta a sujetos sin síntomas clínicos pero con biomarcadores positivos, ya sea por incremento de  $\beta$ A1-42 o de tau en el LCR o alteraciones en los estudios de PET, se observa en sujetos entre los 30 y 40 años.<sup>12</sup> Otra clasificación para este tipo de EA genético plantea una evolución patológica progresiva dentro de la fase preclínica que se clasifica en tres niveles: el primero se presenta anormalidad en la proteína A $\beta$  pero no se identifica demencia o neurodegeneración. En el segundo nivel se identifica A $\beta$  y la presencia de tau en LCR (etapas preclínicas) y el tercer nivel hay evidencia de fallos de memoria (menores que en DCL) y anormalidades en el LCR y en las neuroimágenes (Alzheimer prodrómico).<sup>60</sup>

Según los datos de seguimiento de las familias con EA genético, los cambios patológicos en la EA empiezan 10 a 20 años antes de que los síntomas cognitivos aparezcan;<sup>17</sup> estos cambios comienzan en el LTM en la corteza entorrinal e hipocampal, también se ha incluido a la corteza cingulada posterior (CCP), que tiene conexiones con el

LTM y la formación hipocampal.<sup>61-63</sup> En la fase preclínica en el DCL de la enfermedad se observa hiperactivación del hipocampo que se interpreta una forma de compensación en fase de demencia se reporta hipoactivación de esta estructura.<sup>15</sup> En estudios realizados en sujetos portadores de la mutación E280A PSN1 se han encontrado cambios patológicos en promedio unos 26 años antes del inicio del DCL.<sup>17,19,64</sup> El DCL aparece, en esta población, en promedio a los 44 años, el cual se caracteriza por una alteración de la ME, evaluada con pruebas verbales.<sup>13</sup>

El compromiso de la ME depende del tiempo de progresión del fenómeno patológico puede afectar la consolidación o el almacenamiento de la información, con alteración del recuerdo<sup>3,6</sup> o comprometer la memoria prospectiva,<sup>65</sup> o generar alteración de la familiaridad,<sup>66</sup> con presencia de falsas huellas memorias (intrusiones y confabulaciones)<sup>18,20,67</sup> y alteración en la metamemoria.<sup>68</sup> El tiempo de aparición de estos síntomas se ha estimado en un rango de 5 a 14 años antes del inicio del DCL en personas adultas portadoras de la mutación E280A PSN1.<sup>64</sup> Estos hallazgos coinciden con lo reportado por Han et, al.<sup>69</sup> en su meta-análisis acerca de la diferencias neuropsicológicas en EA preclínica; se encontraron diferencias entre los sujetos normales estadio cero y los que se encuentran en el estadio 1 y 2 de acuerdo con la clasificación de Sperling. Con base en estos resultados proponen el término “cognición positiva” (C+) como un biomarcador adicional de la EA genética.<sup>69</sup>

## Conclusión

La ME es el sistema encargado de la consolidación y recuerdo de la información relacionada con las experiencias vividas por el individuo. De esta forma el individuo puede aprender del pasado, para además afrontar el futuro.

La conceptualización de la ME permite hacer distinción entre el almacenamiento de eventos episódicos y experiencias propias del individuo definidas como MA. Además ahora se entiende mejor la relación que existe entre la MS y la MT especialmente se habla de procesos que se encuentran interconectados, no se conciben como paralelos.

En el estudio de la memoria episódica se ha profundizado en la evaluación del “¿qué?” y se ha dejado de lado otros componentes como el “cuál” y el “dónde” condición que limita el análisis del contexto de los sucesos.

El hipocampo y la corteza entorrinal y trans-entorrinal son las estructuras más comprometidas en la consolidación y recuerdo de nueva información, sin embargo, requiere de la conexión con otras estructuras corticales y subcorticales.

La alteración de la memoria en la EA genética se explica por la aparición de fenómenos patológicos como el depósito de  $\beta$ A y PTF en el LTM, especialmente la presencia de patología tau en la corteza tras-entorrinal, información que permite conocer la participación más precisa

de las estructuras involucradas en la consolidación y evocación de recuerdos episódicos.

Los cambios neuropatológicos, según los estudios de seguimiento en las familias con la mutación E280A PSN1 para EA genética ocurren entre 18 y 26 años antes de la aparición del primer síntoma, lo que se ha definido como EA preclínica, se han documentado cambios en el volumen hipocampal e hiperactivación en el funcionamiento de esta estructura.

El prolongado tiempo de la etapa preclínica de la EA genética y algunos hallazgos de cambios cognitivos, especialmente relacionados con la ME, justifican el refinamiento de herramientas de evaluación de todos los componentes de la ME, que permitan su uso clínico como marcador cognitivo de la EA genética y su posible uso como marcador de riesgo en la EA esporádica.

### Referencias

1. Tulving E, Markowitsch HJ. Episodic and declarative memory: Role of the hippocampus. *Hippocampus*. 1998;8(3):198–204. Available from: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1998\)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G).
2. Tulving E. Episodic and semantic memory, Organization of memory. E Tulving W Donaldson, 1972; Academic Press, New York.
3. Dickerson BC, Eichenbaum H. The episodic memory system: Neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2010;35(1):86–104. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2009.126>
4. Moscovitch M, Cabeza R, Winocur G, Nadel L. Episodic Memory and Beyond: The Hippocampus and Neocortex in Transformation. *Annu Rev Psychol* [Internet]. 2016 Jan 4;67(1):105–34. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-psych-113011-143733>
5. Wagner AD, Shannon BJ, Kahn I, Buckner RL. Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends Cogn Sci*. 2005;9(9):445–53. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.07.001>
6. Alvarez-Duque M, Leal-Campanario R, Lopera Restrepo F, Madrigal-Zapata L, Villegas-Lanau CA. Heterogeneidad Sintomatológica. Perfiles de Pacientes Diagnosticados con Demencia Tipo Alzheimer en Antioquia (Colombia). *Rev Ecuatoriana Neurol*. 2018;Vol. 27, N:11–9.
7. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein e and Alzheimer disease: Risk, mechanisms and therapy. Vol. 9, *Nature Reviews Neurology*. 2013. p. 106–18. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2012.263>
8. Teyler TJ, Rudy JW. The hippocampal indexing theory and episodic memory: Updating the index. *Hippocampus* [Internet]. 2007 Dec;17(12):1158–69. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hipo.20350>
9. Chong FP, Ng KY, Koh RY, Chye SM. Tau Proteins and Tauopathies in Alzheimer's Disease. Vol. 38, *Cellular and Molecular Neurobiology*. Springer New York LLC; 2018. p. 965–80.
10. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical Pathological Cascade in Alzheimer's Disease. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):1–20. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
11. Jansen WJ, Ossenkuppe R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FRJ, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: A meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015 May 19;313(19):1924–38. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4668>
12. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2019 Aug 25];13(6):614 [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70090-0)
13. Acosta-Baena N, Sepulveda-Falla D, Lopera-Gómez CM, Jaramillo-Elorza MC, Moreno S, Aguirre-Acevedo DC, et al. Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: A retrospective cohort study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2019 Oct 10];10(3):213–20. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70323-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70323-9)
14. Aguirre-Acevedo DC, Henao E, Tirado V, Muñoz C, Giraldo Arango D, Lopera Restrepo F, et al. Factores asociados con el declive cognitivo una revisión sistemática. Vol. 43, *Revista Colombiana de Psiquiatría*. Elsevier Doyma; 2014. p. 113–22. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2014.02.009>
15. Quiroz YT, Budson AE, Celone K, Ruiz A, Newmark R, Castrillón G, et al. Hippocampal hyperactivation in presymptomatic familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol* [Internet]. 2010 Dec;68(6):865–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.22105>
16. Quiroz YT, Willment KC, Castrillon G, Muniz M, Lopera F, Budson A, et al. Successful Scene Encoding in Presymptomatic Early-Onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2015;47(4):955–64. <https://dx.doi.org/10.3233%2FJAD-160803>
17. Reiman EM, Quiroz YT, Fleisher AS, Chen K, Velez-Pardo C, Jimenez-Del-Rio M, et al. Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2019 Aug 25];11(12):1048–56. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70228-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70228-4)
18. Tirado Pérez V, Motta M, Aguirre-Acevedo DC, Pineda DA, Lopera F. Análisis de las intrusiones

- en una prueba de memoria como posible marcador preclínico de enfermedad de Alzheimer en portadores de la mutación E280A de la presenilina-1. *Rev Neurol*. 2008;47(6):290–4. <https://doi.org/10.33588/rn.4706.2008148>
19. Aguirre-Acevedo DC, Jaimes-Barragán F, Henao E, Tirado V, Muñoz C, Reiman EM, et al. Diagnostic accuracy of CERAD total score in a Colombian cohort with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease affected by E280A mutation on presenilin-1 gene. *Int Psychogeriatrics* [Internet]. 2016 Mar 19 [cited 2019 Sep 3];28(3):503–10. <https://doi.org/10.1017/s1041610215001660>.
  20. Tirado V, Muñoz C, Aguirre C, Pineda DA, Lopera F. Desempeño de portadores y no portadores de la mutación E280A para la enfermedad de Alzheimer familiar en una prueba de denominación. *Rev Neurol*. 2004;39(4):322–6. <https://doi.org/10.33588/rn.3904.2004037>
  21. Grober E, Lipton RB, Hall C, Crystal H. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology* [Internet]. 2000 Feb 22;54(4):827–32. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.4.827>.
  22. Wechsler D. A Standardized Memory Scale for Clinical Use. *J Psychol* [Internet]. 1945 Jan [cited 2019 Nov 10];19(1):87–95. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00223980.1945.9917223>
  23. Schindler SE, Jasielec MS, Weng H, Hassenstab JJ, Grober E, McCue LM, et al. Neuropsychological measures that detect early impairment and decline in preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2017 Aug;56:25–32. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.neurobiolaging.2017.04.004>.
  24. Guzmán-Vélez E, Martínez J, Papp K, Baena A, Vila-Castelar C, Artola A, et al. Associative memory and in vivo brain pathology in asymptomatic presenilin-1 E280A carriers. *Neurology* [Internet]. 2020 Sep; 95(10) e1312–e1321 Available from: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.00000000000010177>
  25. Guzmán-Vélez E, Jaimes S, Aguirre-Acevedo DC, Norton DJ, Papp K V., Amariglio R, et al. A three-factor structure of cognitive functioning among unimpaired carriers and non-carriers of autosomal-dominant Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2018;65(1):107–15. <https://doi.org/10.3233/jad-180078>
  26. Romero-Vanegas SJ, Valencia-Marín CM, Aguirre-Acevedo DC, Buschke H, Lopera F. Alteraciones de la memoria episódica verbal en fases preclínica y temprana de la enfermedad de Alzheimer familiar precoz por mutación E280A en PS1. *Acta Neurológica Colomb* [Internet]. 2010;26(4):177–94.
  27. Tulving E. Episodic Memory : From Mind to Brain. *Annu Rev Psychol*. 2002;53:1–25. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135114>.
  28. Gallagher M, Koh MT. Episodic memory on the path to Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2011 Dec;21(6):929–34. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.10.021>.
  29. Wheeler MA, Stuss DT, Tulving E. Toward a theory of episodic memory: The frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychol Bull* [Internet]. 1997;121(3):331–54. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0033-2909.121.3.331>
  30. Baddeley A, Wilson BA. Prose recall and amnesia: implications for the structure of working memory. *Neuropsychologia* [Internet]. 2002 Jan;40(10):1737–43. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(01\)00146-4](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(01)00146-4).
  31. Greenberg DL, Verfaellie M. Interdependence of semantic episodic and memory. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011;16(5):748–53. <https://dx.doi.org/10.1017%2FS1355617710000676>
  32. Allen TA, Fortin NJ. The evolution of episodic memory. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2013 Jun 18;110(Supplement\_2):10379–86. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1301199110>
  33. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 1957. Feb; 20 (1):11-21 <https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11>
  34. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2000 Nov;4(11):417–23. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01538-2).
  35. Hoskin AN, Bornstein AM, Norman KA, Cohen JD. Refresh my memory : Episodic memory reinstatements intrude on working memory maintenance. 2019;338–54. <https://doi.org/10.3758/s13415-018-00674-z>
  36. Hasselmo ME, Bodelón C, Wyble BP. A Proposed Function for Hippocampal Theta Rhythm: Separate Phases of Encoding and Retrieval Enhance Reversal of Prior Learning. *Neural Comput* [Internet]. 2002 Apr;14(4):793–817. Available from: <http://www.mitpressjournals.org/doi/10.1162/089976602317318965>
  37. Porto MF, Russo MJ, Allegri R. Bateria Neuropsicológica Set de Datos Uniformes (UDS) Para la Evaluación de Enfermedad de Alzheimer y Deterioro Cognitivo Leve: Una Revisión Sistemática. *Rev Ecuatoriana Neurol*. 2018;Vol. 27, N:55–62.
  38. Conway MA. Episodic memories. *Neuropsychologia*. 2009 Sep;47(11):2305–13. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.003>
  39. Mcisaac HK, Eich E. Vantage point in episodic memory. *Psychon Bull Rev* [Internet]. 2002 Mar;9(1):146–50. <https://doi.org/10.3758/BF03196271>.
  40. Conway MA. Memory and the self. *J Mem Lang*. 2005;53(4):594–628. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jml.2005.08.005>



41. Rosenbaum RS, Köhler S, Schacter DL, Moscovitch M, Westmacott R, Black SE, et al. The case of K.C.: contributions of a memory-impaired person to memory theory. *Neuropsychologia* [Internet]. 2005 Jan;43(7):989–1021. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.10.007>.
42. Langille JJ, Brown RE. The Synaptic Theory of Memory: A Historical Survey and Reconciliation of Recent Opposition. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 2018 Oct 26;12. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00052>.
43. Aggleton JP, Brown MW. Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends Cogn Sci*. 2006 Oct;10(10):455–63. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.08.003>
44. Roldan-Valadez E, García-Lázaro H, Lara-Romero R, Ramirez-Carmona R. Neuroanatomy of episodic and semantic memory in humans: A brief review of neuroimaging studies. *Neurol India* [Internet]. 2012;60(6):613. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.105196>
45. Saive AL, Royet JP, Garcia S, Thévenet M, Plailly J. “What-where-which” episodic retrieval requires conscious recollection and is promoted by semantic knowledge. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(12):1–13. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0143767>
46. Eichenbaum H. Prefrontal–hippocampal interactions in episodic memory. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2017 Sep 29;18(9):547–58. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.74>
47. Kapur S, Craik FI, Tulving E, Wilson AA, Houle S, Brown GM. Neuroanatomical correlates of encoding in episodic memory: levels of processing effect. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1994 Mar 15;91(6):2008–11. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.91.6.2008>
48. Miller MB, Kingstone A, Gazzaniga MS. Hemispheric Encoding Asymmetry is More Apparent Than Real. *J Cogn Neurosci* [Internet]. 2002 Jul;14(5):702–8. Available from: <http://www.mitpressjournals.org/doi/10.1162/08989290260138609>
49. Dannenberg H, Alexander AS, Robinson JC, Haselmo ME. The Role of Hierarchical Dynamical Functions in Coding for Episodic Memory and Cognition. *J Cogn Neurosci* [Internet]. 2019 Sep;31(9):1271–89. Available from: [https://www.mitpressjournals.org/doi/abs/10.1162/jocn\\_a\\_01439](https://www.mitpressjournals.org/doi/abs/10.1162/jocn_a_01439)
50. Norman KA, Detre G, Polyn SM. Computational Models of Episodic Memory. *Cambridge Handb Comput Psychol*. 2012;189–225. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511816772.011>
51. O’Reilly RC, Munakata Y. Computational explorations in cognitive neuroscience: Understanding the mind by simulating the brain. 2000. <https://doi.org/10.7551/mitpress/2014.001.0001>
52. O’Reilly RC, Norman KA. Hippocampal and neocortical contributions to memory: advances in the complementary learning systems framework. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2002 Dec;6(12):505–10. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(02\)02005-3](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(02)02005-3).
53. Dimsdale-Zucker HR, Ritchey M, Ekstrom AD, Yonelinas AP, Ranganath C. CA1 and CA3 differentially support spontaneous retrieval of episodic contexts within human hippocampal subfields. *Nat Commun*. 2018;9(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02752-1>.
54. La C, Linortner P, Bernstein JD, Ua Cruadhlaioich MAI, Fenesy M, Deutsch GK, et al. Hippocampal CA1 subfield predicts episodic memory impairment in Parkinson’s disease. *NeuroImage Clin*. 2019;23(April). <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.nicl.2019.101824>
55. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer’s disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *Lancet Neurol* [Internet]. 2007 Aug;6(8):734–46. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(07)70178-3).
56. Khan TK. An algorithm for preclinical diagnosis of Alzheimer’s disease. *Front Neurosci*. 2018;12(APR):1–13. <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffnins.2018.00275>.
57. Donohue MC, Sperling RA, Salmon DP, Rentz DM, Raman R, Thomas RG, et al. The preclinical Alzheimer cognitive composite: Measuring amyloid-related decline. *JAMA Neurol*. 2014;71(8):961–70. <https://dx.doi.org/10.1001%2Fjamaneurol.2014.803>
58. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* [Internet]. 1999 Mar 1;56(3):303. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.56.3.303>
59. Buckley RF, Hanseeuw B, Schultz AP, Vannini P, Aghjayan SL, Properzi MJ, et al. Region-Specific Association of Subjective Cognitive Decline With Tauopathy Independent of Global  $\beta$ -Amyloid Burden. *JAMA Neurol* [Internet]. 2017 Dec 1;74(12):1455–63. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2216>
60. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Dement* [Internet]. 2011 May;7(3):280–92. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jalz.2011.03.003>.
61. Zhou Y, Dougherty JH, Hubner KF, Bai B, Cannon RL, Hutson RK. Abnormal connectivity in the posterior cingulate and hippocampus in early Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *Alzheimer’s Dement*. 2008 Jul;4(4):265–70. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.04.006>

62. Abraham M, Seidenberg M, Kelly DA, Nielson KA, Woodard JL, Carson Smith J, et al. Episodic Memory and Hippocampal Volume Predict 5-Year Mild Cognitive Impairment Conversion in Healthy Apolipoprotein  $\epsilon$ 4 Carriers. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2020 Mar 5;1–6. <https://doi.org/10.1017/s1355617720000181>.
63. Maass A, Lockhart SN, Harrison TM, Bell RK, Mellinger T, Swinnerton K, et al. Entorhinal tau pathology, episodic memory decline, and neurodegeneration in aging. *J Neurosci*. 2018;38(3):530–43. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2028-17.2017>
64. Fuller JT, Cronin-Golomb A, Gatchel JR, Norton DJ, Guzmán-Vélez E, Jacobs HIL, et al. Biological and Cognitive Markers of Presenilin1 E280A Autosomal Dominant Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review of the Colombian Kindred. *J Prev Alzheimer's Dis*. 2019;6(2):112–20. <https://doi.org/10.14283/jpad.2019.6>
65. Blanco-Campal Alberto, F. CR, Lawlor BA, Walsh JB, Burke T. Detection of prospective memory deficits in mild cognitive impairment of suspected Alzheimer's disease etiology using a novel event-based prospective memory task. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2019 Aug 25];15(1):154–9. <https://doi.org/10.1017/s1355617708090127>.
66. Budson AE, Wolk DA, Chong H, Waring JD. Episodic memory in Alzheimer's disease: Separating response bias from discrimination. *Neuropsychologia* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2019 Aug 25];44(12):2222–32. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.024>.
67. Attali E, De Anna F, Dubois B, Barba GD. Confabulation in Alzheimer's disease: Poor encoding and retrieval of over-learned information. *Brain* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2019 Aug 25];132(1):204–12. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awn241>
68. Vannini P, Amariglio R, Hanseeuw B, Johnson KA, McLaren DG, Chhatwal J, et al. Memory self-awareness in the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2019 Aug 25];99:343–9. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.neuropsychologia.2017.04.002>.
69. Han SD, Nguyen CP, Stricker NH, Nation DA. Correction to: Detectable Neuropsychological Differences in Early Preclinical Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis (*Neuropsychology Review*, (2017), 27, 4, (305-325), 10.1007/s11065-017-9345-5). <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9366-0>

## Parálisis Cerebral en Pediatría: Problemas Asociados

### *Cerebral Palsy In Pediatrics: Associated Problems*

María José Peláez-Cantero<sup>1</sup>, Silvia Gallego-Gutiérrez<sup>2</sup>, Esther Eugenia Moreno-Medinilla<sup>3</sup>, Ana Cordón-Martínez<sup>1</sup>,  
Aurora Madrid-Rodríguez<sup>1</sup>, Esmeralda Núñez-Cuadros<sup>1</sup>, Jose Miguel Ramos-Fernández<sup>1</sup>

#### Resumen

**Introducción:** La parálisis cerebral es la causa más frecuente de discapacidad infantil. Los niños con PC van a asociar, en la mayoría de los casos, además de los problemas neurológicos, otros trastornos no neurológicos que serán más frecuentes a mayor grado de afectación de la PC.

**Objetivo:** Abordar las manifestaciones clínicas del niño con parálisis cerebral y su manejo diagnóstico y terapéutico con el fin de facilitar en un único documento un enfoque integral de estos pacientes.

**Desarrollo:** Se realiza una revisión de las manifestaciones clínicas del niño con parálisis cerebral incluyendo trastornos neurológicos, problemas ortopédicos, trastornos digestivos, problemas respiratorios, salud ósea, problemas visuales y auditivos, trastornos urológicos y sexuales, salud bucodental, sialorrea, trastorno del sueño y dolor.

**Conclusiones:** El abordaje del paciente con PC ha cambiado en los últimos años siendo fundamental la atención por un equipo multidisciplinar especializado en los diferentes problemas que presentan estos niños. Sin embargo, desde nuestra experiencia parece fundamental la figura de un pediatra conocedor de todos los problemas asociados que coordine todo el seguimiento.

**Palabras clave:** Diagnóstico, discapacidad, parálisis cerebral, trastornos neurológicos, tratamiento

#### Abstract

**Introduction:** Cerebral palsy is the most frequent cause of childhood disability. Children with CP will associate, in addition to neurological problems, other non-neurological disorders that will be more frequent with a greater degree of CP involvement.

**Objective:** To address the clinical manifestations of children with cerebral palsy and their diagnostic and therapeutic management in order to provide a comprehensive approach to these patients in a single document.

**Development:** A review is made of the clinical manifestations of the child with cerebral palsy including neurological disorders, orthopedic problems, digestive disorders, respiratory problems, bone health, visual and hearing problems, urological and sexual disorders, oral health, hypersalivation, sleep disorder and pain.

**Conclusions:** The approach to the patient with CP has changed in recent years. Care provided by an specialized multidisciplinary team is essential. However, from our experience, the role of a pediatrician who knows all the associated problems seems essential to coordinate all the follow-up.

**Keywords:** Diagnosis, disability, cerebral palsy, neurological disorders, treatment

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

#### Introducción

La Parálisis Cerebral (PC) es la causa más frecuente de discapacidad infantil. Engloba un grupo de trastornos permanentes, pero no invariables, del movimiento y la postura que provocan limitación de la actividad, causados por interferencias, anormalidades o lesiones cerebrales no progresivas que ocurren en el cerebro inmaduro o en desarrollo.

Aunque la definición de PC ha ido cambiando a lo largo del tiempo<sup>1</sup> el diagnóstico sigue siendo clínico y se debe acompañar de más información que ayude a conocer la afectación del niño (tipo de trastorno motor, función motora, distribución anatómica, trastornos asociados, etc.)<sup>2</sup>

Los niños con PC van a asociar, en la mayoría de los casos, además de los problemas neurológicos, otros tras-

<sup>1</sup>Hospital Regional Universitario de Málaga. Materno Infantil. Málaga. España.

<sup>2</sup>Centro de Salud Palma-Palmilla. Málaga. Distrito Málaga-Guadalhorce. España.

<sup>3</sup>Centro de Salud Las Lagunas. Mijas. Distrito Costa del Sol. España.

Correspondencia:

Esther Eugenia Moreno Medinilla

Dirección: C/La Unión S/N. 29650. Las Lagunas, Mijas, Málaga

Teléfono: 636875607

E-mail: esthermoreno84@hotmail.com

tornos no neurológicos que serán más frecuentes a mayor grado de afectación de la PC.

### Objetivo

El objetivo de esta revisión es recopilar, de forma ordenada, los principales problemas que pueden desarrollar estos pacientes para que los profesionales que atienden a niños con PC conozcan cuáles son, cómo identificarlos y cómo abordarlos en caso necesario.

**Tabla 1.** Causas y factores de riesgo de la PC.

Prenatal	Perinatal	Postnatal
<u>Factores maternos:</u> Ingesta de tóxicos Infección intrauterina Traumatismo Disfunción tiroidea, HTA Alteraciones de la coagulación Enfermedades autoinmunes Fecundación in vitro o técnicas de reproducción asistida	Desprendimiento de placenta Corioamnionitis Prematuridad, bajo peso Infección SNC o sistémica Hipoglucemia grave/mantenida Hiperbilirrubinemia Hemorragia intracraneal Hipoxia neonatal Crisis neonatales	Infecciones Traumatismo craneal Parada cardiorespiratoria Intoxicación Deshidratación grave Estatus convulsivo Asfixia
<u>Factores placentarios:</u> Trombosis/oclusión, hipoperfusión infección/inflamación		
<u>Factores fetales:</u> Malformaciones SNC Eventos vasculares SNC Síndrome genético Enfermedad metabólica CIR Gestación múltiple		

HTA: Hipertensión arterial, SNC: Sistema nervioso central, CIR: Crecimiento intrauterino retardado.

### Epidemiología

La PC es una de las enfermedades más prevalentes y la causa de discapacidad más frecuente en pediatría, sobre todo en países desarrollados. La prevalencia general es de 1.5-3 por cada 1.000 recién nacidos vivos.<sup>4</sup>

### Etiología

La PC puede derivar de cualquier evento que altere el desarrollo del cerebro fetal o neonatal. Las principales causas y factores de riesgo relacionados aparecen en la Tabla 1.<sup>4,5</sup>

### Clasificación

El concepto de PC engloba un grupo de pacientes muy heterogéneo. Según el tipo de trastorno motor las clasificamos en espástica (la más frecuente), discinética, atáxica, hipotónica o mixtas. Según el área corporal afectada distinguimos: tetraplejía/tetraparesia, paraplejía/paraparesia, cuadriplejía y monoplejía/monoparesia. Existen escalas para valorar de forma objetiva el grado de dependencia y la funcionalidad de los niños con PC<sup>6</sup> (Tabla 2):

- Escala GMFCS (Gross Motor Function Classification System) para función motora gruesa.
- Escala MACS (Manual Ability Classification System) para función motora fina.
- Escala CFCS (Communication Function Classification System) para comunicabilidad y el lenguaje.

### Tasas de supervivencia

La esperanza de vida de los niños con PC depende de la gravedad de esta, la supervivencia disminuye cuanto mayores son la afectación motora y problemas asociados (discapacidad intelectual, disfagia, desnutrición, etc.). En la PC leve (GMFCS I-II) la supervivencia es del 99% a los 20 años, sin embargo, en la PC grave (GMFCS V) es del 40%. Los problemas respiratorios son la causa de muerte más frecuente en todas las series.<sup>7,8</sup>

**Tabla 2.** Escalas de valoración de grado de dependencia y funcionalidad en la PC.

GMFCS	MACS	CFCS
I Marcha sin restricciones pero limitada para las actividades motoras más demandantes	Utiliza objetos con facilidad y con éxito	Envía y recibe información eficaz y eficientemente con personas conocidas y desconocidas
II Marcha con restricciones	Utiliza la mayoría de los objetos, pero con una calidad del movimiento reducida o con menor velocidad en la realización	Envía y recibe información de forma eficaz pero de forma más lenta con conocidos y desconocidos
III Marcha con asistencia técnica que utiliza con las manos	Utiliza los objetos con dificultad necesitando ayuda en la preparación o realización de actividades	Envía y recibe información de manera eficaz sólo con personas conocidas
IV Limitaciones para la automovilidad, puede utilizar una asistencia técnica controlada por el paciente	Manipulación limitada a una selección de objetos en un entorno adaptado	Envía y/o recibe información de manera inconsistente con personas conocidas
V El paciente necesita ser transportado por otra persona en una silla de ruedas	No maneja objetos o tiene limitaciones muy importantes para realizar actividades simples	Casi nunca envía y/o recibe información

## Trastornos neurológicos

### Epilepsia:

Entre el 35-62% de los niños con PC desarrollan epilepsia. Ésta es más frecuente en los niños con hallazgos patológicos en la neuroimagen y mayor afectación motora. La epilepsia de niños con PC tiene unas características diferenciales: mayor incidencia de epilepsia con inicio dentro del primer año de edad, antecedentes de convulsiones neonatales, estatus epiléptico, necesidad de politerapia y tratamiento con fármacos antiepilépticos de segunda línea.<sup>9</sup> Además, estos pacientes tienen con más frecuencia crisis focales, crisis reflejas, síndromes epilépticos graves y diferentes tipos de convulsiones a lo largo de la evolución de su epilepsia.<sup>10</sup> La realización de un EEG estaría indicado ante la sospecha de crisis de posible origen epiléptico, y el inicio de tratamiento se valorará de forma individualizada en cada caso en función del riesgo de recurrencia de las mismas.

### Trastornos del movimiento:

Se sabe poco sobre su prevalencia, aunque se han descrito hasta en un 40%, y hasta en un 10% coexisten más de un tipo de movimiento anormal.<sup>11</sup> Son más frecuentes en la PC discinética, y a menudo aparecen en combinación con espasticidad. Producen mucha afectación funcional ya que interfieren o incluso imposibilitan la realización de las actividades de la vida diaria, además de causar dolor.

El más frecuente es la distonía, muy incapacitante, que consiste en la contracción desordenada de agonistas y antagonistas en un movimiento intencionado. El tratamiento de la distonía incluye la terapia física como piedra angular, fármacos orales como trihexifenidilo y levodopa (Tabla 3), la infiltración local de toxina botulínica (en la distonía focal) y, en algunos casos, tratamiento quirúrgico

con infusión intratecal de baclofeno para la espasticidad asociada o estimulación cerebral profunda (aún en investigación en el caso de PC).

La corea y la atetosis son menos frecuentes, pero pueden coexistir y en determinados casos ser el trastorno principal. Clásicamente para el tratamiento se ha empleado la tetrabenazina, el levetiracetam puede ser una opción terapéutica eficaz en algunos casos<sup>12</sup> (Tabla 3).

### Discapacidad intelectual:

Presente entre el 40-70% de los niños con PC en grado variable. Mayor en espástica y en cuadriplejía. Peor si presenta epilepsia, un EEG o un estudio de neuroimagen anormal.<sup>9</sup>

### Trastornos del lenguaje:

La disartria (alteración en la articulación del lenguaje) es el más frecuente (40%), sin embargo, el 25% de los niños con PC serán incapaces de producir lenguaje inteligible. El objetivo del tratamiento es maximizar en los niños la capacidad de comunicarse a través del habla, los gestos o las herramientas complementarias (como los dispositivos de comunicación) que necesiten, para permitir que se conviertan en comunicadores independientes. Debe abordarse de forma individualizada y precoz (idealmente antes de los 2 años).<sup>13,14</sup>

### Problemas neuropsiquiátricos:

Pueden estar presentes en más del 50% de los niños con PC, sin embargo, muchos de ellos no son valorados por los servicios de salud mental infantil. Incluyen trastornos emocionales, problemas de conducta y en la interacción social, hiperactividad/falta de atención, que agravan los problemas escolares y adaptativos, lo que provoca gran angustia y dificulta la integración del niño en su entorno.<sup>15</sup>

**Tabla 3.** Fármacos usados para el tratamiento de trastornos del movimiento y espasticidad en niños con PC.

Fármaco	Dosis inicial	Dosis máxima	Efectos adversos
<b>Trastornos del movimiento:</b>			
- Trihexifenidilo	0.1 mg/kg/día en 3 dosis	0.5 mg/kg/día o 10 mg/día	Trastornos del sueño, mareo, cefalea, xerostomía, estreñimiento.
- Levodopa	1 mg/kg/día en 3-4 dosis	10 mg/kg/día.	Anorexia, xerostomía, insomnio, discinesias, alteraciones hematológicas.
- Tetrabenazina	12,5 mg/día	150 mg/día	Sedación, sialorrea, bradicinesia, disartria, pérdida de fuerza.
- Levetiracetam		5 – 10 mg/kg/día	Riesgo de síndrome neuroléptico maligno Somnolencia, irritabilidad, labilidad emocional.
<b>Espasticidad:</b>			
- Baclofeno	0,5 mg/kg/día, en 3-4 tomas.	40 mg/día en < 2 años 60 mg/día en 2 – 6 años 120 mg/día en > 6 años	Somnolencia, hipotonía, xerostomía, estreñimiento
- Tizanidina	0,1-0,2 mg/kg/día, en 2 - 3 tomas.	36 mg/día	Somnolencia, hipotensión, bradicardia, xerostomía, debilidad muscular
- Clonidina	0,025 mg-0,05 mg/día	0,2-0,3 mg/día.	Xerostomía, estreñimiento Bradicardia, hipotensión. Somnolencia.

## **Problemas ortopédicos**

### ***Espasticidad:***

Presente en el 85% de los niños diagnosticados de PC<sup>16</sup>

Produce un desequilibrio de fuerzas que da lugar a una disminución del movimiento articular, lo que origina contracturas y deformidades osteoarticulares.<sup>17</sup>

El abordaje de la espasticidad resulta complejo y debe ser individualizado. La finalidad es intentar mejorar la funcionalidad, favorecer la higiene, disminuir el dolor y prevenir complicaciones. Debe tenerse en cuenta que la espasticidad no tratada afecta tanto al niño como al cuidador y aumenta el coste de los cuidados médicos.<sup>18</sup>

Su enfoque incluye fisioterapia, terapia ocupacional, ayudas técnicas como férulas y órtesis, farmacoterapia oral con baclofeno, tizanidina, clonidina, benzodiazepinas (Tabla 3) y fármacos de administración parenteral con efecto local como la toxina botulínica y bloqueos nerviosos.<sup>19</sup> Entre los tratamientos quirúrgicos se encuentran las técnicas de neuromodulación (infusión intratecal de baclofeno) que permiten mayor eficacia con menos efectos secundarios generales, y las técnicas neurolesivas (neurotomía o rizotomías selectivas).

### ***Deformidades osteoarticulares:***

Entre las deformidades osteoarticulares<sup>19</sup> más frecuentes nos encontramos con los pies equinos (60-80%), el desplazamiento o luxación de cadera (35%) y la escoliosis (20-25%), la prevalencia aumenta considerablemente en el GMFCS IV-V.<sup>20,21</sup> La cirugía ortopédica tiene como objetivo reequilibrar las fuerzas en torno a la articulación, y corregir las deformidades. Se puede actuar sobre las partes blandas (micro/tenotomías, transferencias tendinosas) o sobre las partes óseas (osteotomías, artrodesis). Es recomendable realizar la mayoría de los procedimientos como un solo evento de cirugía de múltiples niveles para minimizar los riesgos. Además, este enfoque permite planificar mejor la rehabilitación postoperatoria.<sup>18</sup>

## **Trastornos digestivos**

Los problemas gastrointestinales crónicos van a estar presentes en un 80-90% de los pacientes.<sup>22</sup>

### ***Malnutrición:***

La malnutrición en el niño afecto de PC tiene un origen multifactorial y está descrita en un 60-90% de los pacientes. Está originada por la disfunción orofaríngea, escasa ingesta, déficit de micronutrientes y, raramente, aumento de necesidades (PC tipo disquinética, enfermedades intercurrentes o crisis epilépticas). Otras comorbilidades que dificultan la alimentación son debidas a la dismotilidad: reflujo gastroesofágico, náuseas, retraso del vaciamiento gástrico y estreñimiento.<sup>23</sup> Debemos satisfacer los requerimientos nutricionales del paciente identifi-

cando los trastornos digestivos precozmente y minimizando los riesgos asociados, ya que los problemas digestivos empeoran el pronóstico neurológico y la calidad de vida de estos pacientes.<sup>24</sup>

Se debe realizar una valoración nutricional donde se incluya la anamnesis, encuesta dietética y antropometría. La valoración antropométrica del niño con PC constituye un verdadero desafío y será la principal herramienta para valorar si la nutrición está siendo adecuada. Aunque existen gráficas específicas para niños con parálisis cerebral según género y según nivel de GMFCS<sup>25</sup> tiene especial importancia ver la progresión individual monitorizando su propia curva de crecimiento.<sup>26</sup>

En el abordaje nutricional del niño con PC siempre usaremos la vía más fisiológica: vía oral con alimentación tradicional. Si precisa usaremos enriquecimiento natural preferentemente con grasas que permiten aumentar calorías en poco volumen o suplementos nutricionales orales.

### ***Disfagia:***

La disfagia va a estar presente en torno a un 40%-90% de los niños con PC.<sup>27,28</sup> La succión débil, incoordinación en la succión-deglución, cierre ineficiente de labios y masticación ineficaz conlleva -en muchos casos- aumento del tiempo de ingesta y en algunos un inadecuado aporte calórico. La disfunción orofaríngea conlleva riesgo de aspiración broncopulmonar de contenido alimentario con empeoramiento del estado respiratorio del paciente. En caso de sospecha de disfagia debemos evaluar seguridad y eficacia de la deglución mediante observaciones de la ingesta y videofluoroscopia si procede. El abordaje de la disfagia incluye la modificación de texturas con espesantes o cambios de posturas durante las comidas (papel importante del logopeda). Si lo anterior fracasa y la vía oral no es segura o no es eficiente optaremos por alimentación enteral mediante sonda nasogástrica o gastrostomía.<sup>22</sup>

### ***Reflujo gastroesofágico:***

Está presente en un 50-75% de los pacientes con PC. La etiología es multifactorial: alteraciones de la postura, dismotilidad neurológica con aumento de relajaciones transitorias de esfínter esofágico inferior y aumento de la presión abdominal secundario a espasticidad y escoliosis. Debemos sospecharlo ante la presencia de síntomas como rechazo de la ingesta, vómitos, hipersalivación, complicaciones respiratorias u otros síntomas inespecíficos como irritabilidad, anemia o alteraciones dentales. Puede ser útil la realización de ph-impedanciometría. En casos leves pueden beneficiarse de espesar las comidas y mantener incorporado tras la ingesta. Si no, los inhibidores de la bomba de protones constituyen la primera línea de tratamiento y en casos refractarios evaluar la indicación de técnicas quirúrgicas.<sup>22</sup>

### Estreñimiento:

La alteración de la postura y el tono, ingesta deficiente de líquidos, la inmovilidad o la ingesta de fármacos origina que alrededor de la mitad de los pacientes presenten estreñimiento. Origina complicaciones gastrointestinales relacionadas con la dismotilidad e infecciones urinarias de repetición. Para el tratamiento se precisa en un primer momento la desimpactación (evitando en este momento alto contenido en fibra) y posteriormente tratamiento de mantenimiento con polietilenglicol o lactulosa junto con medidas dietéticas.<sup>22</sup>

### Problemas respiratorios

La prevalencia y la intensidad de la afectación respiratoria se relacionan con la gravedad de la afectación motora, presentando neumonías recurrentes hasta el 70% de los niños con PC tetrapléjica. Múltiples factores se ven implicados en la afectación respiratoria de los pacientes con PC (Figura 1):<sup>29,30,31</sup> alteración de los mecanismos protectores de la vía aérea superior (VAS), aspiración recurrente, disfunción respiratoria de origen central, cifoescoliosis y alteraciones morfológicas de la caja torácica que condicionan un tórax restrictivo, alteración del tono muscular, alteraciones respiratorias durante el sueño (las alteraciones respiratorias del sueño originan hipercapnia y posteriormente hipoxemia, con riesgo de desarrollo de hipertensión pulmonar).

Al valorar al niño con PC debemos realizar una aproximación diagnóstica con la anamnesis, el estudio de la función pulmonar y el estudio de hipoventilación.<sup>32</sup>

En cuanto a las medidas de prevención la vacunación supone el pilar fundamental, por lo que debemos indicar la vacunación antigripal estacional desde los 6 meses de edad, la vacunación antineumocócica con esquemas mixtos que incluyen la VNC13 y la VNP23 y la administración de palivizumab estacional en menores de 2 años con hipotonía marcada o compromiso respiratorio grave.

El tratamiento de los principales problemas respiratorios irá dirigido a la optimización del tratamiento broncodilatador, mejorar el aclaramiento secreciones, antibioterapia precoz en caso de sospecha de infección respiratoria bacteriana y el uso de la VNI en Síndrome de apneas-hipopneas del sueño, hipercapnia o desaturación.

### Salud ósea

Los niños con PC presentan riesgo de baja densidad mineral ósea (DMO) y osteoporosis. La inmovilidad, baja ingesta de micronutrientes (calcio y vitamina D), la desnutrición y la terapia anticonvulsivante contribuyen a su aparición.<sup>33</sup> Las fracturas patológicas pueden estar presentes hasta en un 20% de los pacientes, afectan con más frecuencia a fémur distal y ocasionan un empeoramiento de la calidad de vida.<sup>34</sup> La densitometría por absorciometría dual de rayos X (DEXA) es la técnica más empleada para medir la densi-

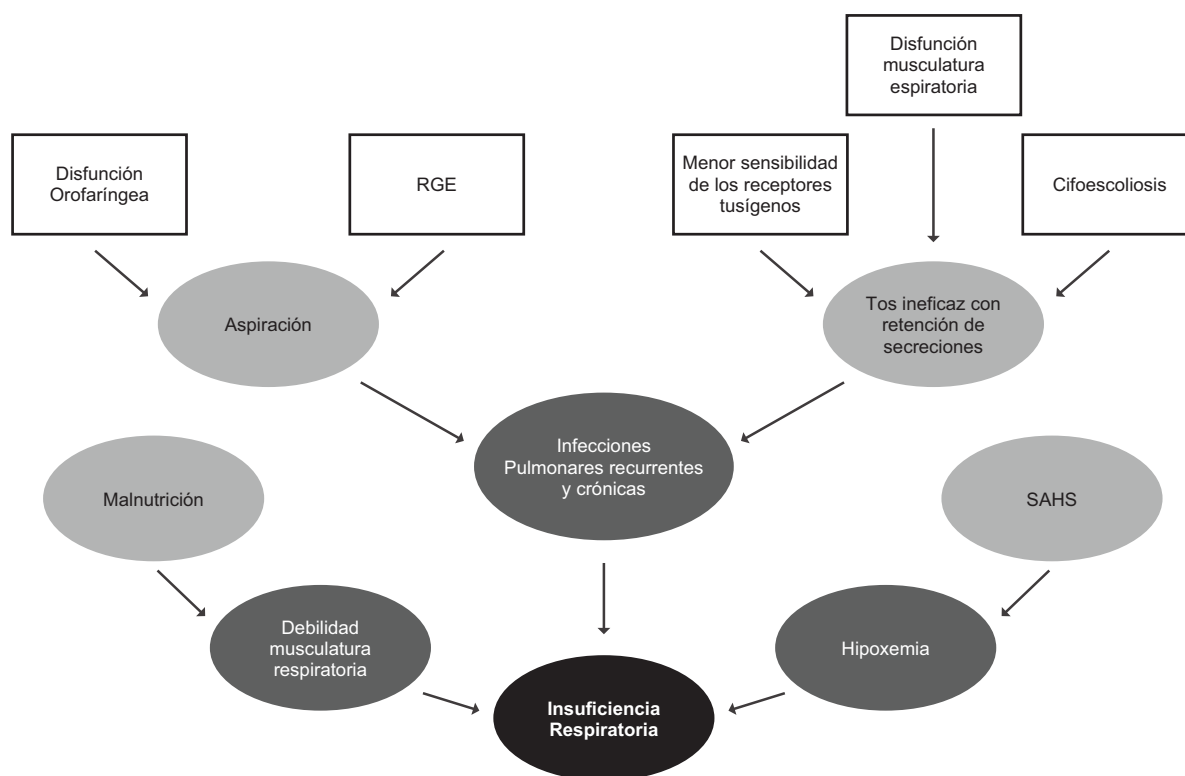


Figura 1. Factores implicados en la Insuficiencia respiratoria<sup>31</sup>

dad mineral ósea. Para hablar de osteoporosis se precisa la presencia de baja DMO junto con historia de fracturas clínicamente significativas o fracturas por compresión vertebral en ausencia de enfermedad local o traumatismo de alta energía donde estarían indicados los bifosfonatos.<sup>35,36</sup>

### **Problemas visuales**

Entre un 40 y 75% de los niños que padecen PC tienen algún grado de discapacidad visual. Dicha discapacidad es un factor contribuyente clave para el deterioro de la función locomotora y cognitiva en la PC con problemas de percepción que dificultarán el aprendizaje, particularmente cuando no se identifica y se actúa sobre ella.<sup>37,38</sup>

Algunos de los signos que nos alertan de posibilidad de afectación visual<sup>38,39</sup> son el nistagmo, comportamientos como frotarse repetidamente los ojos o balanceos repetitivos de la cabeza o el tronco, la ausencia de parpadeo o retirada ante estímulos luminosos y “amenaza” (objeto que se acerca rápidamente), la realización de movimientos oculares suaves, pero sin finalidad, y la falta de atención y curiosidad visual.

### **Problemas auditivos**

La prevalencia de alteraciones auditivas en niños con PC varía entre el 4 y el 13%.

La afectación auditiva se relaciona con el desarrollo del lenguaje, y éste, con la capacidad de comunicación y trastornos del comportamiento. También afecta a la capacidad de aprendizaje en caso de no ser detectadas y tratadas de manera precoz.<sup>40</sup> Las infecciones respiratorias de vías altas de repetición pueden originar pérdida de audición intermitente que de no ser tratadas adecuadamente pueden originar sordera permanente. En la anamnesis debemos incluir factores de riesgo de sordera (antecedentes familiares, causa de parálisis cerebral, empleo de fármacos ototóxicos) y recoger el comportamiento auditivo y el desarrollo del lenguaje. Constituyen signos de alerta la escasa respuesta a estímulos auditivos, respuesta comportamentales anómalas o alteración del desarrollo del lenguaje.

### **Trastornos urológicos**

Hasta el 60% de los pacientes presentan disfunción miccional (vaciado incompleto de la vejiga con residuo postmiccional), enuresis, urgencia miccional, incontinencia o vejiga neurógena. Debemos tratar de alcanzar la continencia en todos los pacientes, con independencia de la afectación.<sup>41</sup> Entre las medidas higiénico dietéticas destaca la adecuada ingesta de líquidos (1500 ml/m<sup>2</sup>), el tratamiento del estreñimiento y la alarma de enuresis. El tratamiento farmacológico incluye el uso de anticolinérgicos y la desmopresina. En caso de vejiga neurógena, el tratamiento de elección es el sondaje vesical intermitente.

### **Desarrollo puberal y problemas sexuales**

El desarrollo puberal en niños no deambulantes con GMFCS III-IV o V se produce de manera diferenciada a la población normal: los primeros signos de desarrollo puberal aparecen antes tanto en niñas como en niños, pero el tiempo para completar el desarrollo de caracteres sexuales secundarios es más prolongado.<sup>42,43</sup>

En niños con PC y nivel de inteligencia conservado tanto el interés sexual como la práctica sexual se inician de forma más tardía, pero se iguala a los 20 años de edad. Algunas causas limitantes de las relaciones sexuales se relacionan con la gravedad de la afectación motora, el grado de dependencia para la movilidad independiente y con la capacidad de establecer relaciones sociales.<sup>44</sup>

No podemos olvidar que las personas con discapacidad tienen hasta 3 veces más riesgo de ser víctimas de abusos sexuales, siendo múltiples los factores favorecedores de esta situación por lo que la educación sexual debe estar incluida en la educación de los niños con PC e incluirse en la historia de salud el abordaje a la sexualidad, detectando problemas que puedan precisar intervención para su mejoría.

### **Salud bucodental**

Las malformaciones orofaciales, bruxismo, predominio de dietas blandas, la presencia de reflujo gastroesofágico o la higiene deficiente originan que en torno a un 50% de los niños con PC presenten caries, maloclusiones y enfermedad periodontal. Por otro lado, suele ser un colectivo con menor demanda de asistencia bucodental.<sup>45</sup>

El papel de la prevención primaria mediante la educación familiar en higiene dental es primordial por lo que debemos insistir en el cepillado dental tras cada comida por parte del cuidador con pasta dental con adecuada cantidad de flúor. Además, debe realizarse exploración bucodental rutinaria y en caso de detectar patología derivación a especialista en odontología para sellado, obturaciones, exodoncias y tartrectomías.

### **Sialorrea**

La prevalencia de sialorrea en niños con PC varía entre el 10 y el 58%.<sup>46</sup>

La sialorrea en los niños con PC no es a causa de una producción excesiva de saliva sino debido a la disfunción motora de la fase oral de la deglución con un cierre inadecuado de los labios, a los movimientos de la lengua desorganizados y exacerbados por la falta de percepción sensorial oral y perioral, a la postura de cabeza hacia abajo y a la disfagia.

Es necesario cuantificar tanto la frecuencia y la gravedad de la sialorrea (escala de Thomas-Stonell y Greenberg<sup>47</sup>), como su impacto en la calidad de vida de los niños y sus cuidadores (Escala Drooling Impact<sup>48</sup>).



Los objetivos principales en el tratamiento de la sialorrea son: la reducción del impacto socio-afectivo y de salud causados por la sialorrea anterior; la reducción del impacto en la salud causados por sialorrea posterior; mejorar la calidad de vida para pacientes y cuidadores; y la reducción de la carga que experimentan los cuidadores. En cuanto a las principales medidas diferenciamos: el entrenamiento de la conciencia sensorial y las habilidades motoras orales, la terapia farmacológica con fármacos de primera línea como el bromuro de glicopirronio o la escopolamina y la infiltración de toxina botulínica, dejando la cirugía sólo para casos graves donde otras opciones no han tenido resultados.<sup>49</sup>

### **Trastornos del sueño**

Los trastornos del sueño están presentes en el 25% de los niños con PC en comparación con el 5% de la población general. Los principales trastornos del sueño en niños con PC son las dificultades para iniciar y mantener el sueño nocturno, el despertar matutino difícil, las pesadillas y la ansiedad del sueño.<sup>50</sup>

Cuando los niños experimentan falta de sueño evidencian alteraciones del estado de ánimo, del comportamiento y cognitivas. Los trastornos del sueño son también una de las principales razones para el estrés en los padres que tienen hijos con enfermedades crónicas o discapacitados, influyendo todo lo anterior en la calidad de vida percibida tanto del niño como su familia.

Para identificar si existen estos trastornos con una anamnesis dirigida (diario de sueño) será suficiente, aunque en algunos casos seleccionados podrá ser necesaria la realización de un electroencefalograma (por su asociación con crisis epilépticas) o una polisomnografía.<sup>51</sup>

En cuanto al abordaje, las familias deben conocer los principios generales y asegurar una correcta higiene del sueño. También, se pueden considerar varios agentes farmacológicos, los más avalados en este grupo poblacional son melatonina y melatonina/triptófano; benzodiazepinas (lorazepam): eficaz en la inducción del sueño aunque tienden a inducir tolerancia farmacológica y dependencia; o fármacos derivados de las benzodiazepinas como zolpidem.

### **Dolor**

El dolor es un síntoma frecuente, algunos estudios sugieren prevalencia de hasta el 32% de los niños<sup>52</sup> y el 74%<sup>53</sup> en jóvenes con PC.

El dolor que experimentan los niños con PC tiene un efecto negativo en su vida diaria que puede conllevar a la expresión de angustia, ansiedad, depresión, irritabilidad, insomnio, fatiga y comportamientos negativos de afrontamiento no sólo en ellos sino también en los demás miembros de la familia.

La identificación, evaluación y tratamiento del dolor en niños con PCI sigue siendo en la actualidad un verdadero desafío debido, sobre todo, a ser poco explorado en la anamnesis, a los problemas de comunicación de los pacientes y a la limitación en las herramientas de medición. Esto nos obliga a buscar sistemáticamente la existencia y los desencadenantes del dolor.

Los mecanismos más frecuentes<sup>54</sup> que generan dolor en esta población incluyen tanto el dolor nociceptivo: somático (espasticidad, subluxación de la cadera, fractura...) y visceral (estreñimiento, reflujo gastroesofágico, úlcera gástrica...), como el dolor neuropático; sin poder olvidarnos del dolor secundario a tratamientos: fisioterapia, infiltración de toxina botulínica... Además, es frecuente que en los niños con PC coexistan al mismo tiempo varias fuentes de dolor.

El dolor será más frecuente y más grave a mayor grado de GMFCS.<sup>55</sup> Entre las herramientas para la evaluación del dolor recomendamos el uso de r-FLACC<sup>56</sup> por su facilidad de uso y sus cualidades pragmáticas.

En cuanto al tratamiento debemos comenzar con una evaluación integral, con el objetivo inicial de identificar y tratar la causa siempre que sea posible. Para la elección del fármaco más apropiado contamos con las directrices de la Organización Mundial de la Salud sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas,<sup>57</sup> sin olvidar el enfoque multimodal.

### **Asistencia psicológica, social y educativa**

Se debe establecer un plan de atención al paciente apoyando a los cuidadores y dotándolos de las competencias necesarias para participar activamente en el desarrollo vital del niño afecto de PC.

### **Conclusión**

En las últimas dos décadas el enfoque del paciente con PC ha cambiado, pasando de estar únicamente dirigido al niño hacia un enfoque familiar. Sin embargo, las familias se siguen mostrando en muchos casos insatisfechas con la atención recibida.<sup>58</sup> Los niños con PC tienen necesidades de atención médica complejas y a menudo requieren atención por un equipo multidisciplinar, sin embargo, en base a nuestra experiencia resulta evidente que un pediatra debe coordinar todo el seguimiento que estos niños necesitan y por tanto, estar familiarizado con los principales problemas de estos niños y sus tratamientos.

### **Referencias**

1. Ruiz Brunner MM, Cuestas E. La construcción de la definición parálisis cerebral: un recorrido histórico hasta la actualidad. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba 2019; 76(2):113-117. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v76.n2.23649>

2. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan D, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47(8):571-6. <https://doi.org/10.1017/s001216220500112x>.
3. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55(6):509-19. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12080>
4. Stavsky M, Mor O, Mastrolia SA, Greenbaum S, Than NG, Erez O. Cerebral Palsy-Trends in Epidemiology and Recent Development in Prenatal Mechanisms of Disease, Treatment, and Prevention. *Front Pediatr* 2017; 5:21. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00021>
5. Reddihough DS, Collins KJ. The epidemiology and causes of cerebral palsy. *Aust J Physiother* 2003; 49(1):7-12. [https://doi.org/10.1016/s0004-9514\(14\)60183-5](https://doi.org/10.1016/s0004-9514(14)60183-5)
6. Paulson A, Vargus-Adams J. Overview of Four Functional Classification Systems Commonly Used in Cerebral Palsy. *Child Basel Switz* 2017; 4(4). <https://doi.org/10.3390/children4040030>
7. Blair E, Langdon K, McIntyre S, Lawrence D, Watson L. Survival and mortality in cerebral palsy: observations to the sixth decade from a data linkage study of a total population register and National Death Index. *BMC Neurol* 2019; 19(1):111. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1343-1>
8. Day SM, Reynolds RJ, Kush SJ. Extrapolating published survival curves to obtain evidence-based estimates of life expectancy in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57(12):1105-18. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12849>
9. Russman BS, Ashwal S. Evaluation of the child with cerebral palsy. *Semin Pediatr Neurol* 2004; 11(1):47-57. <https://doi.org/10.1016/j.spn.2004.01.007>
10. El Tantawi NT, Abd Elmegid DS, Atef E. Seizure outcome and epilepsy patterns in patients with cerebral palsy. *Seizure* 2019; 65:166-71. <http://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.01.003>
11. The spectrum of movement disorders in a cerebral palsy population. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58(S5):47-47. [https://doi.org/10.1111/dmcn.65\\_13224](https://doi.org/10.1111/dmcn.65_13224)
12. Vles GF, Hendriksen JG, Visschers A, Speth L, Nicolai J, Vles JS. Levetiracetam therapy for treatment of choreoathetosis in dyskinetic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51(6):487-90. <http://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03170.x>
13. Pennington L, Goldbart J, Marshall J. Speech and language therapy to improve the communication skills of children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003466. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003466.pub2>
14. Chorna O, Hamm E, Cummings C, Feters A, Maitre NL. Speech and language interventions for infants aged 0 to 2 years at high risk for cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2017; 59(4):355-60. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13342>
15. Carlsson M, Olsson I, Hagberg G, Beckung E. Behaviour in children with cerebral palsy with and without epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50(10):784-9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03090.x>
16. Edward A Hurvitz, Mark Peterson, Eileen Fowle. Muscle Tone, Strength, and Movement Disorders (ebook). En Bernard Dan, Margaret Mayston, Nigel Paneth, Lewis Rosenbloom Editor. *Cerebral Palsy*. 1ª Ed. Clinics in Developmental Medicine. 2014. Disponible en: <https://www.mackeith.co.uk/shop/cerebral-palsy-science-and-clinical-practice-chapter-23-muscle-tone-strength-and-movement-disorders/>
17. Shamsoddini A, Amirjalali S, Hollisaz M-T, Rahimnia A, Khatibi-Aghda A. Management of spasticity in children with cerebral palsy. *Iran J Pediatr* 2014; 24(4):345-51. PMID: 25755853; PMCID: PMC4339555. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4339555>.
18. Vivancos-Matellano F, Pascual-Pascual SI, Nardi-Villardaga J, Miquel-Rodríguez F, de Miguel-Leon I, Martínez-Garre MC, et al. Guía del tratamiento integral de la espasticidad. *Rev Neurol* 2007; 45(6):365-75. <https://doi.org/10.33588/rn.4506.2007239>
19. Patel DR, Neelakantan M, Pandher K, Merrick J. Cerebral palsy in children: a clinical overview. *Transl Pediatr*. 2020; 9(Suppl 1):S125-35. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.01.01>
20. Sharan D. Orthopedic surgery in cerebral palsy: Instructional course lecture. *Indian J Orthop*. 2017; 51(3):240-55. [https://doi.org/10.4103/ortho.IJOrtho\\_197\\_16](https://doi.org/10.4103/ortho.IJOrtho_197_16)
21. Multani I, Manji J, Hastings-Ison T, Khot A, Graham K. Botulinum Toxin in the Management of Children with Cerebral Palsy. *Paediatr Drugs*. 2019; 21(4):261-81. <http://doi.org/10.1007/s40272-019-00344-8>
22. Quitadamo P, Thapar N, Staiano A, Borrelli O. Gastrointestinal and nutritional problems in neurologically impaired children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016; 20(6):810-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.05.019>
23. Sangermano M, D'Aniello R, Massa G, Albano R, Pisano P, Budetta M, et al. Nutritional problems in children with neuromotor disabilities: an Italian case series. *Ital J Pediatr*. 2014; 40:61. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-40-61>
24. Penagini F, Mameli C, Fabiano V, Brunetti D, Dilillo D, Zuccotti GV. Dietary Intakes and Nutritional Issues in Neurologically Impaired Children. *Nutrients*. 2015; 7(11):9400-15. <https://doi.org/10.3390/nu7115469>

25. Brooks J, Day S, Shavelle R, Strauss D. Low Weight, Morbidity, and Mortality in Children With Cerebral Palsy: New Clinical Growth Charts. *Pediatrics*. 2011; 128(2):e299-307. <http://doi.org/10.1542/peds.2010-2801>
26. Romano C, van Wynckel M, Hulst J, Broekaert I, Bronsky J, Dall'Oglio L, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 65(2):242-64. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001646>
27. García Ron A, González Toboso RM, Bote Gascón M, de Santos MT, Vecino R, Bodas Pinedo A. Estado nutricional y prevalencia de disfagia en parálisis cerebral infantil. Utilidad del cribado mediante la escala Eating and Drinking Ability Classification System y su relación con el grado de afectación funcional según el Gross Motor Function Classification System. *Neurología* [Internet]. 2020 [consultado 21 jul 2020]. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.12.006>
28. Calis EA, Veugelers R, Sheppard JJ, Tibboel D, Evenhuis HM, Penning C. Dysphagia in children with severe generalized cerebral palsy and intellectual disability. *Dev Med Child Neurol*. 2008; 50(8):625-30. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03047.x>
29. Healy F, Panitch HB. Pulmonary complications of pediatric neurological diseases. *Pediatr Ann*. 2010; 39(4):216-24. <https://doi.org/10.3928/00904481-20100318-06>
30. Seddon PC, Khan Y. Respiratory problems in children with neurological impairment. *Arch Dis Child*. 2003; 88(1):75-8. <https://doi.org/10.1136/adc.88.1.75>
31. Proesmans M. Respiratory illness in children with disability: a serious problem? *Breathe Sheff Engl*. 2016; 12(4):e97-e103. <https://doi.org/10.1183/20734735.017416>
32. Escobar Henríquez R, Chateau Infante B. Respiratory Complications in Children with Neurological Diseases. En: Bertrand P, Sánchez I (eds) *Pediatric Respiratory Diseases. A comprehensiv Textbook*. Chile. Springer, 2020. 245-254. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-26961-6\\_26](https://doi.org/10.1007/978-3-030-26961-6_26)
33. Mergler S, Evenhuis HM, Boot AM, De Man SA, Bindels-De Heus KGCB, Huijbers WAR, et al. Epidemiology of low bone mineral density and fractures in children with severe cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(10):773-8. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03384.x>
34. Tatay Díaz A, Farrington DM, Downey Carmona FJ, Macías Moreno ME, Quintana del Olmo JJ. [Bone mineral density in a population with severe infantile cerebral palsy]. *Rev Espanola Cirugia Ortop Traumatol*. 2012;56(4):306-12. <https://doi.org/10.1016/j.recote.2012.06.006>
35. Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-López B, Mir-Perelló C, Palmou-Fontana N, Sevilla-Pérez B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol Online J*. de 2020;18(1):20. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-0411-9>
36. Ozel S, Switzer L, Macintosh A, Fehlings D. Informing evidence-based clinical practice guidelines for children with cerebral palsy at risk of osteoporosis: an update. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(9):918-23. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13196>
37. National Guideline Alliance (UK). Cerebral palsy in under 25s: assessment and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2017 [consultado 21 jul 2020]. (NICE Guideline, No. 62.). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK419326/>
38. Gordon N Dutton, Richard Bowman, Elisa Fazzi. Visual Function (ebook). En Bernard Dan, Margaret Mayston, Nigel Paneth, Lewis Rosenbloom Editor. *Cerebral Palsy*. 1ª Ed. Clinics in Developmental Medicine. 2014. Disponible en: <https://www.mackeith.co.uk/shop/cerebral-palsy-science-and-clinical-practice-chapter-29-visual-function/>
39. Plaza CMS. Valoración funcional de la visión en niños con deficiencia visual cerebral. *Rev INFAD Psicol Int J Dev Educ Psychol*. 2018; 3(1):137-46. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=349856428014>
40. Anne O'Hare, Ruth Henderson, and Dawn Lamerton. Hearing and vestibular function. *Cerebral Palsy*. En Bernard Dan, Margaret Mayston, Nigel Paneth, Lewis Rosenbloom Editor. *Cerebral Palsy*. 1ª Ed. Clinics in Developmental Medicine. 2014. Disponible en: <https://www.mackeith.co.uk/shop/cerebral-palsy-science-and-clinical-practice-chapter-30-hearing-and-vestibular-function/>
41. Elizabeth Barkoudah, MDLaurie Glader, MD. Cerebral palsy: Overview of management and prognosis [Internet]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cerebral-palsy-overview-of-management-and-prognosis>
42. Diana Wiegerink, Jan Willem Gorter, and Marij Roebroek. Sexual development, sexual health, needs, and lived experiences. En Bernard Dan, Margaret Mayston, Nigel Paneth, Lewis Rosenbloom Editor. *Cerebral Palsy*. 1ª Ed. Clinics in Developmental Medicine. 2014. Disponible en: <https://www.mackeith.co.uk/shop/cerebral-palsy-science-and-clinical-practice-chapter-37-urinary-function/>
43. González Rozo Natali, Briceño Yajaira, Lacruz-Rengel María Angelina. Pubertad precoz central y parálisis cerebral infantil: A propósito de un caso y revisión de la literatura. *Arch Venez Puer Ped* [Internet]. 2016 Jun [consultado 2021 Ene 31]; 79 (2): 69-73. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-06492016000200005&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492016000200005&lng=es)

44. García Arrigoni P, Nastri M. Sexualidad en adolescentes con discapacidades motoras. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109(5):447-52. <https://doi.org/10.5546/aap.2011.447>
45. Sehrawat N, Marwaha M, Bansal K, Chopra R. Cerebral palsy: a dental update. *Int J Clin Pediatr Dent* 2014;7(2):109-18. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1247>
46. Dias BLS, Fernandes AR, Maia Filho H de S. Sialorrhea in children with cerebral palsy. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(6):549-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2016.03.006>
47. Thomas-Stonell N, Greenberg J. Three treatment approaches and clinical factors in the reduction of drooling. *Dysphagia*. 1988;3(2):73-8. <https://doi.org/10.1007/BF02412423>
48. Reid SM, Johnson HM, Reddihough DS. The Drooling Impact Scale: a measure of the impact of drooling in children with developmental disabilities. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(2):e23-28. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03519.x>
49. Walshe M, Smith M, Pennington L. Interventions for drooling in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11:CD008624. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008624.pub3>
50. Lélis ALPA, Cardoso MVLM, Hall WA. Sleep disorders in children with cerebral palsy: An integrative review. *Sleep Med Rev*. 2016;30:63-71. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.11.008>
51. Yona Cloonan and Bernard Dan. Sleep. En Bernard Dan, Margaret Mayston, Nigel Paneth, Lewis Rosenbloom Editor. *Cerebral Palsy*. 1ª Ed. Clinics in Developmental Medicine. 2014. Disponible en: <http://www.mackeith.co.uk/shop/cerebral-palsy-3/>
52. Alriksson-Schmidt A, Hägglund G. Pain in children and adolescents with cerebral palsy: a population-based registry study. *Acta Paediatr*. 2016; 105(6):665-70. <http://doi.org/10.1111/apa.13368>.
53. Parkinson KN, Dickinson HO, Arnaud C, Lyons A, Colver A, SPARCLE group. Pain in young people aged 13 to 17 years with cerebral palsy: cross-sectional, multicentre European study. *Arch Dis Child*. 2013; 98(6):434-40. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2012-303482>
54. Hauer J, Houtrow AJ, SECTION ON HOSPICE AND PALLIATIVE MEDICINE, COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES. Pain Assessment and Treatment in Children With Significant Impairment of the Central Nervous System. *Pediatrics*. 2017;139(6):e20171002. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1002>
55. Westbom L, Rimstedt A, Nordmark E. Assessments of pain in children and adolescents with cerebral palsy: a retrospective population-based registry study. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(8):858-63. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13459>
56. Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, Merkel S, Tait AR. The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatr Anaesth*. 2006;16(3):258-65. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2005.01773.x>
57. Directrices de la OMS. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77943/9789243548128\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77943/9789243548128_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
58. Hayles E, Jones A, Harvey D, Plummer D, Ruston S. Delivering healthcare services to children with cerebral palsy and their families: a narrative review. *Health Soc Care Community*. 2015 May;23(3):242-51. <http://doi.org/10.1111/hsc.12121>.

# Revisión Sistemática de Literatura sobre Evaluación Neuropsicológica Infantil en Ecuador

## *Systematic Review Of The Literature On Child Neuropsychological Evaluation In Ecuador*

Ivone Jeanneth Peralta-Cuji,<sup>1</sup> Martha Esperanza Cobos-Cali,<sup>2</sup> Víctor Francisco Ochoa-Arévalo<sup>1</sup>

### Resumen

El objetivo de este estudio es identificar las funciones cognitivas evaluadas y las pruebas utilizadas en el despistaje neurocognitivo infantil. A través de una revisión sistemática de la literatura se examinaron las bases de datos académicas Pubmed, Scopus, ScienceDirect, Redalyc, Scielo y APA Psycnet entre los años 2014 y 2019. Los resultados muestran que las funciones consideradas para la evaluación son: lenguaje, memoria, viso percepción, atención, funciones ejecutivas y habilidades de aprendizaje. Además, los estudios identifican perfiles cognitivos a partir de las escalas de Wechsler, Baterías de Kaufman y la Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI).

En el Ecuador el MSP no ha desarrollado un instrumento para realizar el despistaje neurocognitivo infantil por lo que se identificaron investigaciones de tesis de posgrado con el uso de pruebas para situaciones específicas como violencia, déficit de atención, problemas de aprendizaje y en despistaje infantil resalta el uso del modelo de la Batería Rápida de Evaluación de Funciones Neurocognitivas BREV, como recomendación de un instrumento de despistaje neurocognitivo infantil.

**Palabras clave:** "Evaluación Neuropsicológica Infantil," "Perfil Neuropsicológico"

### Abstract

The objective of this study is to identify the cognitive functions evaluated and the tests used in child neurocognitive screening. Through a systematic review of the literature, the academic databases Pubmed, Scopus, ScienceDirect, Redalyc, Scielo and APA Psycnet were examined between the years 2014 and 2019. The results show that the functions considered for the evaluation are: language, memory, visual perception, attention, executive functions and learning abilities. In addition, the studies identify cognitive profiles based on the Wechsler, Kaufman Batteries and Infant Neuropsychological Assessment (ENI) scales.

In Ecuador, the Ministry of Public Health has not developed an instrument to carry out neurocognitive screening for children, so postgraduate thesis investigations were identified with the use of tests for specific situations such as violence, attention deficit, learning problems and screening Infant highlights the use of the BREV Rapid Neurocognitive Function Assessment Battery model as a recommendation for a child neurocognitive screening instrument.

**Keywords:** "Neuropsychological test in childhood," "Neuropsychological evaluation and childhood," "Infant Neuropsychological Evaluation" and "Neuropsychological Profile"

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

### Introducción

Desde el año 2012 el desarrollo infantil es reconocido por el Ministerio de Salud Pública (MSP) como un componente clave y primordial de evaluación dentro de políticas de Salud Pública de Ecuador. Para el MSP<sup>1</sup> el concepto de evaluación incluye no solo el control de crecimiento, nutrición e higiene, sino, el desarrollo cognitivo, motriz, social, físico, y afectivo. No obstante, es a partir del año 2016 cuando reconoce al neurodesarrollo infantil

como prioritario y opta por actualizar sus políticas públicas, proponiendo el test Denver II como un instrumento de despistaje para valorar el desarrollo.<sup>2,3</sup>

La neuropsicología infantil tiene como esencia de estudio a las funciones cognitivas en estrecha relación con estructuras cerebrales en desarrollo.<sup>4</sup> El interés por estudiar funciones neurocognitivas en la infancia emerge de la necesidad de identificar tempranamente patologías del neurodesarrollo. Estos diagnósticos deben considerar criterios

<sup>1</sup>Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Centro Especializado de Rehabilitación Integral CERI. Universidad del Azuay. Cuenca – Ecuador.

<sup>2</sup>Universidad del Azuay, Vicerrectorado Académico. Cuenca-Ecuador.

Correspondencia:  
Ivone Jeanneth Peralta Cuji.  
Teléfono: 0994994290  
E-mail: jannivon@yahoo.es

específicos y diferenciados para prevenir, evaluar o intervenir en trastornos del neurodesarrollo.<sup>5</sup> Por lo tanto, esta evaluación reside en el proceso de investigación de signos y síntomas de alteraciones en el neurodesarrollo.<sup>6,7</sup>

Según Malarbi,<sup>8</sup> para la evaluación neuropsicológica infantil, ya sea para detección de patologías, diagnóstico o seguimiento; se debe hacer un perfil neurocognitivo en donde esencialmente se incluyan las siguientes funciones cognitivas: gnosis, praxias, lenguaje, memoria, atención y funciones ejecutivas (FE). Las cuales se explicarán a continuación:

Las gnosis, son funciones cognitivas concebidas como los conectores con el mundo exterior, que manifiestan la capacidad de conocer y reconocer por su nombre y/o su utilidad a los objetos, otorga valores en diferentes circunstancias y las praxias, son funciones que permiten ejecutar acciones a través de gestos voluntarios, clasificadas en ideomotora y viso-constructivas,<sup>9,10</sup> mientras que el lenguaje y la memoria son funciones de procesamiento de información.

El lenguaje es un sistema complejo que posee en su forma estructuras sintácticas, morfológicas y fonológicas; por su contenido, constituye el nivel semántico y por su uso, el nivel pragmático. De igual manera, la memoria es una función cognitiva múltiple que supone, recepción, selección y tratamiento de información receptada por órganos sensoriales.<sup>11,12</sup>

La atención y FE son funciones reguladoras, las cuales garantizan la ejecución de una tarea de manera eficaz. La atención es un sistema funcional que selecciona, orienta y controla información compleja, multimodal, jerárquica y dinámica. Las FE son encargadas de almacenar y procesar información de manera simultánea; permitiendo así planificar, inhibir, ejecutar, monitorear y verificar actividad mental y comportamental.<sup>13-15</sup>

Cabe destacar, la importancia de la epigenética en la evaluación neuropsicológica infantil por su influencia en la construcción de las funciones neurocognitivas, por lo tanto, la consideración del contexto en el cual se desarrolla el individuo, permitirá llegar a un mejor conocimiento del desarrollo de dichas funciones.<sup>16</sup>

Analizar la relación entre la función afectada y su estructura cerebral, es otro de los aspectos en la evaluación neuropsicología infantil,<sup>8</sup> por ello, ha sido de gran utilidad el uso de neuroimagen, tales como: Tomografía por emisión de positrones (TEP), Tomografía Axial Computarizada (TAC) y Electroencefalograma (EEG).<sup>9</sup> Estas pruebas tienen un aporte significativo dentro de la evaluación neuropsicológica infantil, ya que su utilización es básica para la relación estructura-función dentro del proceso de desarrollo neurocognitivo.<sup>17-19</sup> Según los estudios de metaanálisis<sup>20-23</sup> estas herramientas son valiosas para consolidar el diagnóstico, sin embargo, esto es demasiado costoso, por lo que no se han incrementado en procesos de exploración, optando por la evaluación clínica y pruebas neurocognitivas.<sup>24-26</sup>

Estos avances construyen una evaluación neuropsicológica infantil, por lo tanto, el objetivo de esta revisión

sistemática de literatura fue identificar las funciones neurocognitivas evaluadas y las pruebas utilizadas en el destajaje neurocognitivo infantil.

## Metodología

La metodología corresponde a una revisión sistemática de literatura sobre estudios realizados en la evaluación neuropsicológica infantil, tanto a nivel internacional como nacional. La pesquisa se realizó en bases de datos Pubmed, Scopus, ScienceDirect, Redalyc.org, Scielo y APA Psycnet, además, se accedió a repositorios de varias universidades del Ecuador, con el filtro de neurociencias y publicados de 2014 a 2019, en inglés y español, se utilizaron campos de “búsqueda avanzada” y con términos Mesh. Las palabras claves fueron: “Neuropsychological test in childhood”, “Neuropsychological evaluation and childhood” y “Perfil Neuropsicológico.” (Figura 1)

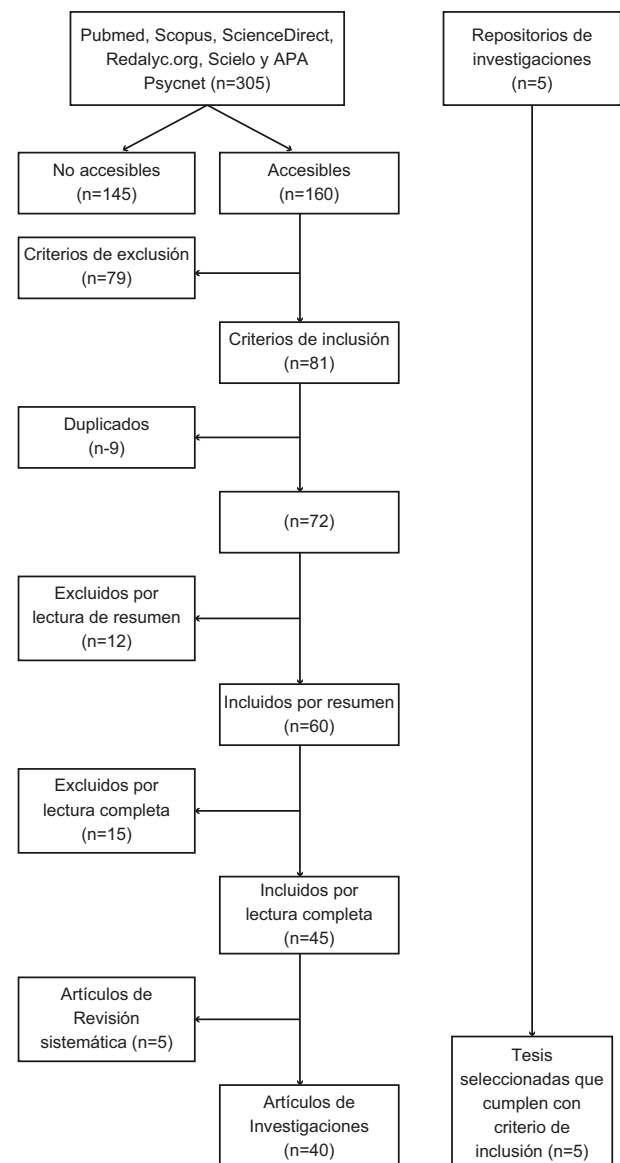


Figura 1. Diagrama de selección de artículos

**Tabla 1.** Resumen de los estudios sobre la evaluación neuropsicológica infantil y sus herramientas utilizadas.

País	Autor	Instrumentos	Funciones Evaluadas	Resultados
EEUU	Krivitzky L. et al. 2019	BRIEF	Atención y FE	La disociación entre las medidas de desempeño y el criterio de los padres obtuvieron correlaciones no significativas debido a medidas que valoran diferentes aspectos del mismo constructo y carecen de validez ecológica
Ecuador	M. Inmaculada Fernández-Andrés, et al. 2019	BADyG-E2 R y E3 BRIEF	Atención, FE Nivel de aprendizaje	Las funciones ejecutivas se encuentran alteradas en los grupos de niños con Déficit de atención más hiperactividad con o sin dificultades en el aprendizaje
UK	Mohamed, Zameer et al. 2019	BRIEF) y Delis-Kaplan (D-KEFS)	FE	La correlación entre la opinión de los cuidadores con los resultados de las pruebas en funciones ejecutivas
EEUU	Mercedes Spencer, et al. 2019	Delis-Kaplan	FE, flexibilidad cognitiva e inhibición	Las puntuaciones mejoran con la edad. Se observa la diferencia en la capacidad verbal entre hombres y mujeres, con relación a pruebas de funciones ejecutivas
EEUU	S. MacAllister, et al. 2019	Pruebas de validez de desempeño PVT	Funciones neurocognitivas	La investigación da a conocer la aplicación de PVT en la práctica profesional, declarando que se hace en un 92%, sin embargo, en la revisión de informes neuropsicológicos, se evidenció un 5.88% de pruebas aplicadas
África	Ruiseñor H, et al. 2018	K-ABC-II y QualiIND	Funciones neurocognitivas	El modelo utiliza una monitorización por medio de video para la evaluación, retroalimentación y seguimiento, llegando a cumplir con un 97% de éxito
EEUU	Vries M., de Ruiters M.A., et al. 2018	BRIEF	FE.	Los pacientes con tumores cerebrales pediátricos (PBTs) sufren efectos cognitivos tardíos
EEUU	Chhaya R., et al. 2018	Prueba de Fagan de Inteligencia Infantil (FTII) Escalas Mullen de Aprendizaje Temprano (MSEL)	Codificación visual, Atención, Memoria de trabajo	El seguimiento ocular puede ser un medio viable para mejorar la validez y precisión de otras medidas de desarrollo neurológico en niños
EEUU	Lichtenstein J.D., et al. 2018	Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	FE	La función ejecutiva no se puede contar como único criterio para la evaluación neurocognitiva y es necesario el análisis de las funciones valoradas
EEUU	Willoughby M.T., et al. 2018	Prueba de actividades de FE	FE	Las tareas individuales de F.E. obtiene resultados bajos, se recomienda utilizar batería de pruebas
Canadá	Wade, M. et al. 2018	Imagenología computarizada, EEG, RME, imágenes de difusión, Electroscopio de infrarrojo cercano funcional, WCST	Teoría de la mente	La relación de las funciones ejecutivas y teoría de la mente en el desarrollo neurocognitivo, pueden ser evidentes a partir de los 2 años
EE. UU.	Ofen, N. et al. 2018	Neuroimagen	Desarrollo de la memoria	Ampliación en la comprensión de las bases neuronales del desarrollo de la memoria
EE. UU.	Bauer, P. et al. 2018	Pruebas de comportamiento. IRM	Procesos de aprendizaje, conocimiento semántico y memoria	El estudio demuestra que existe una relación entre la estructura y comportamiento en niños de 5 a 8 años
África	Bodeau-Livinec F. et al. 2018	K-ABC II, MSEL	Procesamiento secuencial, simultáneo y procesos de aprendizaje	El desarrollo cognitivo va en relación con el desarrollo cronológico del niño
Chile	Avilés, C. et al. 2018	ENI 2	Habilidades constructivas, memoria, perceptual, espacial, conceptual, lenguaje, metalingüística, lectura, escritura, aritmética, atención, fluidez, funciones ejecutivas	Los niños con antecedentes de prematuridad extrema evidencian una variedad de déficits en funciones neuropsicológicas, aunque su rendimiento, al igual que el del grupo control, es disarmonico
EEUU	MacAllister W.S., et al. 2017	WCST. Torre de Londres - (TOL-DX)	FE	La TOL-DX es más sensible para identificar déficit en las funciones ejecutivas y guarda relación con las variables de nivel de gravedad de la epilepsia

Argentina	Vernucci, S. et al. 2017	Batería informatizada de Tareas de Autorregulación Cognitiva (TAC), Test Leer para Comprender CM, WRAT-3	Memoria de trabajo, habilidades académicas	Los resultados mostraron que los componentes de almacenamiento verbal y ejecutivo explican la comprensión lectora, mientras que el almacenamiento verbal, visoespacial y el componente ejecutivo el cálculo matemático
Rumania	Negut A., Jurma A.M., David D.2017	Clinic VR: Classroom-CPT (VC)	Atención	Existe una diferencia significativa entre el C.V. en comparación con CPT. Se puede ver un mayor tiempo de reacción en CV. El efecto de distractores auditivos altera la respuesta de niños con TDAH y en cuanto a las pruebas cognitivas no hay diferencia entre TDAH y niños con desarrollo típico
EEUU	Donders J., DeWit C. 2017	BRIEF, Lista de Verificación de la Conducta del Niño (CBCL)	FE, Conducta	La BRIEF y el CBCL ofrecen información complementaria y no redundante sobre el funcionamiento diario tras un TCE leve pediátrico
EEUU	Lichtenstein J.D., Erdodi L.A., Linnea K.S. 2017	PVT, reconocimiento de elección forzada (FCR-C), Aprendizaje verbal California	Aprendizaje verbal Reconocimiento visual	Estos hallazgos preliminares sugieren que el FCR-C tiene el potencial de convertirse en la última incorporación a un creciente arsenal de PVT pediátricas
Chile	Salas-Bravo, S. 2017	CPT III. Gordon Diagnostic System (GDS). Test de Variables of Attention (TOVA) Children's attention and Adjustment Survey School form CAASS	Atención sostenida	Todos los niños seleccionados como normales no encajaron en el perfil clínico. Solo el 50 % de los casos considerados con TDAH encajaron en el perfil clínico
Colombia	Chinome, J. et al. 2017	CUMANIN	Psicomotricidad, lenguaje articulatorio, estructuración espacial, viso percepción, memoria y ritmo	La evaluación del programa de corrección neuropsicológica mostró que los procesos de estimulación neurocognitiva a niños en riesgo de daño neurocognitivo son importantes
Israel	Silberg T., et al. 2016	Aprendizaje verbal auditivo de Rey (RAVLT)	Memoria verbal	Los niños con TBI recordaron menos palabras y obtuvieron puntajes más bajos que el grupo control, sin embargo, se evidenció menor rendimiento en niños mayores a 12 años
Ecuador	Graham Pluck, et al. 2017	SES nivel socioeconómica	Capacidad visoespacial FE	Los niños en situaciones socioeconómicas bajas y con riesgo social responden con menos efectividad que niños en situaciones más favorables, en tareas de capacidad visoespacial y funciones ejecutivas
UK	Anderson, P. et al. (2016)	Prueba de Desarrollo Bayley.	Cognición, lenguaje y desarrollo motriz	El estudio de acuerdo con la evidencia sugiere que la prueba Bayley-III es un pobre predictor de trastornos motores y cognitivos posteriores
EEUU	Rider G.N., et al. 2016	Construcción Visoespacial (TVSC) VMI de desarrollo, Escalas de capacidad diferencial II, matrices, prueba de tablero Baron-Hopkins, tablero de clavijas de Purdue	Percepción visoespacial	Estos hallazgos proporcionan evidencia preliminar de la validez del TVSC que respalda su uso para detectar deterioro neuropsicológico y recomendar intervenciones apropiadas en niños prematuros
Chile	Castro, D. et al. 2016	Componentes visuo-espaciales de la memoria de trabajo en dos versiones progresiva y regresiva.	Memoria de trabajo, rendimiento académico, bucle fonológico, agenda visoespacial y ejecutivo central	Se encontraron diferencias en el funcionamiento de la memoria de trabajo entre estudiantes con y sin dificultades en aritmética, lo cual sugiere que el origen podría estar muy asociado a la memoria de trabajo
México	Guzmán-Cortez, J. et al. 2016	Evaluación Neuropsicológica infantil "Puebla Sevilla"	Retención audio verbal	Se encontró diferencias cuantitativas y cualitativas en la retención audio verbal, la normativa va a ir con relación al nivel escolar y volumen de información
Argentina	Aran-Filippetti, V. et al.2016	K-BIT, D2, Test de Colores y Palabras de Stroop, Laberintos de Porteus, NEPSY, ENI, WCST	Lenguaje, Atención, funciones ejecutivas, lectura, habilidades verbales	Las funciones ejecutivas se relacionan con el rendimiento académico en niños y adolescentes y enfatizan a las funciones ejecutivas como procesos que contribuyen a la comprensión lectora
España	Parra Pulido, J. et al. 2015	CUMANIN	Psicomotricidad, lenguaje estructuración espacial, viso percepción, memoria y ritmo	El 63% de la población estudiada se encontraron dos o más áreas de dificultad en las funciones neurocognitivas, las cuales servirían de base para la intervención



España	Mejias, M. et al (2015)	WISC IV, K-ABC, Trail Marking A y B, Stroop, Figura Compleja de Rey, test de vocabulario de Peabody, escalas McCarthy	FE, integración viso-perceptiva, coordinación visomotora, memoria, conocimiento del medio, lenguaje, procesamiento visomotor	Los datos obtenidos evidencian una pobre ejecución en los niños prematuros en diversos dominios evaluados en comparación del grupo control
Chile	Strempler-Rubio, E. et al. 2015	QDC. ¿Que? ¿Como? y Cuando?	Memoria episódica	El estudio analiza la memoria de tipo episódica en preescolares frente a una estrategia de recuperación y actualización el recuerdo integra la información, mientras que se actualiza en cada experiencia
Chile	Juillerat, K. et al. 2015	Historia Clínica, CARS, WISC-III y WAIS	Inteligencia general, razonamiento verbal, razonamiento perceptual y conductas sociales	Los niños con TEA son más lentos y menos precisos para dar respuestas a palabras abstractas epistémicas (imaginación, certeza) tienen un procesamiento cognitivo diferente a palabras abstractas metafísicas (libertad, criterio), con lo cual justifica a la teoría de la mente como una habilidad cognitiva y social
Chile	Ison, M. 2015	Test CARAS, Test de Rey, Identificación Letras-Palabras. Batería Woodcock-muñoz	Atención visual, percepción visual	El rol de la atención y la percepción visoespacial, con relación a la lectura y comprensión de textos en niños de 8 a 11 años, influye en una lectura con menos errores y mayor capacidad de comprensión
Chile	Taype-Huarca, L. et al. 2015	Abordaje clínico.	Atención, memoria, lenguaje, FE	Impulsa a la evaluación, diagnóstico y corrección neuropsicológica infantil desde una base teórica sólida y consolidada
México	Morales, M. et al.2014	Protocolos cualitativos	Integración cinestésica, organización motora y lenguaje	La intervención neuropsicológica desde la corriente histórico-cultural mejora la percepción y articulación de fonemas, además de intervenir en el desarrollo motor fino, formación de imagen del objeto y orientación espacial
Chile	Coloma, S. et al. 2014	Raven, Audiometry / Exploratory Test of Spanish Grammar by A. Toronto / Test for Evaluating Narrative Development, (EDNA).	Habilidades lingüísticas, decodificación y comprensión lectora	Existe menor rendimiento en comprensión y producción narrativa en promedio a la longitud del enunciado, concluyendo que las habilidades lingüísticas se asocian a la comprensión lectora
Finlandia	Takio, F. et al. 2014	Evidencia clínica	Lenguaje, percepción visoespacial, FE y atención	El lento desarrollo y el declive de las funciones ejecutivas hace que los niños y adultos mayores sean menos capaces de compensar los efectos de sesgo de los procesos perceptivos asimétricos y la atención

Se seleccionaron documentos con temática referente a la evaluación neuropsicológica infantil por ello los criterios de inclusión fueron, artículos científicos sobre neurociencia y pruebas neurocognitivas específicas para la población infantil. Se inspeccionaron artículos dentro de fechas establecidas, bases de datos y repositorios seleccionados del área de neuropsicología infantil. Se consideraron como criterio de exclusión a los estudios que contenían pruebas neurocognitivas en proceso de construcción, estudios con población de adolescentes o adultos y estudios realizados hace más de 5 años.

También, se clasificó el país en donde se realizó la investigación, año de publicación, prueba neuropsicológica focal del estudio, rango de edad de la muestra, funciones neurocognitivas evaluadas y resultados de estudios.

El análisis de datos se basó en estadística descriptiva.

## Resultados

De la búsqueda sistematizada de literatura, se identificaron 310 artículos, de los cuales 305 fueron ubicados en búsqueda avanzada, 5 Tesis en repositorios de la Secretaría de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e innovación (SENESCYT) con relación a Neuropsicología, de los cuales tres fueron trabajos realizados por becarios en otros países y dos de la Universidad Central del Ecuador (Tabla 1 y 2).

Los artículos fueron estudiados y escogidos de acuerdo con los siguientes criterios: Libre acceso: 156, de los cuales, 77 artículos cumplieron con criterios de inclusión, 68 documentos fueron encontrados por una sola ocasión, se excluyeron 9 artículos por estar duplicados, 12 artículos luego de lectura de resumen y 11 por lectura completa; 4 artículos fueron excluidos por ser

**Tabla 2.** Resumen de los estudios realizado en el Ecuador, sobre la evaluación neuropsicológica infantil y herramientas utilizadas.

Autor	Estudio	Instrumentos	Funciones Evaluadas	Resultados
Ochoa, F. (2013)	"Parámetros de referencia de las funciones neurocognitivas en niños/niñas de 3 a 5 años"	BREV, NEPSY, WISC-IV, EDEI-R	Memoria, léxico, fonología, sintaxis, seriación, grafismo, discriminación visual, atención e inteligencia general	La investigación describe la evolución de funciones neurocognitivas de infantes cuyos resultados han evidenciado dependencia a la edad, mas no al sexo, hogar o situación económica
Cobos, M. 2015)	"Estudio de las Funciones Cognitivas en Niños Víctimas de Violencia Intrafamiliar"	ENI	Habilidades construccionales, memoria, habilidades perceptuales, espaciales, conceptuales, lenguaje, lectura, escritura, aritmética, atención y FE.	Las funciones neurocognitivas se encuentran alteradas frente a eventos traumáticos como la violencia intrafamiliar
Pérez, K. (2015)	"Estudio comparativo del perfil neuropsicológico de niños de 7 a 12 años rurales y céntricos afectados por la contaminación del plomo en la parroquia la Victoria – Provincia de Cotopaxi".	WISC-IV, ENI	Comprensión verbal, Razonamiento perceptivo, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo.	El coeficiente intelectual en niños y niñas expuestos a plomo, obtienen porcentajes menores a la media
Guevara Vega, María Eulalia (2015).	"Estudio cuasiexperimental transeccional de la respuesta motora en niños entre los 8 y 15 años con TDAH"	Go no, Paradigma de Simón	Atención, FE.	Existe una diferencia no significativa en el tiempo de respuesta, pero si en la ejecución, la calidad de la respuesta y precisión. Sugiriendo una diferencia en la impulsividad motriz e inatención, lo cual afecta la eficacia de la respuesta a medida que se complejiza la tarea
Barreiro, V. (2017)	"Nivel de Desarrollo Neuropsicológico de los niños y niñas de primer año de Educación General Básica de la Escuela Fiscal Mixta Víctor Manuel Peñaherrera de la Ciudad de Quito en el año 2017"	Test Neuropsicológico "Cumanin"	Lenguaje articulatorio, psicomotricidad estructuración espacial viso percepción, memoria, ritmo	El 58% de infantes evidencia un deficiente desarrollo neuropsicológico

FUENTE: Elaboración propia.

revisiones sistemáticas y metaanálisis, quedando 40 artículos científicos y 5 tesis de investigación, para el análisis correspondiente.

Se realizó un estudio con 40 artículos revisados, bajo una estructura establecida por la muestra seleccionada en evaluación neuropsicológica, infancia, neurodesarrollo y por el año de publicación. El 39% de los estudios fueron elaborados en EEUU y Canadá, el 30% en otros países como España, Finlandia, Australia y África, en latinoamerica se encontro un 31% en los países de Chile, México, Argentina, Colombia y Ecuador.

De acuerdo con los estudios, la evaluación neuropsicológica infantil abarca edades comprendidas entre los 6 meses hasta 16 años, lo cual permite utilizar pruebas aplicables en niños y adolescentes.

Los artículos inspeccionados describen un total de 40 pruebas neurocognitivas utilizadas, de las cuales el 42,5% son de multitarea y el 57,5 % fueron pruebas de evaluación de funciones específicas.

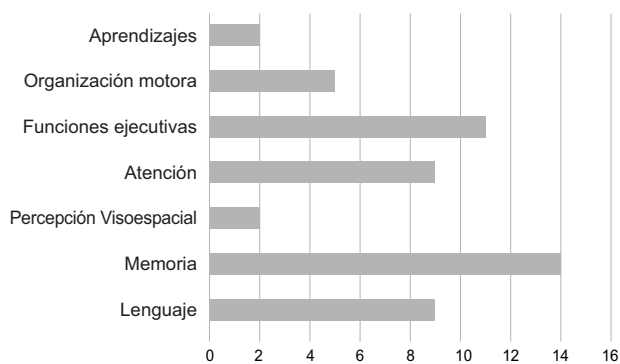
Las pruebas multitareas encontradas con mayor frecuencia son: Escalas de Weschler (WISC-IV, WISC-R, WPPSI-III) en un 16.66; escala de Kaufman (K-ABC)

en un 12.5%, y "Evaluación Neuropsicológica Infantil" (ENI) con un 8.3%.

Entre las pruebas de funciones específicas encontradas en mayor frecuencia en este estudio fueron: el inventario de Calificación de Conducta de Función Ejecutiva (BRIEF), pruebas de realidad virtual como Clínica VR: Classroom-CPT, Figura de Rey y Cartas de Wisconsin, también dichos estudios muestran otras pruebas específicas que contribuyen al diagnóstico confirmatorio.

Las pruebas por neuroimagen utilizadas en las investigaciones fueron: imagenología computarizada, Imagen por Resonancia Magnética Computarizada (IRM), imágenes de difusión, espectroscopia de infrarrojo cercano funcional y también el análisis de neuro señales mediante electroencefalograma (EEG). Estos exámenes son complementarios a las pruebas aplicadas y examen clínico realizado, pilares fundamentales de una evaluación neuropsicológica infantil.

En cuanto a funciones neurocognitivas, se realizó un análisis en relación con el tema que abordan los estudios, el cual se explica a continuación y dicha frecuencia se puede visualizar en la figura 2.



Fuente: Elaboración Propia

**Figura 2.** Funciones neurocognitivas consideradas para una evaluación neuropsicológica infantil.

La memoria es considerada como objeto de estudio en un 35% de investigaciones realizadas centrándose en el desarrollo de memoria procedimental, icónica, episódica y memoria de trabajo.

Las FE han sido valoradas en un 27.50%, estudiadas a través de: flexibilidad cognoscitiva, ejecutivo central, planeación, organización, teoría de la mente y memoria de trabajo. De acuerdo con los estudios se valora esta función desde los 6 meses de edad por medio del seguimiento ocular. Estas funciones se ven afectadas mayormente en casos de lesión cerebral, trastorno generalizado del desarrollo, epilepsia, trastorno por déficit de atención y trastornos de aprendizaje. La función atencional: atención sostenida, selectiva y dividida, ha sido motivo de estudio en un 22.5%, siendo considerada dentro de la evaluación en trastornos del desarrollo como TDAH y tumores cerebrales.

El lenguaje ha sido evaluado con similar porcentaje, 22.5%, mediante habilidades metalingüísticas y conceptuales, fluidez verbal, conocimiento semántico, memoria audio verbal, análisis del bucle fonológico, lenguaje articulatorio, expresivo, comprensivo y ritmo. Las investigaciones que enfocaron su interés en la función del lenguaje se ajustan a la intervención neurocognitiva en niños con riesgo de daño neurológico, demostrando mayor dificultad en dicha función.

Un 5% de estudios, analizaron la percepción visoespacial a través de habilidades construccionales, perceptuales, espaciales, procesamiento visual, agenda visoespacial, integración viso-perceptiva y coordinación visomotora. En los estudios dicha función interactúa con otras funciones, ayuda en la identificación de deterioro cognitivo y en intervención para bebés prematuros.

El estudio de la función motriz fue realizado en un 12.5% e incluye la organización motora, habilidades en coordinación motriz, integración y psicomotricidad, se evaluó en casos de niños con factores de riesgo para trastornos del desarrollo principalmente en infantes prematuros.

En cuanto al aprendizaje académico fue estudiado en un 5% de las investigaciones mediante las habilidades

académicas, la comprensión lectora y el cálculo matemático, se investiga con relación a otras funciones neurocognitivas debido a su capacidad predictora en el óptimo desempeño del aprendizaje.

Específicamente en el caso de Ecuador se identificaron cinco tesis dentro del país y dos artículos científicos publicados con evidencia científica. Las investigaciones se centran en utilización de pruebas neuropsicológicas en la infancia, estructuración de perfiles neurocognitivos. Los resultados identificaron la utilización de pruebas multitarea como ENI, CUMANIN, BREV, K-ABC y WPPSI, además de pruebas específicas para atención y FE como pruebas BRIEF, GO- NO-GO y Paradigma-Simón, en cuanto al aprendizaje se consideraron pruebas como BADyG-E2 R y BADyG-E3 R.

Estos resultados permiten consolidar la evaluación neuropsicológica infantil dentro de Ecuador, así mismo, se observa que se encuentran en proceso de desarrollo y que los avances siguen a la par con otros países en el mundo.

## Discusión

En esta revisión sistemática los resultados definen que la investigación en neurodesarrollo es poco abordada, sin embargo, en los últimos años ha tenido una mayor consistencia en el estudio de neuropsicología infantil, como lo manifiesta Cuervo et al. (27), ya no solo como una prolongación del estudio en adultos, sino considerando el carácter evolutivo de la infancia, identificando factores biológicos, psicológicos y sociales, determinantes de una madurez neuropsicológica normal y atípica, así como identificación de trastornos y alteraciones del desarrollo y del aprendizaje.

En cuanto a los criterios cronológicos, los procesos de evaluación neuropsicológica, deben iniciar a temprana edad<sup>28</sup> corroborando esta idea, Morales<sup>29</sup> quien plantea una intervención adecuada para prevenir deficiencias como consecuencia de alteraciones del desarrollo.

En este estudio, la evaluación neuropsicológica infantil comprende edades entre 6 meses hasta 16 años, por tanto, los resultados se correlacionan con edad. De igual manera, estas pruebas están construidas en función de edad y nivel escolar, haciendo hincapié en el carácter evolutivo de las funciones neurocognitivas.<sup>19,30,31</sup>

Se identificaron investigaciones en Ecuador centradas en la utilización de pruebas neuropsicológicas en la infancia y estructuración de perfiles neurocognitivos; como lo hacen notar Arias y Nascimento<sup>32</sup> la importancia de identificar un perfil neurocognitivo en el desarrollo de habilidades que le permitirán acceder a nuevos conocimientos y destrezas para lograr su autonomía.

Según Gubiani et al.<sup>9</sup> en su estudio identificó pocos estudios en los cuales utilizaban protocolos formales, no todos incluyen instrumentos psicométricos pero se complementan con la observación clínica para la evaluación

neuropsicológica infantil, mientras que, en los estudios realizados en Ecuador se identificó la utilización de pruebas neuropsicológicas validadas y estandarizadas para su aplicación, obteniendo un perfil neuropsicológico que permite corroborar con una evaluación clínica.<sup>33</sup>

Las funciones cognitivas identificadas en los estudios son: procesamiento mental compuesto, razonamiento fluido, funciones ejecutivas, almacenamiento de información y adquisición de aprendizajes. Paralelamente, autores como Malarbi y Wickens<sup>8,34</sup> observan funciones neurocognitivas específicas las cuales obviamente no pueden analizarse como funciones puras, sino en interacción con otras funciones.<sup>6,21,23,35,36</sup>

El estudio de funciones neurocognitivas permiten identificar tempranamente patologías del neurodesarrollo, así, tenemos alteraciones de memoria de trabajo siendo posible causa de trastornos del aprendizaje.<sup>24</sup> Hamberger<sup>37</sup> contribuye con pruebas de denominación verbal y discriminación auditiva para niños, y estas fueron utilizadas como elementos de recuperación de información, observándose puntajes altos en nivel de léxico y pruebas que consideraban el tiempo de atención mejoraron con la edad. Donders<sup>38</sup> sostiene que las alteraciones en niños con antecedentes de accidente cerebrovascular tuvieron mayor incidencia en alteraciones de la memoria incluida la epilepsia, lesión cerebral traumática e hidrocefalia, sosteniendo, que el menor rendimiento en memoria se relaciona con una velocidad de procesamiento más lenta.

Los resultados de las investigaciones dicen que las FE pueden ser evidenciadas en niños y niñas de 2 años, mediante pruebas de seguimiento ocular.<sup>39</sup> Igualmente, por cuestionarios de funcionamiento aplicado a cuidadores, con buen nivel de significancia estadística.<sup>38</sup> MacAllister<sup>40</sup> opina que la aplicación de una única prueba, no debe ser criterio suficiente para ubicar trastornos en dichas funciones.<sup>40,41</sup> De acuerdo con Krivitzky<sup>42</sup> estas funciones se ven afectadas en lesión cerebral, trastorno generalizado del desarrollo, epilepsias, trastorno por déficit de atención y trastorno de aprendizaje.<sup>40,42-45</sup>

La función atencional es considerada para la evaluación en trastornos del desarrollo como Trastornos por déficit de atención y tumores cerebrales.<sup>42</sup> Los métodos de evaluación han evolucionado principalmente para la función atencional haciéndolo con estudios donde, se incluye el seguimiento visual y realidad virtual, con el objetivo de medir el tiempo de reacción, velocidad de respuesta, nivel de distraibilidad, etc. De acuerdo con Takio<sup>35</sup> quien dice que, los resultados han permitido ser más específicos para el diagnóstico e intervención en dichas patologías.<sup>39,45,46</sup>

Las investigaciones enfocaron su interés en la función del lenguaje y se ajustan a la intervención neurocognitiva en niños con riesgo de daño neurológico.<sup>47</sup> En concordancia con Owens<sup>12</sup> quien afirma que el lenguaje es una función que identifica dificultades en el neurodesarrollo.

El acrecentamiento de investigaciones realizadas en Latinoamérica<sup>48,49</sup> demuestran el interés en neuropsicología infantil en países con realidades semejantes a la nuestra.<sup>28</sup>

### Conclusión

En este trabajo se determinaron funciones neurocognitivas con sus respectivas pruebas utilizadas en detección, diagnóstico y seguimiento del neurodesarrollo. Las funciones evaluadas principalmente son: memoria, funciones ejecutivas, atención, lenguaje, organización motriz, función visoespacial y aprendizaje. Por ello, deben estar integradas en una evaluación neuropsicológica infantil, creando así una línea de base para estudios completos de dichas funciones.

Las investigaciones realizadas en Ecuador, se encuentran a la par de los estudios internacionales, aportando con criterios para una evaluación neuropsicológica infantil. Además, resalta la importancia de valorar los procesamientos neurocognitivos desde edades tempranas y la posibilidad de hacer seguimientos en patologías de alta prevalencia como es el déficit de atención y trastornos del aprendizaje.

Finalmente, se recomienda continuar con procesos de investigación que contribuya al desarrollo de la neuropsicología infantil. También, incentivar la implementación y actualización de pruebas neuropsicológicas, que sean incluidas en los protocolos de atención en la niñez del MSP Ecuador.

### Referencias

1. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Manual del Modelo de Atención Integral del Sistema Nacional de Salud Familiar Comunitario e Intercultural (MAIS - FCI). 2012;64–72. [http://instituciones.msp.gov.ec/somossalud/images/documentos/guia/Manual\\_MAIS-MSP12.12.12.pdf](http://instituciones.msp.gov.ec/somossalud/images/documentos/guia/Manual_MAIS-MSP12.12.12.pdf)
2. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Atención Integral a la Niñez. Manual. Quito; 2018. 1–214 p. [https://www.salud.gov.ec/wp-content/uploads/2019/07/manual\\_atencion\\_integral\\_niñez.pdf](https://www.salud.gov.ec/wp-content/uploads/2019/07/manual_atencion_integral_niñez.pdf)
3. Frankenburg W. Spanish Translation of DenverII items. 3th ed. Denver; 2009. 21 p.
4. Rosselli M, Matute E AA. Neuropsicología del desarrollo Infantil. Moderno M, editor. México; 2010.
5. Portellano J. Neuropsicología infantil. Editorial Síntesis, editor. España; 2005.
6. Quintanar-Rojas L, Solovieva Y, Lázaro-García E. Evaluación neuropsicológica infantil breve para población hispano-parlante. Vol. 24, Acta Neurol Colomb. 2008. [http://www.acnweb.org/acta/2008\\_24\\_S2\\_31.pdf](http://www.acnweb.org/acta/2008_24_S2_31.pdf)
7. Mazeau M. Conduite du bilan neuropsychologique chez l'enfant. Masson, editor. Paris; 2003.
8. Malarbi S, Abu-Rayya HM, Muscara F, Stargatt R. Neuropsychological functioning of childhood

- trauma and post-traumatic stress disorder: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;72:68–86. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.11.004>
9. Gubiani MB, Pagliarin KC, Keske-Soares M. Tools for the assessment of childhood apraxia of speech. *2015;27(6):610–5.* <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20152014152>
  10. Ardila A, Ostrosky F. Guía para el diagnóstico neuropsicológico. México; 2012. 400 p. [http://ineuro.cucba.udg.mx/libros/bv\\_guia\\_para\\_el\\_diagnostico\\_neuropsicologico.pdf](http://ineuro.cucba.udg.mx/libros/bv_guia_para_el_diagnostico_neuropsicologico.pdf)
  11. Narbona J. Lenguaje del niño: desarrollo normal, evaluación y trastornos. Masson, editor. Barcelona; 2001.
  12. Owens R. Desarrollo del lenguaje [Internet]. 2003. 463 p. [https://www.academia.edu/12037013/Desarrollo\\_del\\_Lenguaje](https://www.academia.edu/12037013/Desarrollo_del_Lenguaje)
  13. Conca B, Ibarra M. Estandarización de la prueba de colores y palabras de stroop en niños de 8 a 12 años para la región metropolitana. [Tesis] 2004;1–89. <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/113385>
  14. Ison MS, Korzeniowski CG. El Rol de la Atención y Percepción Viso-Espacial en el Desempeño Lector en la Mediana Infancia. *Psykhe (Santiago).* 2015;25(1):1–13. <http://dx.doi.org/10.7764/psykhe.25.1.761>
  15. Ramos C, Bolaños M, García A, Martínez P. La Escala EFECO para valorar funciones ejecutivas en formato de auto-reporte. 2018;(October). <https://doi.org/10.21865/RIDEP50.1.07>
  16. De Felice A, Ricceri L, Venerosi A, Chiarotti F, Calamandrei G. Multifactorial Origin of Neurodevelopmental Disorders: Approaches to Understanding Complex Etiologies. *Tox-ics.* 2015 Mar;3(1):89–129. <https://doi.org/10.3390/toxics3010089>
  17. Bauer PJ, Dugan JA, Varga NL, Riggins T. Relations between neural structures and children's self-derivation of new knowledge through memory integration. *Developmental Cognitive Neuroscience* [Internet]. 2019;(December):0–1. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.12.009>
  18. Ofen N, Tang L, Yu Q, Johnson EL. Memory and the developing brain: From description to explanation with innovation in methods. *Dev Cogn Neurosci.* 2019;36:100613. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.12.011>
  19. Wade M, Prime H, Jenkins JM, Yeates KO, Williams T, Lee K. On the relation between theory of mind and executive functioning: A developmental cognitive neuroscience perspective. *Psychon Bull Rev.* 2018;25(6):2119–40. <https://link.springer.com/article/10.3758/s13423-018-1459-0>
  20. Anderson P, Burnett A. Assessing developmental delay in early childhood, concerns with the Bayley-III scales. *Clin Neuropsychol.* 2017 Feb 17 [cited 2019 Feb 22];31(2):371–81. <https://doi.org/10.1080/13854046.2016.1216518>
  21. Arán-Filippetti V, López MB. Predictores de la Comprensión Lectora en Niños y Adolescentes: El papel de la Edad, el Sexo y las Funciones Ejecutivas. *Cuad Neuropsicol / Panam J Neuropsychol.* 2016; 10:23–45. <https://doi.org/10.7714/CNPS/10.1.202>
  22. Parra J, Rodríguez L, Chinome J. Evaluación de la madurez neuropsicológica infantil en preescolares. *Univ. salud.* 2016;18(1):126–37. <http://www.scielo.org.co/pdf/reus/v18n1/v18n1a13.pdf>
  23. Strempler-Rubio E, Vila J, Alvarado A, Juárez R. Evaluación de la Memoria Tipo Episódica en preescolares empleando una tarea con perspectiva egocéntrica. *Rev Psicol.* 2016;24(2). <http://dx.doi.org/10.5354/0719-0581.2015.37650>
  24. González K, Otero L, Castro A. Comprensión lectora, memoria de trabajo, fluidez y vocabulario en escolares cubanos. *Actual Investig en Educ.* 2016; 16:1–18. <https://doi.org/10.15517/AIE.V16I1.21715>
  25. Bittencourt-Chastinet, Jamile, Morais C, Solovieva Y, Quintanar-Rojas L. Propuesta de adaptación de la prueba de abordaje Luriano "Evaluación neuropsicológica infantil Puebla-Sevilla" para el idioma portugués. *Magis, Rev Int Investig en Educ.* 2012;4(9):669–83. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=281022848009>
  26. Solovieva Y, Quintanar Rojas L, Guzmán Cortés JA. Evaluación de la retención audio verbal en niños de 5 a 12 años de una población urbana de México. *CES Psicol.* 2016;9(1):16–31. <http://www.scielo.org.co/pdf/cesp/v9n1/v9n1a03.pdf>
  27. Cuervo A, Avila A. Neuropsicología infantil del desarrollo: Detección e intervención de trastornos en la infancia. *Rev Iberoam Psicol Cienc y Tecnol.* 2010;3(2):59–68. <https://doi.org/10.33881/2027-1786.rip.3206>
  28. Ochoa F. Parámetros de referencia del desarrollo de las funciones neurocognitivas en niños/as de 3 a 5 años de edad. [Tesis] Vol. 1. Universidad Central del Ecuador; 2013.
  29. Morales González MA, Lázaro García E, Solovieva Y, Quintanar Rojas L. Evaluación y corrección neuropsicológica del lenguaje en la infancia. *Pensam Psicológico.* 2015;12(1):39–53. <https://doi.org/10.11144/Javerianacali.PPSI12-1.ecnl>
  30. Bauer P, Dugan J, Varga N, Riggins T. Relations between neural structures and children's self-derivation of new knowledge through memory integration. *DevCognNeurosci.* 2019; <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.12.009>
  31. Bodeau-Livinec F, Davidson LL, Zoumenou R, Masougbodji A, Cot M, Boivin MJ. Neurocognitive testing in West African children 3–6 years of age: Challenges and implications for data analyses. *Brain Res Bull.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.04.001>
  32. Arias-Rodríguez I, Nascimiento J, Santos F. Perfil de niños con déficits en la cognición numérica\*. 2017;16. <http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.upsyl6-3.pndc>

33. Fernández-Andrés, Inmaculada M, Tejero P, Vélez-Calvo X. Visual Attention, Orthographic Word Recognition, and Executive Functioning in Children With ADHD, Dyslexia, or ADHD + Dyslexia. *J Atten Disord.* 2019. <http://dx.doi.org/10.1177/1087054719864637>
34. Wickens S, Bowden SC, D'Souza W. Cognitive functioning in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: A systematic review and meta-analysis. *Epi-lepsia.* 2017;58(10):1673–85. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13865>
35. Takio F, Koivisto M, Hämäläinen H. Developmental Cognitive Neuroscience The influence of executive functions on spatial biases varies during the lifespan. *Accid Anal Prev [Internet].* 2014; 10:170–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dcn.2014.09.004>
36. Vernucci S, Andrés ML, Canet-Juric L, Burin DI. Comprensión Lectora y Cálculo Matemático: El Rol de la Memoria de Trabajo en Niños de Edad Escolar. *Psykhe.* 2017;26(2):1–13. <http://dx.doi.org/10.7764/psykhe.26.2.1047>
37. Hamberger M.J., Seidel W.T., MacAllister W.S. SML. Auditory and visual naming tests for children. *Child Neuropsychol.* 24:903–22. <https://doi.org/10.1080/09297049.2017.1414172>
38. Donders J. DC. Parental ratings of daily behavior and child cognitive test performance after pediatric mild traumatic brain injury. *Child Neuropsychol.* 2017; 23:554–70. <https://doi.org/10.1080/09297049.2016.1161015>
39. Chhaya R., Weiss J., Seffren V., Sikorskii A., Winke P.M., Ojuka J.C. BMJ. The feasibility of an automated eye-tracking-modified Fagan test of memory for human faces in younger Ugandan HIV-exposed children. *Child Neuropsychol.* 2018; 24:686–701. <https://doi.org/10.1080/09297049.2017.1329412>
40. MacAllister W.S., Maiman M., Marsh M., Whitman L., Vasserman M., Cohen R.J. SC. Sensitivity of the Wisconsin Card Sorting Test (64-Card Version) versus the Tower of London (Drexel Version) for detecting executive dysfunction in children with epilepsy. *Child Neuropsychol.* 2018; 23:354–69. <http://doi.org/10.1080/09297049.2016.1265101>
41. Lichtenstein J.D., Erdodi L.A., Rai J.K., Mazur-Mosiewicz A. FL. Wisconsin Card Sorting Test embedded validity indicators developed for adults can be extended to children. *Child Neuropsychol.* 2018; 24:247–60. <http://dx.doi.org/10.1080/09297049.2016.1259402>
42. Krivitzky L., Bosenbark D.D., Ichord R., Jastrzab L. BL. Brief report: Relationship between performance testing and parent report of attention and executive functioning profiles in children following perinatal arterial ischemic stroke. *Child Neuropsychol.* 2019; 25:116124. <https://doi.org/10.1080/09297049.2019.1588957>
43. Metin B., Wiersema J.R., Verguts T., Gasthuys R., Van Der Meere J.J., Roeyers H. S-BE. Event rate and reaction time performance in ADHD: Testing predictions from the state regulation deficit hypothesis using an ex-Gaussian model. *Child Neuropsychol.* 2016;22(1):99–109. <https://doi.org/10.1080/09297049.2014.986082>
44. de Vries M, de Ruiter MA, Oostrom KJ, Schouten-Van Meeteren AYN, Maurice-Stam H, Oosterlaan J, et al. The association between the behavior rating inventory of executive functioning and cognitive testing in children diagnosed with a brain tumor. *Child Neuropsychol.* 2018;24(6):844–58. <https://doi.org/10.1080/09297049.2017.1350262>
45. Negut A., Jurma A.M. DD. Virtual-reality-based attention assessment of ADHD: ClinicaVR: Classroom-CPT versus a traditional continuous performance test. *Child Neuro-psychol.* 2017; 23:692–712. <https://doi.org/10.1080/09297049.2016.1186617>
46. Salas-Bravo S, Gonzalez-Arias M, Araya-Piñones A, Valencia-Jimenez M, Oyarce-Cortes S. Using the conners continuous performance test for differentiation of normal and ADHD Chilean children | Uso del test de rendimiento continuo de conners para diferenciar niños normales y con TDAH en Chile. *Terapia Psicológica [Internet].* 2017;35(3):283–91. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=78554029008%0A>
47. Chinome, J., Rodríguez, L., Parra J. Implementación y evaluación de un programa de estimulación cognitiva en preescolares rurales. *Psicol desde el Caribe.* 2017;34(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14482/psdc.34.3.11145>. <http://dx.doi.org/10.14482/psdc.33.2.7278>
48. Aviles C, Madariaga P, Reinbach Hoffman K. Estudio comparativo de funciones neuropsicológicas a los 8 años de niños prematuros y nacidos de término. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(4): 471-476. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062018005000602> [Accessed 24 nov. 2020].
49. Dartnell P, Castro D, Amor V, Gómez DM. Contribución de los Componentes de la Memoria de Trabajo a la Eficiencia en Aritmética Básica Durante la Edad Escolar. *Psykhe.* 2017;26(2):1–17. <http://dx.doi.org/10.7764/psykhe.26.2.1141>

# El Uso de Programas Computarizados y su Efectividad en la Rehabilitación de Funciones Ejecutivas en Daño Cerebral Adquirido

## *The Use Of Computer Programs And Their Effectiveness In The Rehabilitation Of Executive Functions In Acquired Brain Damage*

Rey-Fuentes. R. I.<sup>1</sup> Jiménez-Maldonado, M. E<sup>2</sup> Arroyo-Medrano, M.<sup>2</sup> Villaseñor-Cabrera, T.<sup>2</sup>

### Resumen

Ante el aumento en la oferta de programas computarizados para la rehabilitación neuropsicológica de pacientes con daño cerebral adquirido, es importante conocer la eficacia de éstos y las ventajas de su aplicación sobre diferentes procesos. Este artículo revisa el uso de estos programas en la rehabilitación neuropsicológica de las funciones ejecutivas en pacientes con daño cerebral adquirido.

La búsqueda se realizó en fuentes como PUBMED, búsquedas a través de internet y algunas listas de referencias bibliográficas. Se revisaron artículos controlados aleatorizados y por las características del tema, también se incluyeron estudios cuasi experimentales y un estudio de casos. Asimismo, solo se seleccionaron artículos que incluyeran pacientes adultos con daño cerebral adquirido y que tuvieran fallos en funciones ejecutivas sin especificar alguna en particular y que hayan recibido rehabilitación cognitiva a través de programas de ordenador.

Los resultados reflejan debilidades en el pareamiento de los grupos controles, el tamaño de sus muestras, y en el uso de instrumentos de medición de las funciones ejecutivas para objetivar la eficacia. En general, los programas revisados no demuestran tener mayor efectividad que aquellas intervenciones que tradicionales a lápiz y papel.

**Palabras clave:** rehabilitación neuropsicológica, funciones ejecutivas, daño cerebral adquirido, ordenador.

### Abstract

Given the increase in the offer of computerized programs for the neuropsychological rehabilitation of patients with acquired brain damage, it is important to know their efficacy and the advantages of their application on different processes. This article reviews the use of these programs in the neuropsychological rehabilitation of executive functions in patients with acquired brain damage.

The search was carried out in sources such as PUBMED, internet searches and some lists of bibliographic references. Controlled, randomized articles were reviewed, and due to the characteristics of the topic, quasi-experimental studies and a case study, adults, were also included, excluding only articles that included adults patients with acquired brain damage and who had executive function failure without specify one in particular and that they have received cognitive rehabilitation through computer programs. The results reflect weaknesses in the matching of the control groups, the size of their samples, and in the use of instruments for measuring executive functions to objectify efficacy. In general, the programs reviewed do not prove to be more effective than those of traditional pencil and paper interventions.

**Keywords:** neuropsychological rehabilitation, executive functions, acquired brain damage, computer

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

### Introducción

El traumatismo de cráneo es una de las principales causas de muerte en personas de entre 15 a 45 años de edad,<sup>1</sup> sin embargo, esta condición también se presenta en otros grupos de edad como la infancia y los adultos mayores.

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es una alteración en el cerebro provocada por el resultado del impacto de un agente externo contra el cráneo en el cual el daño

puede ser focal o distribuido en diversas partes del cerebro y el impacto puede ocasionar una lesión abierta o cerrada.<sup>2</sup> En general, las personas que sobreviven al trauma de cráneo presentan múltiples secuelas que van desde lo físico hasta lo cognitivo y que en conjunto, repercuten en su funcionalidad y calidad de vida.

De acuerdo a la severidad del traumatismo, los individuos con historia de TCE moderado a grave son quienes pa-

<sup>1</sup>Maestría en Neuropsicología. Universidad de Guadalajara, México

<sup>2</sup>Neuropsicología. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Guadalajara, México

Correspondencia:

Rey Fuentes Reyna Isabel  
Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. Coronel Calderón 777, El Retiro, 44280,  
Guadalajara, México.  
Email: npreynarey@gmail.com

decen en mayor medida disfuncionalidad a nivel físico, emocional y/o cognitivo, pudiéndose observar combinaciones de estos tres aspectos,<sup>3</sup> lo anterior sin importar el tipo de mecanismo que haya ocasionado el daño, como se ha visto en los impactos de bala<sup>4</sup> o golpes con objetos de gran tamaño.<sup>5</sup>

El TCE provoca lesiones en el parénquima de manera directa o indirecta siendo las áreas temporales y frontales las mayormente afectadas.<sup>6</sup> Al ser dañados los lóbulos frontales se producen alteraciones en las funciones ejecutivas, las cuales surgen en dichas zonas del cerebro, ocasionando déficits en la planeación,<sup>7</sup> atención,<sup>8</sup> memoria de trabajo<sup>9</sup> autocontrol<sup>10</sup> iniciación y mantenimiento de la conducta dirigida a un fin<sup>11</sup> entre muchas otras.

Se ha demostrado que los programas de rehabilitación neuropsicológica de las funciones ejecutivas en estos pacientes son eficaces, no obstante ha existido cierta controversia acerca de si los programas computarizados de rehabilitación tienen igual efectividad e inclusive mayor, que aquellos programas tradicionales de lápiz y papel.

Por otro lado, la metodología de rehabilitación en los estudios realizados es algunas veces poco clara<sup>12</sup> por lo que los resultados no pueden generalizarse a las poblaciones de interés.

## Método

La búsqueda se realizó a través de bases de datos como PUBMED, así como en sitios web y en los listados de referencias bibliográficas de una revisión sistemática que tuvieran títulos con el tema de interés. Se utilizaron las siguientes palabras clave o conjuntos de palabras con buscadores booleanos en google o google académico: “executive function intervention” AND “traumatic brain injury in adults;” “cognitive training” “brain injury;” “acquired brain injury” and “lumosity;” “acquired brain injury” AND “aid assistant;” “computer program” AND “rehabilitation memory.” No hubo rigor en el tipo de diseño del estudio ya que el principal interés era encontrar estudios que tuvieran intervención neuropsicológica de funciones ejecutivas a través de ordenador o método computarizado, no obstante, se intentó recabar en la medida de lo posible estudios controlados randomizados. También se incluyeron estudios cuasiexperimentales, un estudio de casos y ensayos clínicos. En los criterios de inclusión de la muestra de los estudios se consideraron: pacientes con traumatismo craneoencefálico moderado a severo o daño cerebral adquirido mayores de 18 años con

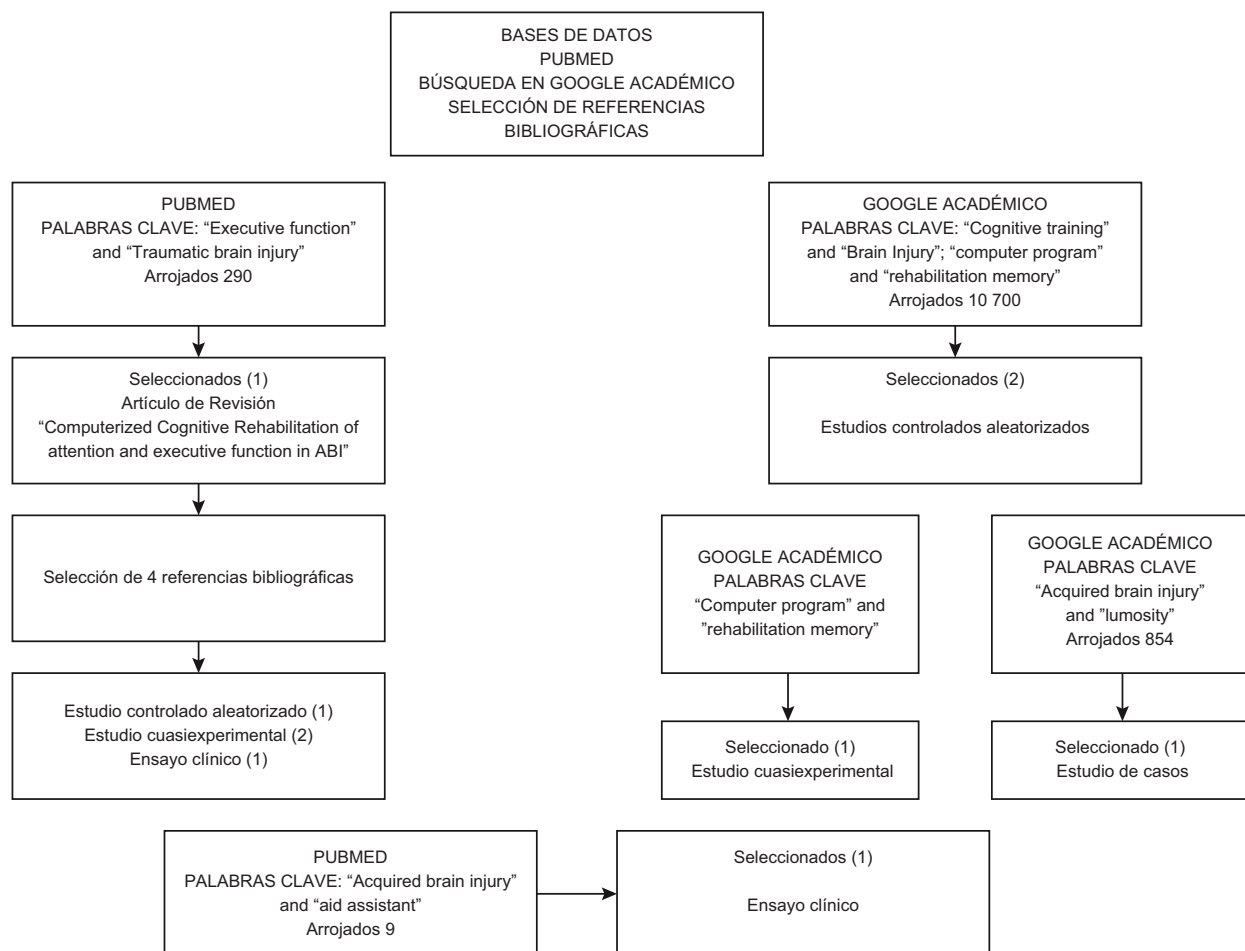


Figura 1. Proceso de búsqueda



alteración en funcionamiento ejecutivo o en al menos una función relacionada con ellas como por ejemplo memoria de trabajo y publicaciones en inglés. Ver figura 1.

Se excluyeron 3 artículos debido a las siguientes razones:

- Un estudio utilizó como escala diagnóstica el MMSE así como la Wechsler Scale Memory, los resultados del primer instrumento se mostraron en una gráfica en donde se observaron puntajes significativos postest en funciones como información, control mental, span de dígitos, aprendizaje asociativo, memoria lógica y visual sin embargo los resultados de la escala Wechsler que para fines de esta revisión representa mayor especificidad de las áreas de interés en el funcionamiento ejecutivo no fueron mostrados en puntaje de modo que se pudiera analizar el desempeño de los pacientes posterior a la intervención con el programa de ordenador.
- Un artículo de revisión analizó la efectividad de programas de rehabilitación neuropsicológica de funciones ejecutivas en personas con daño cerebral adquirido sin embargo los programas incluidos en la revisión no eran computarizados
- Una tercera investigación no se incluyó a pesar de que contenía las variables de interés sin embargo se trataba de un estudio preliminar.

## **Resultados**

Se incluyeron un total de 9 artículos de los cuales 3 tienen diseño controlado aleatorizado, 2 ensayos clínicos, 3 estudios con diseño cuasiexperimental y 1 estudio de casos. Los estudios controlados aleatorizados incluyeron pacientes con traumatismo craneoencefálico, misma situación sucedida con los cuasiexperimentales, el estudio de casos y controles incluyó dos personas con trauma de cráneo y un paciente con malformación cerebral. Los ensayos clínicos revisados, incluyeron pacientes con daño cerebral adquirido, no precisamente trauma de cráneo.

### ***Características de los pacientes***

En total, la muestra de pacientes que fueron estudiados en los artículos incluidos en esta revisión fue de 300 sujetos, con una mínima de 18 años y una máxima de 75 años, con un nivel de escolaridad alto en la mayoría, sin embargo, con una disminución significativa en el funcionamiento ejecutivo, en memoria de trabajo, atención y disminución de la calidad de vida, todo lo anterior, posterior al daño cerebral.

### ***Características de las intervenciones y procesos rehabilitados***

Se incluyeron aquellos estudios que su intervención se basara en un programa computarizado o que se diera a

través de ordenador o dispositivo electrónico. Todos los programas mencionados en los artículos se relacionaron con ejercicios de estimulación cognitiva, algunos desarrollados por empresas expertas en tecnologías de la información y otros por expertos en el área de la salud mental.

Los estudios aquí revisados, se enfocaron en la intervención de funciones como la memoria de trabajo verbal y visual, memoria a largo plazo, memoria prospectiva, velocidad de procesamiento, funcionamiento ejecutivo y en algunos se incluyeron otros aspectos como funcionalidad en vida diaria y en el trabajo, así como depresión y ansiedad. Ver Tabla 1.

### **Estudios controlados aleatorizados**

En San Diego, California se realizó un estudio con pacientes veteranos de guerra para valorar la efectividad de programa cogSMART en estos sujetos que se encontraban desempleados y que tuvieran intención de volver a trabajar. De acuerdo a sus siglas en inglés el cogSMART (Cognitive Symptom Management AND rehabilitation therapy) está elaborado para ser práctico y fácil de manipular por el paciente con la finalidad de que éste generalice las habilidades a la vida real. Para dicho estudio se eligieron sujetos que presentaran fallos cognitivos en al menos un dominio neuropsicológico el cual podía relacionarse con atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria, así como funcionamiento ejecutivo medido mediante pruebas neuropsicológicas estandarizadas. Los sujetos de estudio participantes se seleccionaron en base a su historia de TCE leve a moderado y que no tuvieran antecedentes de consumo de sustancias. Se incluyeron un total de 34 pacientes como grupo experimental quienes no difirieron con los controles en edad, escolaridad, sexo, raza, etnia, cociente de inteligencia (IQ) premórbido, duración de pérdida de conciencia durante su traumatismo de cráneo más severo, o la suma de la duración de pérdida de conciencia posterior a cuatro traumas de cráneo, así como síntomas relacionados con depresión, nivel de estrés post-traumático, gravedad de traumatismo craneoencefálico y tiempo transcurrido posterior al trauma.<sup>13</sup>

Para llevar a cabo esta investigación al grupo experimental se le brindó apoyo por un especialista en el empleo más tratamiento con cogSMART de modo que a la par fueran entrenado sus habilidades cognitivas y con ello su aplicación en el empleo en el que eran candidatos; mientras que al grupo control solamente se le brindó apoyo por profesional en el empleo para ir monitoreando el desempeño. El grupo experimental recibió atención 1 hora 1 vez a la semana con cogSMART más 2 visitas en el empleo semanales por el profesional de atención y el otro grupo solamente recibió 2 visitas semanales en el empleo para controlar factores no terapéuticos provistos en el programa computarizado.<sup>13</sup>

**Tabla 1.** Cuadro descriptivo de los estudios incluidos en la revisión.

Autor	Año	Tipo de Estudio	n	Primerio de edad	Funciones Intervenido	Tipo de Intervención	Resultados
Twamley, E. W., et al	2014	Estudio Controlado aleatorizado	34	30 años	Atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria Funcionamiento ejecutivo (flexibilidad cognitiva)	Programa: cogSMART más programa de apoyo en el empleo (grupo experimental) Apoyo en el empleo (grupo control)	Mejoría en memoria prospectiva de lapso de 24 hrs No hubo diferencia significativa en el resto de funciones cognitivas entre ambos grupos
Jak, A. J., et al	2018	Estudio Controlado aleatorizado	51	35 años	Velocidad de procesamiento Aprendizaje y memoria Atención dividida Inhibición Flexibilidad	Programa: cogSMART y CPT (grupo experimental) CPT (grupo control)	Mejoría en el grupo experimental por encima del control en la velocidad de procesamiento Atención Memoria de trabajo Aprendizaje y memoria (recuerdo inmediato y diferido) Resolución de problemas Flexibilidad cognitiva e inhibición
Åkerlund, E. et al	2013	Estudio Controlado aleatorizado	47	51 años	Atención Memoria de trabajo	Programa: COGMED QM más rehabilitación tradicional (grupo experimental). Rehabilitación tradicional (grupo control)	Mejoría en ambos grupos en atención y memoria de trabajo sin diferencias significativas
Chen, S.H., et al	1996	Estudio Cuasiexperimental	20	30 años 6 meses	Atención resolución de problemas memoria habilidad visuoespacial.	Programa: Computer assisted Cognitive rehabilitation (CACR) (Grupo control y experimental recibieron el programa, variando en la cantidad de horas recibidas)	No se encontraron diferencias significativas entre los grupos ( $p>0.05$ ). Tampoco se encontraron diferencias significativas en los puntajes de los test previo y posterior al tratamiento
Ruff, R. et al.	1994	Estudio Cuasiexperimental	15	27 años	Atención Memoria	Programa: THINKable Un grupo recibió entrenamiento en primer lugar de atención y posteriormente de memoria. El segundo grupo lo hizo al revés, ambos cubrieron 20 horas de entrenamiento.	Los sujetos experimentales y controles mejoraron en atención aunque sin ganancias significativas, de igual manera se observaron mejorías en memoria verbal y espacial en memoria de trabajo pero no en el retraso demorado.
Sing Fai Tam y Wai Kwong Man	2004	Estudio Cuasiexperimental	26	40 años	Memoria	Programa: Computer assisted memory retraining (CAMR) Grupo experimental recibió entrenamiento de memoria con el programa en 4 modalidades distintas por subgrupo; el grupo control recibió intervención de memoria pero sin metodología específica	De los 4 subgrupos solo el de entrenamiento por presentación visual fue el que presentó mayor incremento en porcentaje de rendimiento en la prueba de memoria. No obstante no se obtuvo una mejora significativa una vez finalizado el entrenamiento. Las mejoras observadas fueron clínicas. <sup>18</sup>
Lundqvist, A. et al.	2010	Ensayo Clínico	21	43 años	Memoria de trabajo verbal y visual	Programa: QM (Rememo) Dos grupos distribuidos aleatoriamente en quienes se brindó el tratamiento con diferencias marcadas en el intervalo de tiempo para la aplicación del programa en grupo experimental y control	Diferencia significativa a las 4 semanas posteriores al entrenamiento pero no así 20 semanas después del mismo.
De Joode, E. A., et al	2013	Ensayo Clínico	34	42 años	Memoria Planeación y organización, Atención	Programa: (Planning and execution assistant and trainer) PEAT (Grupo experimental recibió entrenamiento con programa computarizado); (grupo control intervención con ejercicios a lápiz y papel)	Mejoría significativa en memoria visual y verbal en recuerdo demorado en el grupo experimental aunque no hubo diferencia significativas con el grupo control en ambas mediciones.
Connor, B. Shaw, C.	2014	Estudio de Casos	3	Mayores de 18 años	Atención y memoria	Programa: Lumosity Uso de la intervención computarizada durante 24 sesiones Valoración pretest y postest	Mejoría modesta en 2 de los 3 participantes en las medidas de resultados objetivas al examinar la memoria y la atención.

\*CPT (Cognitive Processing Therapy)

Doce semanas posteriores a la intervención, se lograron mejorías significativas y diferencias en el grupo experimental en memoria prospectiva de lapso de tiempo de 24 horas así como en el Neurobehavioral Symptom Inventory (NSI) inventario que evalúa síntomas neuropsiquiátricos en veteranos de guerra. No hubo diferencias significativas en las demás funciones neuropsicológicas, severidad de los síntomas conductuales, calidad de vida y el desempeño en el trabajo. No obstante, hubo una mejoría en el tamaño de efecto de pequeño a mediano en síntomas psiquiátricos y 5 participantes que no tuvieron entrenamiento con cogSMART mejoraron en competitividad en comparación con 8 que si lo recibieron. De igual manera el grupo experimental puntuó más alto en estrategias atencionales, de manejo de sueño, fatiga, dolores de cabeza, memoria prospectiva, atención y memoria, resolución de problemas, siendo la memoria prospectiva la habilidad que tuvo mayor ganancia.<sup>13</sup>

De igual manera otro grupo de investigadores realizó un estudio controlado aleatorizado para manejo de síntomas emocionales y neuropsicológicos en veteranos de guerra con estrés postraumático comórbido y que habían sufrido traumatismo craneoencefálico. Se utilizó terapia de procesamiento cognitivo (CPT) en combinación con el cogSMART con la finalidad de hacer una comparación entre el CPT tradicional y el CPT aunado a dicho programa. El programa tuvo una duración de 12 semanas en sesiones de 60-70 minutos, siendo los participantes aleatorizados para recibir uno u otro tratamiento. Se hizo una medición en tres momentos distintos (línea base, pos tratamiento, esto es 3 meses después de la intervención) y 6 meses después del inicio del estudio. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de estrés postraumático, TCE leve a moderado, quejas cognitivas en al menos 1 síntoma en la prueba Neurobehavioral Symptom Inventory en área cognitiva y que no tuvieran medicación para síntomas psiquiátricos.<sup>14</sup>

El programa CPT consistió en brindar educación acerca de síntomas de estrés postraumático, cambio de creencias o pensamientos distorsionados debido al trauma; por otro lado, el programa CPT-COGSMART incluyó el mismo plan pero se agregaron partes del programa de ordenador para mejorar estrategias compensatorias cognitivas de atención, memoria prospectiva y funcionamiento ejecutivo que sirvieran para ayudar a un mejor desempeño en el seguimiento de indicaciones de la terapia CPT.<sup>14</sup>

Respecto del funcionamiento cognitivo posterior a tratamiento la velocidad de procesamiento tuvo una mejora a lo largo del tiempo, pero no hubo grupo por tiempo de interacción. Hubo grupo por tiempo de interacción para atención y memoria de trabajo, aprendizaje verbal en memoria inmediata que se caracterizó por una mejoría a lo largo del tiempo con el grupo SMART CPT en comparación con el grupo CPT, para el recuerdo verbal diferido hubo una mejoría significativa a lo largo del tiempo, pero

no grupo por tiempo de interacción. En resolución de problemas hubo mejoría significativa en comparación con el grupo CPT, de igual manera hubo mejoría a lo largo del tiempo en flexibilidad cognitiva e inhibición. Ambos grupos mostraron disminución de síntomas de trastorno por estrés postraumático y de síntomas postconcusión sin embargo los que se sometieron al programa híbrido mostraron una mayor mejoría en evaluaciones neuropsicológicas de atención, aprendizaje / memoria y resolución novedosa de problemas. Se sugiere que llevar un programa de este tipo no solamente mejorará síntomas de un trastorno por estrés postraumático sino que también al mejorar las habilidades cognitivas ayudará en la atención psicológica de las personas con este padecimiento.<sup>14</sup>

En Suecia el departamento de Medicina de Rehabilitación del Hospital universitario Sahlgrenska, realizó un estudio controlado aleatorizado en pacientes con dificultades de memoria de trabajo, usando el programa de entrenamiento computarizado COGMED, durante un periodo de 5 semanas. Para llevar a cabo esta investigación se hicieron 3 evaluaciones en el tiempo las cuales fueron línea base, la segunda evaluación se realizó posteriormente a las 5 semanas de intervención y la última 3 meses después del tratamiento. Para valorar el estado basal de los pacientes así como los efectos del tratamiento se aplicaron las pruebas de memoria de trabajo tanto verbal como visual de la prueba WAIS III, así como el span de dígitos, aritmética y la prueba de números y letras.<sup>15</sup>

De igual manera se utilizaron pruebas de funcionamiento cerebral como el Barrow Neurological Institute Screen que evalúa información tanto cuantitativa como cualitativa y en la cual la puntuación total se conforma de siete subpuntuaciones relacionadas con siete funciones: lenguaje, orientación, concentración, función visuoespacial, memoria, afecto y autoevaluación del desempeño. Por otro lado también se valoró a los sujetos con la prueba DEX para síntomas de disfunción ejecutiva así como escalas de ansiedad y depresión. El programa de intervención se elaboró de modo que se brindó durante 30 a 45 minutos 5 días a la semana por 5 semanas, las actividades del COGMED dentro de los aspectos de la memoria de trabajo abarcaron mantenimiento de múltiples estímulos al mismo tiempo, retrasos cortos durante los cuales la representación de los estímulos deben mantenerse en memoria de trabajo, secuenciación única de orden de estímulos en cada prueba y la adaptación del nivel de dificultad en relación al rendimiento individual.<sup>15</sup>

Como análisis estadísticos de la muestra no hubo diferencia significativa entre grupo control y experimental en género, edad, tiempo posterior al daño, en la escala de nivel de reacción, educación y diagnóstico o puntajes de las escalas de memoria de trabajo. En la línea base 1 en los grupos no hubo diferencias significativas en género o puntaje en la escala de nivel de reacción relacionada con el

daño cerebral. Dentro de los resultados reportados en las pruebas de Span de dígitos tanto el grupo control como el experimental mejoraron significativamente después del entrenamiento, sin embargo, el grupo experimental tuvo una mejoría mayor en comparación con el grupo control, de la misma forma este mismo grupo alcanzó el mismo desempeño que en la medición dos en la medición 3, lo que indica que el efecto del tratamiento se estabilizó en el tiempo.<sup>15</sup>

En las subescalas de memoria de trabajo hubo mejoría significativa para ambos grupos. En la función ejecutiva no se encontraron diferencias entre ambos grupos, ni mejoría posterior a la intervención reportando graves problemas disecutivos justificados por depresión y ansiedad en estos pacientes. En la valoración cognitiva general en la prueba BNIS hubo mejoría significativa en el grupo experimental que se mantuvo hasta la tercera medición, lo mismo sucedió con el grupo control, sin embargo comparando las mediciones de ambos grupos el experimental tuvo un incremento mayor, no obstante a pesar de ello ambos grupos siguieron puntuando por debajo de lo esperado en dicha escala.<sup>15</sup>

#### Estudios cuasiexperimentales

Investigadores de Indianápolis realizaron un estudio cuasiexperimental con grupo control y experimental con un total de 20 participantes en cada uno. Su objetivo fue valorar la efectividad de un programa de rehabilitación asistido por computadora llamado Bracy Process Approach en las áreas de atención, resolución de problemas, memoria, habilidad visuoespacial.<sup>16</sup>

Para llevar a cabo este estudio en ambas muestras se incluyeron hombres y mujeres siendo el porcentaje de hombres la mayoría en ambos grupos. En dicha población la causa del traumatismo se debió a factores como accidentes automovilísticos, lesiones con objetos contundentes, así como caídas. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en aspectos demográficos relacionados con la edad, años de educación, periodicidad en las evaluaciones y duración del coma, sin embargo, el tiempo entre la lesión y el inicio del tratamiento así como la duración del tratamiento si tuvieron diferencias estadísticas.<sup>16</sup>

Los investigadores utilizaron como herramientas de evaluación las subpruebas de WAIS-R, Subtest de la Batería Neuropsicológica de Halstead Reitan, la Wechsler Memory Scale y Wechsler Memory Scale-Revised, Dígitos sucesivos e inversos, Memoria lógica inmediata y Demorada, Reproducción Visual Inmediata y retrasada, asociación de pares inmediatos y demorado, Trials A y B, así como el Wisconsin Card Sorting Test. El grupo experimental llevó a cabo su proceso de rehabilitación neuropsicológica en el Centro de Neurociencias de Indianápolis cumpliendo los criterios de inclusión: edad (mayor de 18 años) escolaridad (9 años o más) y el requerimiento

de que la evaluación neuropsicológica fuera dada antes y después de la rehabilitación cognitiva asistida por computadora (CACR). Los sujetos del grupo control fueron reunidos del Centro de Rehabilitación Neuropsicológica, el Centro de Neurociencias de Indianápolis, el Departamento de Psicología Médica del Hospital Comunitario, y el Centro NeuroRehab de Indianápolis.<sup>16</sup>

La metodología realizada en el estudio siguió lo expuesto a continuación: A diferencia del grupo experimental el grupo control recibió menos horas del programa CACR (2 horas a la semana por menos de 4 semanas), y en ambos grupos se tomaron en cuenta variables como severidad del daño asociado a los días en coma, tiempo transcurrido entre la lesión y el inicio del tratamiento, tiempo de intervención y análisis de datos en relación a aspectos demográficos. Como resultado de la investigación llevada a cabo las pruebas estadísticas t mostraron que no hubo diferencia significativa entre grupos en relación a edad, años de escolaridad. En las variables relacionadas al daño cerebral si hubo diferencias significativas entre tiempo de lesión y extensión del tratamiento, pero no en aspectos relacionados con días en coma y periodicidad de las evaluaciones. Al estudiar las variables asociadas al daño se encontró que hubo correlación significativa en el grupo experimental entre tiempo de tratamiento y periodo de intervención posterior al daño y los meses de evaluación entre pruebas.<sup>16</sup>

No hubo correlación entre el tiempo de intervención CACR con el periodo de coma, de igual manera hubo correlación negativa entre la ganancia en puntajes en pruebas de memoria lógica, prueba de inteligencia, inteligencia verbal, completamiento de figuras y dígitos y símbolos y tiempo posterior a la lesión, sin embargo en el grupo control hubo una correlación positiva entre la periodicidad en la evaluación y los puntajes obtenidos en disposición de dibujos. La extensión del tratamiento no correlacionó con ninguno de los puntajes incrementados en las pruebas. Se estudiaron 4 dominios como covariables: atención, habilidad visuoespacial, memoria y resolución de problemas con cronicidad y extensión del tratamiento sin encontrar diferencias significativas entre los grupos ( $p > 0.05$ ). No hubo diferencias significativas en los puntajes de los test previo y posterior al tratamiento.<sup>16</sup>

Ruff et al.<sup>17</sup> valoraron la efectividad del programa THINKable para déficits en atención y memoria en pacientes con daño cerebral severo esperando que dichos resultados se traspolaran a la vida diaria así como a los tests psicométricos. THINKable utiliza un sistema multimedia que muestra imágenes y usa voz digitalizada, de igual manera permite respuestas o de la pantalla táctil con un mouse. Para que el estudio tuviera mayor validez metodológica los clínicos no adaptaron los ejercicios para cada paciente sino que se hicieron módulos de ejercicios prototípicos con distintos niveles de dificultad.

Todos los participantes fueron capacitados en el software proporcionando retroalimentación tanto dentro como entre sesiones. Para llevar a cabo su investigación utilizaron un diseño de medidas repetidas por grupo de ensayo con dos condiciones de tratamiento.

La muestra incluyó 15 pacientes de edades de 16 a 50 años quienes habían sido incluidos al programa de rehabilitación posterior a los 6 meses después de haber presentado el daño cerebral; se les brindó un tratamiento de atención y memoria que se concluyó después de 20 horas (divididas en sesiones de 2 horas por día) o hasta que el participante alcanzara un rendimiento promedio en funcionamiento cognitivo de dichos aspectos.<sup>17</sup>

Posteriormente se realizaron múltiples mediciones en intervalos de 7 días, 3 días antes y 3 después de completar el entrenamiento para valorar los progresos así como el efecto de los subcomponentes de atención y memoria. Las mediciones se realizaron con tareas tipo Thinkable pero no iguales a las del programa así como pruebas neuropsicológicas de atención y memoria como dígitos y símbolos del WAIS R, el test de atención selectiva 2 mas 7, prueba Continuous Performance Test, Test de aprendizaje verbal y memoria de Rey así como test de aprendizaje de los cubos de corsi; de igual manera se realizaron valoraciones del comportamiento relacionadas con atención y memoria, para lo cual los familiares también apoyaron brindando información de lo que observaban.<sup>17</sup>

Al final del estudio en las tareas computarizadas de entrenamiento en atención se tuvo un incremento pequeño pero consistente y en la tarea de memoria se alcanzó una mejoría de 2 a 5 por ciento posterior al entrenamiento en una sola de las 3 mediciones. También mejoró el porcentaje en el número de respuestas correctas y en el tiempo de respuesta. El grupo A mejoró en las tareas de atención por encima del grupo B y esta función se mantuvo con su puntaje más alto constante en dos intervalos de medición (T5 a T7), sin embargo el grupo B tuvo mejorías a pesar de ello las ganancias no fueron significativas entre uno y otro grupo; sin embargo algunos sujetos mostraron mejorías en dígitos y símbolos y en tareas de memoria verbal y espacial pero que no fueron significativas en el retraso demorado. De igual manera a nivel general hubo ganancia significativa en la autopercepción de mejoría de atención en los pacientes, misma situación que ocurrió con la memoria, aunque en realidad los familiares no tuvieron la misma percepción. En general en este estudio se observaron mejorías en control mental (atención) y memoria lógica, las subsecciones restantes no alcanzaron significancia.<sup>17</sup>

Por su parte otros investigadores realizaron un estudio para valorar la efectividad de 4 formas distintas de entrenamiento cognitivo de memoria en personas con amnesia postraumática. La muestra incluyó 26 adultos de entre 18 y 45 años de edad con antecedente de lesión cerebral

y deterioro de la memoria semántica. Los participantes se unieron al estudio 3 meses posteriores a la lesión cerebral. Se utilizó la prueba de memoria conductual de Rivermead mediante la cual se incluyeron aquellos participantes que tenían un desempeño por debajo de 15 puntos.<sup>18</sup>

Con un total de 10 sesiones de 20 a 30 minutos cada una, se establecieron 4 grupos de estudio: 1) aquellos que trabajaron en el programa asistido por computadora a su propio ritmo y en un ambiente no amenazante, 2) un grupo en el que se les brindaba retroalimentación inmediata, el cual lo proporcionaba el mismo programa computarizado, 3) otro grupo presentó contenidos con rutinas reales y 4) un grupo en el que el programa de ordenador por su atractivo buscaba que los participantes mejoraran su atención.<sup>18</sup>

Todos los grupos tuvieron una mejora significativa en su rendimiento en tareas de memoria a diferencia del grupo control que no tuvo ninguna intervención especializada de este tipo. De todos los grupos el de retroalimentación inmediata fue el de mejor rendimiento obtenido a través de los índices de rendimiento del programa a computadora, por lo que el refuerzo positivo ante el rendimiento mejora la función mnésica. De los 4 grupos solo el de entrenamiento por presentación visual fue el que presentó mayor incremento en su porcentaje de rendimiento en la prueba de Rivermead. No obstante no se obtuvo una mejora significativa medida a través de dicho test una vez finalizado el entrenamiento. Las mejoras observadas fueron clínicas.<sup>18</sup>

#### Ensayos clínicos

En un estudio controlado con diseño cruzado se analizaron los efectos a corto y largo plazo así como la transferencia en la vida cotidiana de un programa de entrenamiento computarizado de memoria de trabajo en pacientes que padecían limitaciones de dicha función posterior al daño cerebral adquirido de etiología diversa. Trabajaron con una muestra de 21 pacientes de 20 a 65 años que se distribuyeron de manera aleatorizada, quienes reportaron dificultades en la memoria de trabajo y que puntuaron con un índice menor a 80 en la escala de WAIS III. Se utilizaron instrumentos para valorar memoria de trabajo en la vida diaria como el test PASAT 2.4; Test de Interferencia Color-Palabra condición 4-Inhibición; Tablero de Span de Bloques hacia delante y hacia atrás así como el Listening Span Task; The Picture Span así como cuestionarios relacionados con la vida diaria y el efecto que los problemas de memoria tenían en ellos.<sup>19</sup>

Siguiendo una metodología específica los autores planearon que el programa se llevara a cabo en un total de 20 semanas realizando mediciones en la semana 4 y 20 de la intervención. El entrenamiento se hizo mediante un programa computarizado QM, en sesiones de 45 a 60 minutos por día, 5 días a la semana, por 5 semanas trabajándose aspectos de tareas verbales y visuoespaciales

de memoria de trabajo. Los grupos se distribuyeron de manera aleatorizada en los cuales a unos se les brindó el entrenamiento durante 5 semanas y a otros no. Posterior a ello se valoraron ambos grupos, se dejaron pasar 4 semanas más y se volvió a realizar una segunda valoración para todos los sujetos. Posterior a este tiempo se les brinda el programa QM de memoria de trabajo al grupo control. Se dio un seguimiento que incluyó una valoración posterior a 20 semanas.<sup>19</sup>

Como resultados hubo una diferencia significativa a las 4 semanas posteriores al entrenamiento pero no así 20 semanas después del mismo. En la valoración de seguimiento de 20 semanas se observó un rendimiento mayor sobre el test PASAT en comparación con el de Dígitos directos en las pruebas T pareadas y para el Listening Span Task en comparación con el span de dígitos inversos. El desempeño en la prueba de dígitos en progresivo no varió en las 20 semanas de seguimiento en relación a la línea base siendo la media de 8.3 y 8.9 respectivamente.<sup>19</sup>

Investigadores de la Universidad de Salud Mental y Neurociencias de Maastricht realizaron un estudio con grupo paralelo randomizado en el que pretendieron valorar la eficacia de un asistente personal digital PEAT (Planning and execution assistant and trainer) como ayuda cognitiva en personas con daño cerebral adquirido en comparación con métodos de lápiz y papel en funciones que implicaran memoria para la vida diaria, capacidad de planeación, funcionamiento en la vida diaria y calidad de vida.<sup>20</sup>

Por otro lado quisieron abordar en qué medida el uso de un personal digital assistant (PDA) puede reducir la carga percibida por los cuidadores en caso de que dichos dispositivos mejoraran la funcionalidad en la vida de los pacientes. Se realizaron mediciones en línea base así como a las 8, 16 horas y 5 meses después. Se realizó una medición base y posteriormente a las dos semanas otra medición dual de línea base para evitar sesgos de práctica en el rendimiento de los test verbales. Posteriormente se aplicó el entrenamiento de 16 horas y se fue valorando el resultado del mismo a las 8 y 16 horas posteriores, medidas de seguimiento también se dieron a los 4 a 6 meses después. Tanto el grupo experimental como el control manifestaron incrementos significativos en habilidades mencionadas.<sup>20</sup>

El PEAT se usó en el grupo experimental para entrenar memoria, planeación y organización, atención e iniciativa, así como tareas de varios pasos programados. Se utilizaron diferentes cuestionarios relacionados con consecución de metas, actividades instrumentales y sociales, escalas de autoeficacia percibida, cuestionario de satisfacción de la ayuda que brinda el dispositivo electrónico así como escalas de depresión, satisfacción de vida y cuestionarios relacionados con sobrecarga del cuidador. Cognitivamente se utilizaron pruebas de aprendizaje verbal, funcionamiento ejecutivo, pruebas de velocidad motora y memoria de trabajo. Como resultado, se encontró una

mejoría significativa en el test de aprendizaje visual-verbal en el tiempo en el recuerdo demorado y el test de sustitución de letras y dígitos en el grupo experimental aunque no hubo diferencias significativas con el grupo control en ambas mediciones, asimismo ambos grupos mostraron mejoría en el logro de objetivos establecidos entre T0 y T2: el grupo experimental mostró un aumento medio de 45.2 (SD = 32.8) puntos,  $t(20) = 6.31$ ,  $p = .001$ , mientras que el grupo control mostró un aumento medio de 36.7 puntos (DE 15.6),  $t(11) = 8.16$ ,  $p = .001$ . Sin embargo, los puntajes no difirieron significativamente entre los grupos en T2 ( $p > .05$ ). En este estudio se concluye que el uso de un asistente personal digital y materiales a lápiz y papel en el entrenamiento cognitivo son igualmente efectivos en poblaciones con daño cerebral.<sup>20</sup>

#### Estudio de casos

Connor y Shaw<sup>21</sup> valoraron el uso de juegos de computadora para entrenamiento cerebral junto con estrategias metacognitivas en personas con daño cerebral. Realizaron un estudio de casos con una  $n=3$ , haciendo valoraciones pre y post intervención utilizando el programa de entrenamiento cerebral Lumosity el cual se centra en un rango de funciones cognitivas que incluyen velocidad de procesamiento, atención, memoria, flexibilidad y resolución de problemas. Para su estudio de casos estos autores entrenaron a los sujetos en el uso del programa Lumosity en 24 sesiones animando a los participantes a que usaran en casa dicho juego y por otro lado también se les brindó terapia durante 12 semanas dos veces a la semana en sesiones de 60 minutos para trabajar habilidades metacognitivas y los ejercicios de Lumosity así como juego libre del mismo sitio web de entrenamiento general.

De dichos casos dos se relacionaron con TCE leve y grave y otro se trató de un caso de malformación cerebral que provocó epilepsia. Se utilizaron baterías específicas neuropsicológicas relacionadas con aprendizaje verbal y auditivo inmediato y demorado y test de desempeño cerebral de Lumosity en 7 subtests de puntaje compuesto. Se valoró el rendimiento en las evaluaciones previas y posteriores en funcionamiento psicosocial, atención y memoria visual así como el rendimiento cognitivo de las 7 subpruebas del Lumosity. Como resultado los 3 participantes mejoraron en los índices compuestos del Lumosity y en la batería Woodcock-Johnson III excepto en la subprueba de Cancelación de Pares de dicho instrumento.<sup>21</sup>

#### **Conclusiones**

La presente revisión nos brinda evidencia de que la rehabilitación neuropsicológica de funcionamiento ejecutivo o funciones mentales relacionadas con dicho constructo mediante ordenador o programa computarizado brinda una mejoría aunque no estadísticamente significativa en los individuos con daño cerebral adquirido, no

obstante es importante remarcar que a pesar de ello este estudio da cuenta de que estos programas, en parte, cumplen con el objetivo propuesto para el cual son diseñados.

Por otro lado, en esta revisión observamos que el uso de ordenador no es más eficaz en la rehabilitación cognitiva en comparación con métodos tradicionales de lápiz y papel o terapia neuropsicológica brindada con acompañamiento de un especialista.

Asimismo queda claro que las tecnologías de la información, como herramienta avanzada que facilita la vida del ser humano en todos sus ámbitos, tendrá que seguir siendo solamente un instrumento más en el ámbito de la rehabilitación neuropsicológica puesto que la complejidad del sistema nervioso central es aún mucho mayor que la de la tecnología, por muy sofisticada que ésta sea.

Ello nos hace pensar que el cerebro es un sistema que en complejidad rebasa a los sistemas de ordenador por lo que su reorganización anatómica y funcional requiere de múltiples aportaciones relacionadas con la intervención en la salud.

Dentro de los beneficios aportados por dichos programas se pueden destacar las cualidades atractivas de los estímulos con el uso de tecnologías, lo que en la población con daño cerebral es un factor importante que incide en la atención focalizada y motivación de los participantes, aspectos que se ven alterados en las lesiones cerebrales adquiridas.

En nuestra revisión sistemática se destaca la variabilidad metodológica de los programas de rehabilitación neuropsicológica en pacientes con TCE o daño cerebral adquirido, lo que nos indica que a la fecha no hay un consenso en la comunidad científica sobre la metodología a establecer en la intervención de dichos pacientes. Variables como duración de la intervención, frecuencia con que se debe brindar el tratamiento, tipo de instrumentos utilizados en la valoración cognitiva, tiempo considerado para iniciar el tratamiento posterior al daño, y funciones mentales objetivo a rehabilitar son algunos de los aspectos metodológicos que difieren en este tipo de investigaciones. Consideramos que hace falta unanimidad metodológica principalmente relacionada con los instrumentos de valoración que sean específicos de cada función, en el tiempo idóneo para iniciar la intervención en donde la recuperación espontánea no funja como sesgo así como en el tipo de ejercicios y número de sesiones brindadas para este tipo de pacientes bajo un argumento neurofisiológico. Asimismo, consideramos que el uso de valoración posterior al tratamiento mediante técnicas de neuroimagen, ayudaría a unificar criterios en la metodología.

La rehabilitación cognitiva por medio de ordenador debe considerarse una herramienta de apoyo en toda la gama de tratamientos que se pueden ofrecer a los pacientes con secuelas de trauma de cráneo o daño cerebral adquirido sin importar la etiología ya que utilizar un solo

método sería limitaría al paciente de beneficiarse de un manejo terapéutico integral.

Consideramos que los recursos tecnológicos pueden utilizarse en todo tipo de pacientes con daño cerebral y que los mismos se deben introducir en la terapia en el tiempo pertinente dadas las características personales y condiciones médicas del paciente.

Las limitaciones de nuestra revisión se relacionan con el número de estudios incluidos, por lo que no puede ser tan representativo del fenómeno estudiado así como la variabilidad de diseño de los estudios incluidos. Como líneas de investigación futura podemos destacar el análisis de aquellos software que incluyan ejercicios ecológicos y correlacionar si éstos son de utilidad en la vida de los pacientes ya que la mayoría de los estudios se han centrado en las mejoras cognitivas sabiendo de antemano que ello no necesariamente implica la generalización en la vida cotidiana.

## Referencias

1. Kuri Morales P, Lopez-Gatell Ramirez H. El traumatismo craneoencefálico. *Boletín Epidemiol Secr Salud-Mexico* [Internet]. 2008;25:28. Available from: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/boletin/2008/sem26.pdf>
2. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI. Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2010 Nov;91(11):1637–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2010.05.017>
3. Stocchetti N, Zanier ER. Chronic impact of traumatic brain injury on outcome and quality of life: a narrative review. *Crit Care* [Internet]. 2016 Dec 21;20(1):148. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1318-1>
4. Ramos-Galarza C, Peña-García S, Salas-Claudia P-, Cadena-Almeida I, Jadán-Guerrero J, Bolaños-Pasquel M. Futbolistas Talentosos, el gran secreto está en el cerebro: La gran tragedia del Marshal y la suerte de los magos con un sistema nervioso indemne. 2017;26(3):275–82. Disponible en: <http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2018/03/Talented-Soccer-Players-Secret-in-the-Brain.pdf>
5. Ripoll-Zapata V, Sibaja-Pérez A, Ramos-Villegas Y, Padilla-Zambrano H, Corrales-Santander H, Moscote-Salazar LR. Craniocerebral trauma due to falling televisions: Hidden enemy. *Rev Ecuatoriana Neurol*. 2018;27(1):9–10. Disponible en: <http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2018/09/CARTA-AL-EDITOR.pdf>
6. Andreasen SH, Andersen KW, Conde V, Dyrby TB, Puonti O, Kammersgaard LP, et al. Two Coarse Spatial Patterns of Altered Brain Microstructure Predict Post-traumatic Amnesia in the Subacute Stage of Severe Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*. 2020;11(September):1–14. Available from: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00800>

7. Donders J, Larsen T. Clinical Utility of the Tower of London—Drexel University, Second Edition (TOL DX ) After Adolescent Traumatic Brain Injury. *Dev Neuropsychol* [Internet]. 2012 May;37(4):333–42. Available from: <https://doi.org/10.1080/87565641.2011.646448>
8. Jourdan C, Bayen E, Pradat-Diehl P, Ghout I, Dar-noux E, Azerad S, et al. A comprehensive picture of 4-year outcome of severe brain injuries. Results from the PariS-TBI study. *Ann Phys Rehabil Med* [Internet]. 2016 Apr;59(2):100–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.10.009>
9. Perlstein WM, Cole MA, Demery JA, Seignourel PJ, Dixit NK, Larson MJ, et al. Parametric manipulation of working memory load in traumatic brain injury: Behavioral and neural correlates. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2004 Sep 1;10(5):724–41. Available from: <https://doi.org/10.1017/S1355617704105110>
10. Rochat L, Beni C, Billieux J, Azouvi P, Annoni J-M, Van der Linden M. Assessment of impulsivity after moderate to severe traumatic brain injury. *Neuropsychol Rehabil* [Internet]. 2010 Oct;20(5):778–97. Available from: <https://doi.org/10.1080/09602011.2010.495245>
11. Arnould A, Rochat L, Azouvi P, Van der Linden M. Apathetic symptom presentations in patients with severe traumatic brain injury: Assessment, heterogeneity and relationships with psychosocial functioning and caregivers' burden. *Brain Inj* [Internet]. 2015 Dec 6;29(13–14):1597–603. Available from: <https://doi.org/10.3109/02699052.2015.1075156>
12. Bogdanova Y, Yee MK, Ho VT, Cicerone KD. Computerized cognitive rehabilitation of attention and executive function in acquired brain injury: A systematic review. *J Head Trauma Rehabil*. 2016;31(6):419–33. Available from: <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000203>
13. Twamley EW, Jak AJ, Delis DC, Bondi MW, Lohr JB. Cognitive Symptom Management and Rehabilitation Therapy (CogSMART) for Veterans with traumatic brain injury: Pilot randomized controlled trial. *J Rehabil Res Dev* [Internet]. 2014;51(1):59–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1682/JRRD.2013.01.0020>
14. Jak AJ, Jurick S, Crocker LD, Sanderson-Cimino M, Aupperle R, Rodgers CS, et al. SMART-CPT for veterans with comorbid post-traumatic stress disorder and history of traumatic brain injury: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2019 Mar;90(3):333–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2018-319315>
15. Åkerlund E, Esbjörnsson E, Sunnerhagen KS, Björkdahl A. Can computerized working memory training improve impaired working memory, cognition and psychological health? *Brain Inj* [Internet]. 2013 Dec 2;27(13–14):1649–57. Available from: <https://doi.org/10.3109/02699052.2013.830195>
16. S. H. A. CHEN, J. D. THOMAS RL. The effectiveness of computer-assisted cognitive rehabilitation for persons with traumatic brain injury. *Brain Inj* [Internet]. 1997 Jan 3;11(3):197–210. Available from: <https://doi.org/10.1080/026990597123647>
17. Ruff R, Mahaffey R, Engel J, Farrow C, Cox D, Karzmark P. Efficacy study of Thinkable in the attention and memory retraining of traumatically head-injured patients. *Brain Inj* [Internet]. 1994 Jan 3;8(1):3–14. Available from: <https://doi.org/10.3109/02699059409150954>
18. Tam S-F, Man W-K. Evaluating computer-assisted memory retraining programmes for people with post-head injury amnesia. *Brain Inj* [Internet]. 2004 Jan 3;18(5):461–70. Available from: <https://doi.org/10.1080/02699050310001646099>
19. Lundqvist A, Grundström K, Samuelsson K, Rönnerberg J. Computerized training of working memory in a group of patients suffering from acquired brain injury. *Brain Inj* [Internet]. 2010 Sep 17;24(10):1173–83. Available from: <https://doi.org/10.3109/02699052.2010.498007>
20. De Joode EA, Van Heugten CM, Verhey FRJ, Van Boxtel MPJ. Effectiveness of an electronic cognitive aid in patients with acquired brain injury: A multicentre randomised parallel-group study. *Neuropsychol Rehabil* [Internet]. 2013 Jan;23(1):133–56. Available from: <https://doi.org/10.1080/09602011.2012.726632>
21. Connor BB, Shaw CA. Case study series using brain-training games to treat attention and memory following brain injury. *J Pain Manag*. 2016;9(3):217–26. Available from: <https://bonnieconnor.com/wp-content/uploads/2020/06/BBC-CS.ICDVRAT.2014-rev.pdf>



# Diferencias en la Corteza Visual Primaria Entre la Ceguera Congénita, Temprana y Tardía. Una Revisión Sistemática

## *Differences In The Primary Visual Cortex Between Congenital, Early And Late Blindness. A Systematic Review*

Marta Sepúlveda-Palomo

### Resumen

La pérdida de un sentido, como es la visión, motiva la investigación sobre la plasticidad cerebral y la actividad del córtex visual, ya sea con tarea o en reposo. Sin embargo, la actividad del área visual primaria, su papel en la percepción a través de señales corticales, una vez desarrollada la ceguera, aún se está investigando. Existe evidencia de las diferencias entre los cambios asociados a los distintos tipos de ceguera, no obstante, resulta complicado definir cómo se interrelacionan los cambios anatómicos y funcionales y cómo dependen del momento en que se pierde la visión. Es por ello, que el objetivo principal de esta revisión es la aclaración y definición de dichas modificaciones.

Se han encontrado importantes diferencias en cuanto al grosor y el volumen del área visual, y como su decrecimiento implica una mayor actividad detectada por sobrecarga de las neuronas. Por tanto, explica una mayor actividad en las cegueras congénita y temprana con respecto a la tardía. Del mismo modo se haya una mayor conectividad entre las vías ventral y dorsal en la ceguera congénita, así como un menor decrecimiento en la anisotropía fraccional de la sustancia blanca (FA), en comparación con los otros dos tipos de ceguera.

**Palabras clave:** Ceguera congénita, ceguera tardía, área visual primaria, RM, resting-state, V1.

### Abstract

The loss of a sense, such as sight, promotes research on brain plasticity and the activity of the visual cortex, either with task or at resting-state. However, the activity of the primary visual area, its role in perception through cortical signals, once blindness has developed, is still being investigated. There is evidence of the differences between the changes associated with the different types of blindness, however, it is difficult to define how the anatomical and functional changes are interrelated and how they depend on, when vision is lost. That is why the main objective of this review is the clarification and definition of said modifications.

Important differences have been found in terms of the thickness and volume of the visual area, and how its decrease implies a greater activity detected by overload of neurons. Therefore, it explains a greater activity in congenital and early blindness compared to late blindness. Similarly, there is greater connectivity between the ventral and dorsal pathways in congenital blindness, as well as a lesser decrease in fractional anisotropy of the white matter (FA), compared to the other two types of blindness.

**Keywords:** Congenitally blind, late blind, primary visual area, RM, resting-state, V1.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

### Introducción

En España, según los datos más recientes del INE recogidos en el informe de la Fundación Retina,<sup>1</sup> existen 58.300 personas con una discapacidad visual. De esta cifra el 67% son mujeres y el 33% restante hombres. Sin embargo, según los datos de la ONCE<sup>2</sup> existen 71.834 afiliados con discapacidad visual, de los cuales el 80,80% tienen una discapacidad visual grave y un 19,20% son personas invidentes, es decir, no ven nada o sólo perciben luz.<sup>2</sup> Dentro del número total de afiliados

el 51,71% son hombres y el 48, 29% mujeres. El mayor número de personas con ceguera, y no otro tipo de discapacidad visual se sitúan, según los datos más recientes, entre los 0 y 30 años.

La pérdida de un sentido, como es la visión, motiva la investigación sobre la plasticidad cerebral y la actividad del córtex visual, ya sea con o sin tareas auditivas, sensoriales, táctiles o de movimiento. Sin embargo, la actividad del área visual primaria, así como su papel en la percepción a través de señales corticales una vez desarrollada la

ceguera aún se está investigando,<sup>3</sup> así como el periodo crítico para el desarrollo de la plasticidad intermodal.<sup>5</sup>

En un primer momento se pensaba que la anatomía del córtex visual en sujetos ciegos y videntes era análoga. Sin embargo, se encuentran diferencias estadísticamente significativas<sup>5</sup> no solamente entre las personas ciegas y las personas sin problemas visuales, sino también dentro de los sujetos con dicha discapacidad. Todos los hallazgos encontrados llegan a un punto común: la relevancia en la plasticidad del área visual entre la ceguera congénita, temprana y tardía.

Según Ortiz<sup>6</sup> la edad o el momento en que se pierde la vista es clave, puesto que es el momento en el que el cerebro comienza a reorganizarse, de tal manera que se han observado diferencias tanto a nivel funcional como anatómico.

#### A nivel funcional

En sujetos con ceguera congénita se ha llegado a observar una actividad en áreas occipitales casi igual a la de los videntes. Sin embargo en aquellos sujetos con una discapacidad visual tardía, esta actividad se ve más pronunciada en áreas occipito-temporales.<sup>7-9</sup>

#### A nivel anatómico

Además de la actividad en el área occipital, se ha podido observar un engrosamiento de la corteza occipital, en concreto en el área visual primaria (V1), tanto en personas con una ceguera temprana como congénita.<sup>3</sup> Dichos cambios se han encontrado durante los últimos años en estudios de neuroimagen a través no sólo de estudios de actividad basal de la corteza visual primaria, sino de investigaciones con tareas auditivas, semánticas, de memoria, táctiles, propioceptivas y de movimiento.<sup>10</sup>

Todas estas diferencias, a dos niveles, vienen dados en gran parte por la neuroplasticidad intermodal o cruzada, es decir, neuronas multisensoriales o vías alternativas de percepción que compensan un déficit sensorial.<sup>3,10,11</sup> Es posible que esta plasticidad se deba, además, a las neuronas destinadas a la corteza visual. Tal y como explica Harrar et. al.<sup>10</sup> se estima que el 30% de dichas neuronas se dedican al procesamiento visual, el 8% se ocupa de la información táctil y el 3% a la auditiva.

En el área táctil, los sujetos con discapacidad visual siempre se han caracterizado por ver con las manos algo que no es del todo una metáfora. Como ya explicó Bach-y-Rita quien ve no es el ojo sino el cerebro. Gracias a los estudios recientes<sup>5,6,10</sup> se ha observado cómo los sujetos ciegos, sobre todo con mayor tiempo con el déficit, llegan a tener una representación mental muy detallada. Esas imágenes mentales se fundamentan con la unión de la percepción táctil, información auditiva y otros detalles sensoriales.

Por otro lado, el córtex auditivo primario (A1) se ha observado que tiene una conexión casi directa con el área visual primaria (V1). En el caso de los invidentes congénitos existe una conexión directa y afianzada entre A1 y

V1, mientras que en la ceguera tardía la conexión se produce entre el A1 y el surco intraparietal.<sup>12-14</sup>

No obstante, V1 tiene relación no solamente con la información auditiva y táctil, sino también con la memoria y el lenguaje. Existen diversos estudios<sup>8,13,15-19</sup> en los cuales V1 se activa en tareas de lenguaje (ya sea mediante Braille o de forma auditiva) y memoria operativa (semántica y aritmética) con mayor intensidad en sujetos con ceguera temprana o congénita.

El área visual primaria, como se ha explicado, se activa en diferentes tareas y tiene distintas conexiones “cruzadas.” Por tanto, existe evidencia de las diferencias entre los cambios asociados a los distintos tipos de ceguera. No obstante, resulta complicado definir cómo se interrelacionan los cambios anatómicos y funcionales y cómo dependen del momento en que se pierde la visión. Es por ello, que el objetivo principal de esta revisión es la aclaración y definición de dichas modificaciones.

#### **Métodos**

Se ha realizado una búsqueda de información y una metodología en base a la declaración PRISMA.<sup>20</sup> El criterio de inclusión de los diferentes artículos en este estudio ha sido, siguiendo el acrónimo PICO: personas invidentes con ceguera congénita, temprana o tardía y la técnica de MRI o fMRI, en la que se compara la actividad, la funcionalidad o la densidad del córtex visual primario de los participantes. Dicha comparación podía producirse entre dichos grupos o cotejando cada uno con un grupo de control o grupo de videntes.

Para la búsqueda de bibliografía se dispuso de las bases de datos Scopus, Web of Science, PsycARTICLES, PsycINFO, MEDLINE, Psychology Database, PUBMED y BioMed. Además, se realizó una búsqueda de las principales referencias del artículo de Huang. et. al.<sup>21</sup>

En las bases de datos mencionadas se emplearon las palabras congenitally blind o late blind, o early blind, visual cortex o primary visual cortex, fMRI o MRI. Se filtró la búsqueda por año, posterior a 2009, a partir del estudio sobre la neuroplasticidad intermodal en el córtex visual<sup>22</sup> (sin contar con las referencias del artículo antes mencionado).

Las frases y palabras clave se usaron en una misma sintaxis, utilizando las conjugaciones necesarias para encontrar los estudios con el objetivo marcado en esta investigación. Sin embargo, con la técnica MRI o fMRI se emplearon dos búsquedas: una añadiendo la técnica y otra obviándola. En concreto, las conjugaciones utilizadas en términos de sintaxis para la búsqueda avanzada en las distintas bases de datos son las siguientes:

1. (congenitally blind) OR (late blind) OR (early blind) AND (visual cortex) OR (primary visual cortex)
2. (congenitally blind) OR (late blind) OR (early blind) AND (visual cortex) OR (primary visual cortex) AND MRI OR fMRI

Una vez obtenidos los resultados de las búsquedas con los criterios mencionados se procedió a la criba de los artículos. Para la selección, en primer lugar, se eliminaron todos aquellos estudios que estuvieran duplicados para comenzar con la exclusión de aquellos no relevantes en esta revisión. Los criterios de exclusión empleados fueron: a) artículos no experimentales tales como, revisiones o capítulos de libros; b) artículos de estudios con animales; c) estudios que no contemplaran la actividad, funcionalidad o densidad del área visual; y d) artículos que se centraran en funciones ejecutivas como memoria o lenguaje, así como sensoriales (Figura 1).

Inmediatamente después de la inclusión de los estudios relevantes para este trabajo se extrajeron en una tabla los datos relevantes de cada uno de los artículos para un mejor análisis de los resultados.

En ella se incluyeron los datos de: a) referencia del artículo; b) tipo de muestra; d) objetivo del estudio; e) técnica utilizada; y f) resultados.

Por último, para la evaluación del sesgo de los artículos escogidos se utilizaron las recomendaciones del capítulo 8 del Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1. 0.<sup>23</sup>

Se valoraron los sesgos de selección, donde la ceguera congénita se hubiera producido en el nacimiento o en los primeros meses, así como la generación aleatoria de la secuencia. Del mismo modo se evaluó, el sesgo de detección y realización, de manera que se garantizara el cega-

miento de los participantes, del personal y del resultado; el sesgo de desgaste, debido a la naturaleza de las herramientas utilizadas; y de notificación selectiva de los resultados por parte de los evaluadores. Para tener constancia de los sesgos se asignaron, en una tabla con la referencia de los artículos y el tipo de sesgo, los valores de riesgo: bajo, poco claro y alto.

## Resultados

Se presenta, mediante la Tabla 1, el resumen cualitativo de los once artículos clasificados por: referencia, muestra, tipo de muestra, diseño, objetivo del estudio, técnica utilizada y resultados. Como ya se explicó, todos los registros expuestos son investigaciones de neuroimagen (MRI, fMRI, PET) en resting-state, sin ningún tipo de tarea ejecutiva, lingüística o sensorial.

El objetivo de evaluación en todos los artículos tiene una variabilidad considerable. Las variables estudiadas se enfocan en gran medida en base a los datos anatómicos, de conectividad funcional, de conectividad anatómica y en función de los datos de actividad o técnica.

Es importante señalar que, como se aprecia en la revisión, no todos los estudios se ciñen únicamente en la comparación de la ceguera congénita y tardía.

Además, se investigan por separado dichas discapacidades con relación a los controles videntes o añadiendo otro tipo de patologías, como por ejemplo la ceguera temprana y la adolescente.

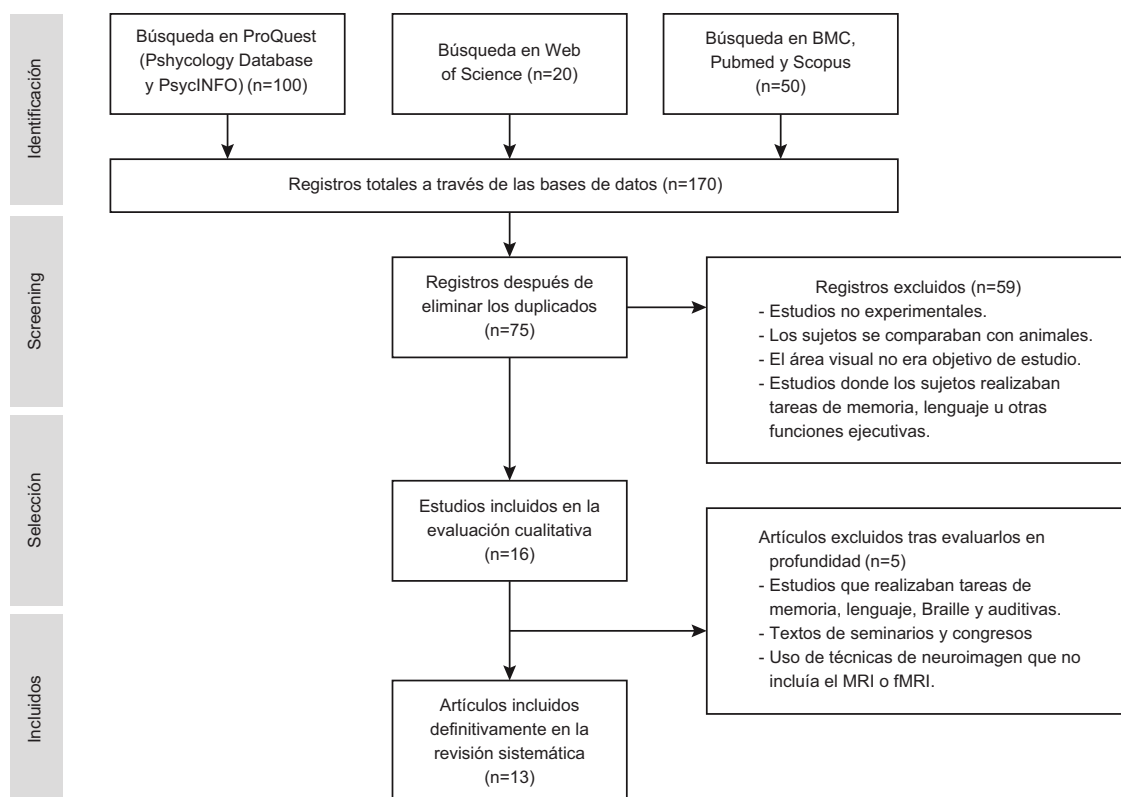


Figura 1. Diagrama Prisma

**Tabla 1.** Resumen Cualitativo de los Estudios Seleccionados

Referencia	Tipo muestra	Objetivo	Técnica	Resultados
Cavaliere et. al. <sup>32</sup>	12 sujetos con <b>ceguera congénita</b> (de entre 13 y 42 años) 15 sujetos de <b>ceguera tardía</b> (de entre 15 y 52 años) y 15 controles <b>videntes</b> (de entre 13 y 46 años)	Cambios de la anisotropía fraccional de la sustancia blanca (FA) y la comisura anterior (CA) entre individuos ciegos congénitos (CB) y ciegos tardíos (LB)	MRI	↓ FA de la CA posterior en CB y LB en comparación con SC ↑ Área CA en CB que en LB ↓ Cuerpo calloso en CB y LB, y menos conexión.
Qin et. al. <sup>30</sup>	39 sujetos <b>ceguera congénita</b> (entre 25 y 65 años) 56 controles <b>videntes</b> (entre 25 y 65 años)	La organización funcional se conserva en varias áreas visuales de nivel superior en sujetos con ceguera congénita.	fMRI	↑ Grosor cortical en V1, V2, V3 y VP ↓ FC entre S1 y las áreas V1 y V2, así como la corriente ventral. ↑ FC áreas visuales ipsilateral superior y tempranas (V1 y V2) ↓ FC entre las áreas visuales interhemisféricas.
Qin et. al. <sup>25</sup>	19 sujetos <b>ceguera congénita</b> (entre 20 y 39 años). 34 sujetos <b>ceguera tardía</b> (entre 20 y 38 años), 42 controles videntes (entre 19 y 37 años)	La densidad de la conectividad funcional (FCD)	MRI	↓ FCD en CB y LB en corteza occipital. CB < LB ↑ FCD en CB y LB en vía ventral y dorsal Vía ventral el FCD en CB > LB
Hasson et. al. <sup>28</sup>	18 sujetos <b>ceguera congénita</b> (entre 13 y 42 años) 18 controles videntes (entre 7 y 40 años)	Diferencias del grosor cortical entre la ceguera temprana y los videntes.	MRI	↑ Grosor cortical en regiones occipitales ↓ Grosor cortical en regiones motoras Regiones visuales interconectadas SC>CB CB<SC en conexiones de regiones visuales y del lenguaje y otras regiones
Huang et. al. <sup>21</sup>	30 sujetos <b>ceguera tardía</b> (entre 14 y 38 años) 30 controles videntes (entre 14 y 38 años)	Conectividad funcional intrínseca (FC) entre la corteza visual primaria (V1) y otras áreas sensoriales.	MRI	↓ FC en los sujetos experimentales entre V1 derecho y V1 izquierdo. ↓ FC entre V1 y cortezas motoras y somatosensoriales ↑ FC entre el V1 izquierdo y el colículo superior derecho, el V1 derecho y el hipocampo izquierdo ρ + edad inicio de la ceguera y FC
Huang et. al. <sup>34</sup>	44 sujetos <b>ceguera tardía</b> (entre 12 y 39 años) 55 sujetos videntes (entre 13 y 43 años)	Conectividad funcional intrínseca (FC) interhemisférica	MRI	↓ FC entre las regiones: circunvolución bilateral / PreCUN / MOG/ BA 2/3/4/6 /18/19/30/31. PreCG/ PostCG en LB
Jiang et. al. <sup>31</sup>	27 sujetos <b>ceguera temprana</b> (entre 8 y 29 años) 20 sujetos <b>ceguera congénita</b> (entre 5 y 27 años) 44 sujetos <b>ceguera tardía</b> (entre 6 y 31 años) 50 controles videntes (entre 7 y 29 años)	Actividad y volumen de la sustancia gris en los distintos tipos de ceguera	MRI	↓ Sustancia gris en CB y LB ↑ Metabolismo basal de la glucosa en CB y LB Actividad vía ventral CB> EB y LB ↑ Homogeneidad córtex visual en LB ↑ FCD vía visual dorsal y ventral en LB ρ -: activación y grosor cortical en LB ↓ FC córtex visual en EB
Li, et. al. <sup>29</sup>	30 sujetos <b>ceguera temprana</b> (entre 8 y 30 años) 18 sujetos ceguera en la adolescencia (entre 9 y 32 años) 32 sujetos <b>ceguera tardía</b> (entre 7 y 32 años) 19 sujetos <b>ceguera congénita</b> (entre 5 y 27 años) 88 controles videntes (entre 7 y 28 años)	Mapeo de la trayectoria del grosor cortical del V1 en función de los años de ceguera.	MRI	↓ Grosor cortical de V1 en EB y AB Grosor de V1 derecho ≠ Grosor de V1 izquierdo (EB/AB/LB/CB) Grosor cortical de V1 EB/AB/LB > CB Grosor cortical de V1 en CB > SC
Plito et. al. <sup>26</sup>	11 sujetos <b>ceguera congénita</b> (entre 20 y 54 años) 21 controles videntes (entre 22 y 68 años)	Alteraciones de volumen en las vías visuales de la ceguera congénita.	MRI	↓ Volumen de BA17 bilateral ↓ Volumen BA18/19 y corteza temporal media Alteración sustancia blanca en la cuerpo calloso y áreas visuales
Reislev et. al. <sup>11</sup>	12 sujetos <b>ceguera congénita</b> (entre 13 y 42 años) 15 sujetos <b>ceguera tardía</b> (entre 15 y 52 sujetos) 15 controles videntes (entre 13 y 46 años)	Las características microestructurales de las vías visuales dorsal (fascículo longitudinal superior) y ventral (fasciculación frontal inferior y fascículo occipital inferior inferior)	MRI	↓ FA en la vía ventral y no en la dorsal CB y LB ↓ Densidad en ILF en CB ↓ FA en ILF e IFOF en CB y LB LB niveles FA parecidos a CB

**Continuación Tabla 1.** Resumen Cualitativo de los Estudios Seleccionados.

Shi et. al. <sup>24</sup>	17 sujetos <b>ceguera congénita</b> (media de 22 años) 19 sujetos <b>ceguera tardía</b> (media de 26 años) 29 controles videntes (media de 22 años)	Diferencias en el córtex visual entre los dos tipos de ceguera.	MRI	↑ Grosor cortical de V1 en LB >CB/SC ↑ Conexiones corticocorticales y talamocorticales
Wang et. al. <sup>27</sup>	20 sujetos <b>ceguera congénita</b> (entre 5 y 26 años) 21 sujetos <b>ceguera tardía</b> (entre 7 y 33 años) 40 controles videntes (entre 7 y 32)	Cambios de la anisotropía fraccional de la sustancia blanca (FA) entre individuos ciegos congénitos (CB) y ciegos tardíos (LB)	MRI	↑ FA en CB >LB: sustancia blanca, tálamo y cuerpo calloso ↓ Sustancia blanca en LB
Wittenberg et. al. (19)	5 sujetos <b>ceguera congénita</b> (entre 36 y 66 años) 5 sujetos <b>ceguera tardía</b> (entre 42 y 73 años) 10 controles videntes (entre 44 y 55 años)	Comprobar la conexión entre la corteza somatosensorial primaria (S1) y la corteza visual temprana (V1 y áreas vecinas)	rTMS PET MRI	rCBF en la corteza occipital CB > LB ↑ Activación en BA17/18 CB > LB ↑ Conexión de S1 con V1 en CB y LB. CB>LB

Abreviaciones CB: ceguera congénita; LB: ceguera tardía; EB: ceguera temprana; AB: ceguera en la adolescencia; BA: Área de Broadman; ρ +: correlación positiva; ρ -: correlación negativa; rCBF: flujo sanguíneo cortical; rTMS: estimulación magnética transcraneal; PreCUN: precúneus; ILF: fascículo inferior longitudinal; MOG: occipital medio izquierdo; PreCG: circunvolución precentral izquierda; PostCG: circunvolución poscentral; IFOF: fascículo inferior frontal-occipital; SLF: fascículo superior longitudinal; VP: área visual ventral posterior.

**Tabla 2.** Resumen del Riesgo de Sesgo

Referencia	SESGO DE SELECCIÓN		SESGO DE REALIZACIÓN	SESGO DE DETECCIÓN	SESGO DE DESGASTE	SESGO DE NOTIFICACIÓN
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados
Cavaliere et. al. <sup>32</sup>	POCO CLARO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Qin et. al. <sup>30</sup>	ALTO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Qin et. al. <sup>25</sup>	ALTO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Hasson et. al. <sup>28</sup>	ALTO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Huang et. al. <sup>21</sup>	ALTO	BAJO	BAJO	POCO CLARO	BAJO	BAJO
Huang et. al. <sup>34</sup>	POCO CLARO	BAJO	BAJO	POCO CLARO	BAJO	BAJO
Jiang et. al. <sup>31</sup>	ALTO	BAJO	BAJO	POCO CLARO	POCO CLARO	BAJO
Lí, et. al. <sup>29</sup>	ALTO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Ptito et. al. <sup>26</sup>	ALTO	BAJO	BAJO	ALTO	POCO CLARO	BAJO
Reislev et. al. <sup>11</sup>	POCO CLARO	BAJO	BAJO	POCO CLARO	POCO CLARO	BAJO
Shi et. al. <sup>24</sup>	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Wang et. al. <sup>27</sup>	ALTO	BAJO	BAJO	POCO CLARO	POCO CLARO	BAJO
Wittenberg et. al. <sup>19</sup>	ALTO	BAJO	BAJO	POCO CLARO	BAJO	POCO CLARO

Abreviaciones CB: ceguera congénita; LB: ceguera tardía; EB: ceguera temprana; AB: ceguera en la adolescencia; BA: Área de Broadman; ρ +: correlación positiva; ρ -: correlación negativa; rCBF: flujo sanguíneo cortical; rTMS: estimulación magnética transcraneal; PreCUN: precúneus; ILF: fascículo inferior longitudinal; MOG: occipital medio izquierdo; PreCG: circunvolución precentral izquierda; PostCG: circunvolución poscentral; IFOF: fascículo inferior frontal-occipital; SLF: fascículo superior longitudinal; VP: área visual ventral posterior.

En la Tabla 2 se puede apreciar un predominio considerable de alto riesgo en la generación de secuencia de todos los artículos. Esto es debido a que la asignación utilizada en casi todos los estudios es un criterio médico (el tipo de ceguera), ya asignado por el instituto u hospital de investigación.

Asimismo, no se explica de modo claro el procedimiento de asignación en el caso de los controles, excepto en el artículo de Shi et al.<sup>24</sup> Por contraste, no se ha visto ningún riesgo en no utilizar procedimientos de oculta-

miento de la selección y cegamiento de los participantes, ya que su exposición no sesgaría ninguna investigación.

Los riesgos más señalados, además del sesgo de selección, es el de cegamiento de los evaluadores y el sesgo de desgaste. En general, no están claros los procedimientos que se utilizan para evitar estos riesgos, siendo imprescindible el cegamiento de los evaluadores en uno de ellos;<sup>25</sup> dado que realiza un procedimiento similar dos años después. En cuanto al sesgo de desgaste cuatro de los artículos<sup>11,25-27</sup> no muestran de forma clara los resultados primarios de su estudio.

## Discusión

El objetivo del presente trabajo era encontrar diferencias significativas en los procesos y actividad del córtex visual primario entre los individuos con ceguera congénita, temprana y tardía. Para llegar a dicha meta se realizó la presente revisión sistemática de 13 artículos, en estudios sin tarea o resting-state, y analizando de manera cualitativa el tipo de muestra, su tamaño, la técnica de neuroimagen utilizada y los resultados de cada uno de los estudios.

Los hallazgos encontrados conforme a las diferencias con relación al córtex visual entre los distintos tipos de ceguera se dividen entre diferencias locales en anatomía, cambios locales en actividad, en conectividad anatómica, así como distinciones en la conectividad funcional. No obstante, es importante señalar que la mayoría de los estudios utilizan la resonancia magnética, sin embargo, en otros casos se han realizado estudios de fMRI y PET, lo que podría indicar diferencias en los hallazgos.

### Diferencias locales en anatomía

El primer aspecto que en el que se han hallado diferencias anatómicas es el grosor cortical. Este parece que aumenta en la ceguera congénita en comparación con los sujetos videntes en V1, V2, V3 y VP.<sup>28-30</sup> pero si se compara con los sujetos con ceguera temprana y tardía dicho grosor es menor.<sup>24,29</sup> Por otro lado, tal y como explican los autores, si se observa únicamente V1, se puede apreciar que las personas con ceguera tardía tienen un mayor grosor cortical que los sujetos invidentes congénitos y los controles sin discapacidad visual.

El volumen, otro de los aspectos estudiados, es menor en todos los tipos de ceguera en las áreas de Brodman 17, 18 y 19.<sup>31</sup> No obstante, la activación de dichas áreas es mayor en la congénita que en la tardía.<sup>19</sup>

Teniendo en cuenta dichos resultados Jiang et al.<sup>31</sup> estudiaron la relación entre la activación cerebral local y el grosor cortical hallando una correlación negativa entre las variables. Según los autores, tras la pérdida del sentido de la vista se induce un deterioro estructural tanto de la sustancia gris como de la sustancia blanca de las áreas visuales, por lo que las neuronas restantes pueden estar llevando a cabo diferentes actividades y estar sobrecargadas; por ello esta actividad puede estar remanente en estado de reposo.

Finalmente, los mismos autores encuentran que la homogeneidad del córtex visual de los sujetos con ceguera tardía aumenta de manera significativa. Dicha homogeneidad es llamativa dados los resultados significativamente menores en conectividad y funcionamiento cortical de estos sujetos con respecto al resto de poblaciones.

### Cambios locales en actividad

Con respecto a las diferencias en la actividad, en las vías ventral y dorsal se encuentra un aumento significativo cuando se compara cualquier tipo de discapacidad visual

y los sujetos videntes. Sin embargo, cuando se analizan las diferencias entre ceguera congénita, temprana y tardía se aprecian discrepancias entre las investigaciones. En el estudio de Jiang et al.<sup>31</sup> se encuentra una mayor conectividad en la ceguera tardía en comparación con la temprana y la congénita en estas vías; mientras que Qin et al.<sup>25</sup> no encuentra diferencias entre las distintas discapacidades visuales. No obstante, estas disimilitudes pueden tener que ver con el sesgo alto de detención de Qin et al.<sup>25</sup>

Por otra parte, la actividad de la vía ventral se encuentra en consenso entre estos dos autores encontrando una mayor actividad en la congénita, respecto a la tardía y a la temprana. El resultado de la vía ventral es un importante resultado, dado que dicha vía suele estar encargada del color, la forma y la profundidad lo que confirmarían los estudios sobre las imágenes mentales.<sup>5,6</sup>

### Modificaciones en conectividad anatómica

Con respecto a la sustancia blanca, una de las modificaciones de conectividad anatómica, según los estudios de Ptito et. al.<sup>26</sup> Wang et. al.<sup>27</sup> y Cavaliere et. al.<sup>32</sup> existe una alteración significativa en el cuerpo calloso y en las áreas visuales en aquellos sujetos con ceguera congénita y tardía. En la anisotropía fraccional de la sustancia blanca (FA), por otra parte, según Reislev et. al.<sup>11</sup> Wang et. al.<sup>27</sup> y Cavaliere et. al.<sup>32</sup> se encuentra un decrecimiento en la vía ventral, pero no en la dorsal tanto para la ceguera tardía como para la congénita. No obstante, dicho decrecimiento es menor en los individuos con una discapacidad congénita que aquellos con ceguera tardía, como ya se vaticinaba en los cambios locales de la actividad.

Es importante destacar, además, los niveles tan similares de FA entre los sujetos con una invidencia tardía y aquellos con una discapacidad congénita, confirmaría la relación positiva de la conectividad y el inicio de la discapacidad.<sup>21</sup>

El metabolismo basal entre las dos poblaciones en las que se centra dicha revisión es un aspecto relevante para Jiang et al.<sup>31</sup> En los resultados de su estudio se aprecia un aumento en el metabolismo basal y la glucosa en los sujetos con discapacidad visual congénita y tardía, en comparación con los sujetos controles videntes. Sin embargo, en este estudio no se encuentran diferencias como en los de De Volder et al.<sup>33</sup> y Wittenberg et al.<sup>19</sup> donde sí parecía haber un mayor aumento en la ceguera congénita.

Con respecto a la sustancia gris, los mismos autores<sup>31</sup> señalan un nivel significativamente menor que los controles, confirmando los estudios anteriores descritos en Ortíz.<sup>6</sup>

### Distinciones en conectividad funcional

En cuanto al funcionamiento cortical existen más similitudes que discrepancias entre la ceguera congénita, temprana y tardía. Por un lado, el funcionamiento cortical es menor en todos los tipos de discapacidad visual

en comparación con los controles videntes. Además, se aprecia un descenso digno de mención de dicho funcionamiento entre V1 izquierdo y el colículo superior derecho, así como el V1 derecho y el hipocampo izquierdo.

Tanto la ceguera tardía como la congénita tienen un descenso del funcionamiento cortical entre V1 y áreas somatosensoriales como S1,<sup>21,30,34</sup> siendo mayor esas conexiones en la ceguera congénita que en la tardía.<sup>19</sup> Este decrecimiento se ve más pronunciado entre las áreas visuales V1 izquierdo y V1 derecho.<sup>21,28,30,31</sup>

Por otro lado, la conectividad funcional (FCD) es un aspecto con el que se compara con gran asiduidad entre los distintos tipos de ceguera. La FCD, con respecto a los videntes, es menor en el córtex visual, tanto en los sujetos con discapacidad visual adquirida de forma tardía como congénita. Sin embargo, ese decrecimiento es menos pronunciado en la congénita que en la tardía.<sup>25</sup>

Dados todos estos datos con respecto a la conectividad funcional y el funcionamiento cortical, Huang et al.<sup>21</sup> estudiaron la relación entre la edad de inicio de la ceguera y el nivel de la conectividad funcional encontrando una relación significativamente positiva entre dichas variables, confirmando los estudios previos, recogidos por otros autores.<sup>7,8,35</sup>

### Conclusión

Se puede concluir por tanto que existen diferencias importantes entre el grosor y el volumen entre la ceguera congénita, temprana y tardía, de tal manera que, cuanto antes se padezca la discapacidad visual menor serán estas dos variables (grosor y volumen). Además, el estudio de Jiang et al.<sup>31</sup> revela como al haber un deterioro estructural cuando se pierde la visión, las neuronas que permanecen se sobrecargan e implican una mayor actividad en áreas visuales en aquellos sujetos.

Por otro lado, se ha comprobado la mayor conectividad entre las vías ventral y dorsal en la ceguera congénita, con respecto a la tardía y la temprana, debido probablemente al menor decrecimiento de la anisotropía fraccional de la sustancia blanca (FA) en la discapacidad visual congénita.

Asimismo, existe un mayor funcionamiento cortical entre las áreas visuales y somatosensoriales en la ceguera congénita que en la tardía, que se produce a su vez en la conectividad funcional.

### Limitaciones

Realizando una visión global, los resultados recogidos en esta revisión están limitados, en su mayoría, por la selección de pacientes. Además de por ser escogidos del Instituto u Hospital sin realizar una generación de secuencia, la amplitud del rango de edad, así como la diversidad de enfermedades que provocan cada tipo de ceguera son limitaciones que señalar. En cuanto a la edad, algunos artículos como el de Hasson et al.,<sup>28</sup> Ptito et al.,<sup>26</sup> Reisleiv et

al.<sup>11</sup> y Wittenberg et al.,<sup>19</sup> tienen una muestra muy pequeña con diferencias de edad muy amplias, algo importante sobre todo en el caso de los niños y adolescentes, puesto que el cerebro aún se está desarrollando. Por otro lado, todos los artículos expuestos en esta revisión no tienen en cuenta el tipo de enfermedad que ha provocado la ceguera a sus sujetos. Es importante que se diferencie si es debido a la retinopatía del prematuro, retinitis pigmentosa, glaucoma, retinoblastoma... etc. Sólo en el estudio de Huang et al.<sup>21</sup> se utiliza la misma enfermedad para la muestra de sujetos con ceguera.

Por otro lado, como se observa en los resultados, el área visual primaria no es el eje de gran parte de los estudios escogidos, excepto los de Huang et al.,<sup>21</sup> Li et al.,<sup>29</sup> Qin et al.<sup>30</sup> y Wittenberg et al.<sup>19</sup> Asimismo, en el caso de Qin et al.,<sup>25</sup> como ya se ha señalado el sesgo de cegamiento de los evaluadores y de generación de secuencia son altos e importantes, puesto que no se indica su procedimiento, algo imprescindible teniendo en cuenta que realizaron un estudio anterior con el mismo tipo de muestra.

A pesar de las limitaciones, estos datos se deberían tener en cuenta a la hora de realizar cualquier tipo de estudio con tarea que implique esta población. Dado que se parte de una conexión ya existente sin realizar ningún tipo de tarea (ejecutiva, sensorial o lingüística), aportaría mayor información sobre la conectividad que se encuentre en este tipo de estudio.

Para futuras investigaciones, además, se podrían realizar estudios longitudinales con sujetos que hayan adquirido esta discapacidad visual de forma tardía, observando la plasticidad del córtex en las áreas donde se han encontrado diferencias en esta revisión. Por ende, se deberían realizar estudios con grupos de sujetos que tengan la misma enfermedad (intragrupa), ya que cada patología puede tener diferentes resultados en cuanto a la conectividad o a la estructura.

Además, contribuye a un mayor conocimiento de la plasticidad del cerebro en función de la patología y la duración de ésta. Gracias a ello, la investigación, puede adaptar el desarrollo de la rehabilitación, adaptación (sobre todo en el caso de las tardías) y, como se decía al principio, materiales, software u otro tipo de tecnologías a los distintos tipos de ceguera, fomentando la activación de aquellas áreas con las que el córtex visual está conectado, por medio de tareas y ejercicios.

### Referencias

1. Fundación Retina. Informe de ceguera en España [Internet]. 2012. Available from: [https://www.seeof.es/archivos/articulos/adjunto\\_20\\_1.pdf](https://www.seeof.es/archivos/articulos/adjunto_20_1.pdf)
2. ONCE [Internet]. Datos afiliados de la ONCE. 2019. Available from: <https://www.once.es/dejanos-ayudarte/afiliacion/documentos/censo-de-afiliados-en-junio-2018/download>

3. Voss P. Brain (re)organization following visual loss. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2019;10(1):e1468. <https://doi.org/10.1002/wcs.1468>
4. Jiang F, Stecker GC, Boynton GM, Fine I. Early Blindness Results in Developmental Plasticity for Auditory Motion Processing within Auditory and Occipital Cortex. *Front Hum Neurosci*. 2016;10(July). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00324>
5. Büchel C, Price C, Frackowiak RSJ, Friston K. Different activation patterns in the visual cortex of late and congenitally blind subjects. *Brain*. 1998;121(3):409–19. <https://doi.org/10.1093/brain/121.3.409>
6. Ortíz T. Visión táctil. Ver con la piel: más allá del tacto. España: EMSE EDAPP; 2018. 1–132 p.
7. Amadeo MB, Campus C, Gori M. Impact of years of blindness on neural circuits underlying auditory spatial representation. *Neuroimage*. 2019;191(January):140–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.073>
8. Burton H. Visual Cortex Activity in Early and Late Blind People. *J Neurosci*. 2003;20(10):4005–11. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-10-04005.2003>
9. Chan KC, Murphy MC, Bang JW, Sims J, Kashkoush J, Nau AC. Functional MRI of Sensory Substitution in the Blind. In: 2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE; 2018. p. 5519–22. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2018.8513622>
10. Harrar V, Aubin S, Chebat D-R, Ptito M. Mobility of Visually Impaired People. Pissaloux E, Velázquez R, editors. Springer, Cham; 2018. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-54446-5>
11. Reislew NL, Kupers R, Siebner HR, Ptito M, Dyrby TB. Blindness alters the microstructure of the ventral but not the dorsal visual stream. *Brain Struct Funct*. 2016;221(6):2891–903. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1078-8>
12. Collignon O, Dormal G, Albouy G, Vandewalle G, Voss P, Phillips C, et al. Impact of blindness onset on the functional organization and the connectivity of the occipital cortex. *Brain*. 2013;136(9):2769–83. <https://doi.org/10.1093/brain/awt176>
13. Crollen V, Lazzouni L, Rezk M, Bellemare A, Lepore F, Noël MP, et al. Recruitment of the occipital cortex by arithmetic processing follows computational bias in the congenitally blind. *Neuroimage*. 2019;186(August 2018):549–56. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.11.034>
14. Lazzouni L, Lepore F. Compensatory plasticity: time matters. *Front Hum Neurosci*. 2014;8(June):1–11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00340>
15. Abboud S, Engemann DA, Cohen L. Semantic coding in the occipital cortex of early blind individuals. *BioRxiv*. 2009;33(0):1–8. <https://doi.org/10.1101/539437>
16. Burton H, Snyder AZ, Conturo TE, Akbudak E, Ollinger JM, Raichle ME. Adaptive Changes in Early and Late Blind: A fMRI Study of Braille Reading. *J Neurophysiol*. 2017 Jan 19;87(1):589–607. <https://doi.org/10.1152/jn.00285.2001>
17. Postma A, Zuidhoek S, Noordzij ML, Kappers AML. Differences between early-blind, late-blind, and blindfolded-sighted people in haptic spatial-configuration learning and resulting memory traces. *Perception*. 2007;36(8):1253–65. <https://doi.org/10.1068/p5441>
18. Raz N, Amedi A, Zohary E. V1 activation in congenitally blind humans is associated with episodic retrieval. *Cereb Cortex*. 2005;15(9):1459–68. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi026>
19. Wittenberg GF, Werhahn KJ, Wassermann EM, Herscovitch P, Cohen LG. Functional connectivity between somatosensory and visual cortex in early blind humans. *Eur J Neurosci*. 2004;20(7):1923–7. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03630.x>
20. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):e1–34. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>
21. Huang X, Dan HD, Zhou F-Q, Xie B-J, Wen Z, Shen Y. Altered functional connectivity of primary visual cortex in late blindness. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;Volume 14:3317–27. <https://doi.org/10.2147/NDT.S183751>
22. Burke Lewis L. Cross-modal plasticity for tactile and auditory stimuli within the visual cortex of early blind human subjects [Internet]. University of California; 2009. Available from: <https://escholarship.org/uc/item/17r1q114>
23. Higgins JPT, Green S, editors. *Manual Cochrane de Revisión Sistemáticas de Intervenciones*, versión 5.1.0 [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2012. 1–639 p. Available from: [https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/manual\\_cochrane\\_510\\_web.pdf](https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/manual_cochrane_510_web.pdf)
24. Shi F, Yu C, Li J, Jiang T, Liu Y, Zhu W, et al. Thick Visual Cortex in the Early Blind. *J Neurosci*. 2009;29(7):2205–11. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5451-08.2009>
25. Qin W, Xuan Y, Liu Y, Jiang T, Yu C. Functional connectivity density in congenitally and late blind subjects. *Cereb Cortex*. 2015;25(9):2507–16. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu051>
26. Ptito M, Schneider FCG, Paulson OB, Kupers R. Alterations of the visual pathways in congenital blindness. *Exp Brain Res*. 2008;187(1):41–9. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1273-4>
27. Wang D, Qin W, Liu Y, Zhang Y, Jiang T, Yu C. Altered White Matter Integrity in the Congenital



- and Late Blind People. *Neural Plast.* 2013 Apr 18;2013:1–8. <https://doi.org/10.1155/2013/128236>
28. Hasson U, Andric M, Atilgan H, Collignon O. Congenital blindness is associated with large-scale reorganization of anatomical networks. *Neuroimage.* 2016;128:362–72. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.12.048>
  29. Li Q, Song M, Xu J, Qin W, Yu C, Jiang T. Cortical thickness development of human primary visual cortex related to the age of blindness onset. *Brain Imaging Behav.* 2017;11(4):1029–36. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9576-8>
  30. Qin W, Liu Y, Jiang T, Yu C. The Development of Visual Areas Depends Differently on Visual Experience. *Op de Beeck HP, editor. PLoS One.* 2013 Jan 7;8(1):e53784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053784>
  31. Jiang A, Tian J, Li R, Liu Y, Jiang T, Qin W, et al. Alterations of Regional Spontaneous Brain Activity and Gray Matter Volume in the Blind. *Neural Plast.* 2015 Oct 20;2015:1–12. <https://doi.org/10.1155/2015/141950>
  32. Cavaliere C, Aiello M, Soddu A, Laureys S, Reislev NL. Organization of the commissural fiber system in congenital and late-onset blindness. *NeuroImage Clin.* 2020;25:102133. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102133>
  33. De Volder AG, Bol A, Blin J, Robert A, Arno P, Grandin C, et al. Brain energy metabolism in early blind subjects: Neural activity in the visual cortex. *Brain Res.* 1997;750(1–2):235–44. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(96\)01352-2](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(96)01352-2)
  34. Huang X, Zhou F, Dan H, Shen Y. Impaired inter-hemispheric synchrony in late blindness. *Acta radiol.* 2020 Mar 25;61(3):414–23. <https://doi.org/10.1177/0284185119864843>
  35. Chen YY, Lai YJ, Wang JP, Shen YC, Wang CY, Chen HH, et al. The association between glaucoma and risk of depression: A nationwide population-based cohort study. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0811-5>

## Etiología del Daño Cerebral: Un Aporte Neuropsicológico en su Construcción Teórica (Primera Parte)

### *Etiology Of Brain Damage: A Neuropsychological Contribution In Its Theoretical Construction (First Part)*

Micaela Silva-Barragán,<sup>1</sup> Carlos Ramos-Galarza<sup>1,2</sup>

---

#### Resumen

El cerebro es el órgano responsable de todas las actividades que realiza el ser humano, como pensar, actuar, hablar, resolver problemas, tomar decisiones, regular las emociones y otras fascinantes habilidades mentales. Cualquiera de estas funciones cerebrales puede dañarse en el momento menos esperado, generando problemas cognitivos y comportamentales en el paciente que sufre un daño cerebral adquirido. En este artículo se propone una revisión teórica de diversos factores etiológicos del daño cerebral: (a) el más frecuente de ellos, el traumatismo craneoencefálico (TCE), afección que provoca un abanico de deficiencias cognitivas y comportamentales, además de ser la principal causa de disfunción prolongada en países industrializados; (b) los tumores cerebrales, también constituyen un factor etiológico importante, ya que cualquier área del Sistema Nervioso Central (SNC) puede resultar afectada y los efectos son muy variados de acuerdo a la localización del tumor, su nivel de gravedad, su naturaleza y si se realizó o no una cirugía; (c) en tercer lugar, se presenta a la epilepsia como una enfermedad neurológica presente en 50 millones de personas alrededor del mundo y cuyas consecuencias sobre el SNC están relacionadas a las crisis convulsivas y los fármacos anti comiciales; por último, (d) se expone la neurobiología del maltrato infantil, que puede generar alteraciones en la configuración cerebral de un menor. En cada uno de estos factores se presentará su definición clasificación, factores de riesgo asociados y, por último, cuál es su efecto en el cerebro y la naturaleza del daño.

**Palabras claves:** Daño cerebral adquirido, traumatismo craneoencefálico, tumores cerebrales, epilepsia, maltrato infantil.

#### Abstract

The brain is the organ responsible for all the brilliant activities that human beings perform, such as thinking, acting, speaking, solving problems, making decisions, regulating emotions and other fascinating mental abilities. Any of these brain functions can be damaged at the least expected moment, generating cognitive and behavioral problems in the patient who suffers from acquired brain damage. This article proposes a theoretical review of various etiological factors of brain damage: (a) the most frequent of them, traumatic brain injury (TBI), a condition that causes a range of cognitive and behavioral deficiencies, in addition to being the main cause of prolonged dysfunction in industrialized countries; (b) brain tumors are also an important etiological factor, since any area of the Central Nervous System (CNS) can be affected and the effects are very varied according to the location of the tumor, its level of severity, its nature and whether or not surgery was performed; (c) thirdly, epilepsy is presented as a neurological disease present in 50 million people around the world and whose consequences on the CNS are related to seizures and anti-seizure drugs; finally, (d) the neurobiology of child abuse is exposed, which can generate alterations in the brain configuration of a minor. In each of these factors, its definition, classification, associated risk factors and, finally, what is its effect on the brain and the nature of the damage will be presented.

**Keywords:** Acquired brain damage, head trauma, brain tumors, epilepsy, child abuse.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

---

#### Introducción

Si bien el cerebro humano es el órgano que nos permite brillar en el día a día, mediante la expresión de pensamientos interesantes, resolución de problemas, interacción social, respeto de normas sociales, éxito en los estudios y trabajo y muchas otras acciones magníficas

que somos capaces los seres humanos; este órgano puede dañarse en cualquier momento.

Existen diversos factores que pueden dañar el cerebro y, por ende, las diversas habilidades cognitivas y comportamentales. Por ejemplo, se ha reportado que en EEUU, el traumatismo craneoencefálico es el principal

---

<sup>1</sup>Facultad de Psicología. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito-Ecuador.

<sup>2</sup>Centro de Investigación en Mecatrónica y Sistemas Interactivos MIST, Carrera de Psicología, Universidad Indoamérica. Quito-Ecuador.

Correspondencia:

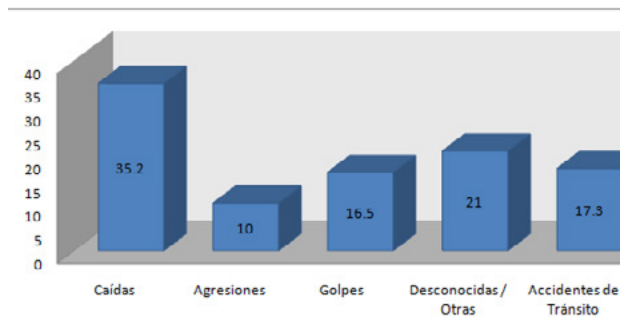
Ph.D. Carlos Ramos Galarza, Av. 12 de octubre y Roca.

E-mail: caramos@puce.edu.ec

factor etiológico del daño cerebral que produce discapacidad intelectual permanente y alteraciones neuropsicológicas (en la figura 1 se observa la distribución porcentual de este tipo de afectación cerebral). En este país anualmente se producen aproximadamente 1.7 millones de personas que sufren traumas craneales encefálicos, de los cuales, el 80% de pacientes que sobreviven a la injuria, son dados de alta y necesitan de atención neuropsicológica para poder sobrellevar su nueva condición de vida y que en general, pueden llegar a generar pérdidas en aproximadamente \$60 mil millones de dólares en la productividad de EEUU.<sup>1</sup>

Los tumores también constituyen un factor del daño cerebral y sus consecuentes alteraciones neuropsicológicas. Ninguna zona del sistema nervioso es inmune a la aparición de un tumor y según el origen y grado de malignidad, un tumor producirá, entre otros efectos, aumento en la presión intracraneana y un deterioro global de la corteza, resultando más afectada el área más cercana a la localización del tumor.<sup>2</sup> Se debe tomar en cuenta que un cerebro con un tumor se ve afectado por la presencia del mismo y por las consecuencias que advienen luego de una cirugía. También hay que considerar que los tumores representan la segunda causa de muerte en niños y que, en adultos, el glioblastoma es el tumor más frecuente y debido a su grado de gravedad, se estima que su supervivencia se encuentra entre alrededor de un año.<sup>3</sup>

Como tercer factor a tratar en el presente artículo, se encuentra la epilepsia. Esta constituye una enfermedad neurológica en la cual se presentan constantes crisis convulsivas. En este cuadro, la alteración de los impulsos eléctricos provoca un abanico de efectos neuropsicológicos y deterioro cognitivo. Asimismo, es clave considerar los efectos de los fármacos, pues se ha encontrado que también influyen negativamente en el desempeño cognitivo del paciente.<sup>2</sup> Es importante notar que, según datos de la Organización Mundial de la Salud,<sup>4</sup> la epilepsia afecta a aproximadamente 50 millones de personas alrededor del mundo y no distingue género ni edad y la problemática acarrea otras complicaciones como la muerte prematura, falta de diagnóstico oportuno, así como la recepción de un tratamiento adecuado.



**Figura 1.** Porcentaje promedio de lesiones cerebrales por traumatismo craneoencefálico en Estados Unidos<sup>1</sup>

Por último, se toma en cuenta al maltrato sufrido en la infancia como un factor etiológico de afectación cerebral, dada las etapas críticas de desarrollo neurológico por las que atraviesa el ser humano en la etapa infantil. Las cifras en Latinoamérica son alarmantes, pues alrededor de 40 millones de menores (más del 50%) han sufrido algún tipo de abuso.<sup>5</sup> Es crucial reconocer que los componentes adversos asociados al maltrato, como los golpes, gritos, ofensas, negligencia, falta de estimulación y el consecuente estrés derivado de ellos, influyen negativamente en el desarrollo biológico del sistema nervioso central y, por ende, existen alteraciones en la sinaptogénesis, poda neuronal o mielinización.<sup>6</sup>

Como se puede identificar, existe un conjunto de factores de etiología de daño cerebral que pueden afectar el estado neuropsicológico del ser humano. Por esta razón, en este artículo que se ha denominado como la primera parte de esta revisión, se presenta una descripción de los factores cruciales de daño cerebral que aquejan al ser humano. Para cumplir con este propósito, se han revisado varias fuentes bibliográficas acerca de las características, clasificación y efectos neuropsicológicos relacionados con estos factores. Este trabajo aporta a la comprensión neuropsicológica del daño cerebral, ya que representa una síntesis de lo que constituye el traumatismo craneoencefálico, tumores del sistema nervioso central, epilepsia y maltrato infantil. Es importante resaltar que estos no son los únicos factores de daño cerebral, por lo cual, en la segunda parte de este trabajo se abordará a los restantes.

## Traumatismos craneoencefálicos

### Definición y epidemiología

Un traumatismo craneoencefálico (TCE) es entendido como una patología constituida por alteraciones cerebrales producto de una lesión en el cráneo. Esta última es resultado de una fuerza o energía externa, misma que puede ser mecánica, química, térmica, eléctrica o una combinación de éstas. A su vez, el trauma se caracteriza por ser repentino e inesperado, causando daños funcionales o estructurales al cerebro. Para determinar la presencia de TCE, debe estar presente al menos uno de los siguientes fenómenos:<sup>7,8</sup>

- alteración del estado de consciencia
- amnesia o problemas en la memoria posteriores al trauma
- cambios neurológicos o neurofisiológicos
- fractura del cráneo o lesiones intracraneanas causadas por el trauma

Es importante mencionar que los TCE son la principal causa de daño cerebral, además de ser la primera causa de muerte y discapacidad en menores de 45 años, ya que sus efectos impactan en las distintas áreas de desenvolvimiento humano (sociofamiliar, laboral y personal).<sup>9</sup>

En cuanto a la epidemiología, se sabe que más de 5 millones de muertes al año están vinculadas al TCE y se proyecta a que en los próximos años constituya el 20% de

los problemas de salud a nivel global. Lamentablemente, alrededor del 90% de las muertes tienen lugar en países en vías de desarrollo, donde los ingresos son medios o bajos y las medidas de prevención no son normalmente aplicadas. De igual manera, los sistemas de salud no están en la capacidad de dar una respuesta adecuada en cuanto al cuidado y rehabilitación posteriores al TCE. Esto último empeora los casos de sobrevivientes, quienes frecuentemente presentan alguna incapacidad resultante del trauma que debe ser atendida en rehabilitación neuropsicológica.<sup>10</sup>

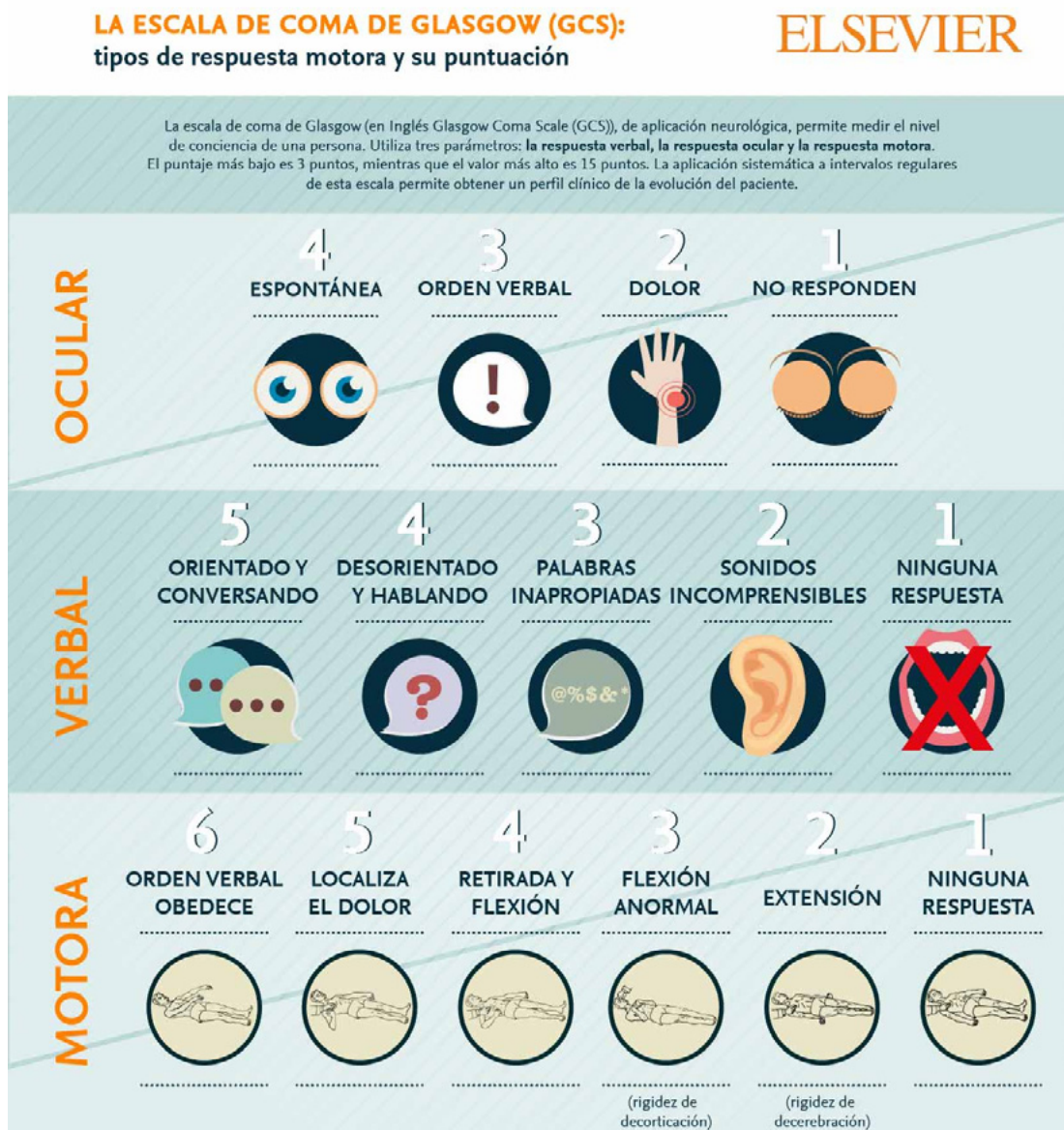
### Clasificación

Para clasificar los TCE es importante tener en cuenta la escala de coma de Glasgow, la cual constituye un instrumento para evaluar el nivel de conciencia del paciente.

Así, esta escala mide la respuesta ocular, motora y verbal en un total de 15 puntos.<sup>11</sup>

Según la puntuación, podrá determinarse el grado de gravedad del TCE. Así, se tratará de un TCE leve si la puntuación está entre 14 y 15, los síntomas observables pueden ser pérdida de conciencia, amnesia, vómitos o agitación del estado mental. Los TCE moderados tienen un total entre 9-13 puntos y los graves suman menos de 9 puntos y requieren de cuidados intensivos.<sup>11</sup>

A su vez, la lesión que provoca el trauma puede clasificarse de distintas maneras. En primer lugar, las lesiones abiertas son causadas por un impacto en el cráneo que logra perforar o romper el tejido óseo y la duramadre, además de lastimar otros tejidos; en este caso, el tejido cerebral queda expuesto y más vulnerable ante infecciones.



**Figura 2.** Escala de coma de Glasgow  
Fuente: Generación Elsevier<sup>12</sup>

Los efectos neuropsicológicos serán correspondientes al área afectada y es importante recordar que el sujeto que sufre la injuria en muchas ocasiones no pierde su estado consciente ante el daño, siendo capaz de pedir ayuda en el evento. Por otro lado, las lesiones cerradas son producto de un efecto golpe-contragolpe y se caracterizan por provocar pérdida de conciencia por horas o días, afectan al tejido reticular y son más peligrosas. De igual manera, el daño cerebral será más difuso en estos casos, ya que se producen lesiones tisulares microscópicas y el grado de afectación sobre el área neuropsicológica será proporcional al tiempo permanecido en estado de coma.<sup>2</sup>

#### *Factores etiológicos y de riesgo*

Los accidentes de tránsito provocan alrededor del 70% de los TCE, seguidos por las caídas. Además, el consumo irresponsable de bebidas alcohólicas y drogas también constituye un factor de riesgo importante, pues está asociado a choques automovilísticos, accidentes varios, violencia (interpersonal e intrafamiliar) y distintos tipos de delitos como el homicidio.<sup>7</sup> El género masculino y grupo etario adolescente y joven son otros factores de riesgo involucrados, ya que están más expuestos a situaciones peligrosas como las anteriormente mencionadas. Los adultos mayores también son un grupo de riesgo por la frecuencia de caídas o atropellamientos de vehículos. Este último grupo tiene mayor número de hematomas subdurales y contusiones, dos aspectos que resultan en un peor pronóstico.<sup>13</sup>

#### *Secuelas neuropsicológicas*

Gracias a los avances médicos, cada vez son más los sobrevivientes al TCE y las secuelas neuropsicológicas se vuelven un tema de preocupación central para las neurociencias. Debe entenderse que el daño provocado por esta afección puede ser de dos tipos: focal y difuso. El daño focal comprende aquellas lesiones que se diferencian del resto de tejido cerebral y que producen contusiones, hematomas, aumento de presión intracraneana o alteraciones del parénquima encefálico; además, son producto del contacto directo con un objeto o sustancia que afecta al cráneo. Por otro lado, las lesiones difusas son aquellas que afectan globalmente al cerebro y el daño no suele ser fácilmente identificable a través de técnicas de neuroimagen, ya que el daño es microscópico; en estos casos, la neurobiología comprende hinchazón cerebral, daño axonal difuso, daño isquémico global y edema difuso. Cabe resaltar que el daño axonal difuso es provocado por inercia en aceleraciones y desaceleraciones bruscas y, lamentablemente, es una de las afecciones que peores consecuencias trae para el paciente, quien la mayoría de las veces pierde la conciencia. Cuando el TCE lleva al coma, es común que el afectado sienta confusión, desorientación y amnesia postraumática, misma que puede extenderse durante meses después del incidente.<sup>14</sup>

Sin embargo, en la clínica se ha observado que el daño focal y difuso coexisten y que los pacientes con TCE moderado y grave presentan daño generalizado. De igual manera, los lóbulos frontales y temporales resultan más afectados; así, las funciones neuropsicológicas más alteradas serán la atención, memoria, funciones ejecutivas, emoción y conducta.<sup>14</sup>

Atención y velocidad de procesamiento: la atención resulta más afectada cuando se trata de TCE moderado a grave provocado por fuerzas de desaceleración repentina. En estos casos, se afecta la comunicación entre el Sistema Activador Reticular Ascendente (SARA) y el lóbulo frontal. Los pacientes presentan bajo rendimiento en atención selectiva y sostenida, lo cual dificulta culminar una actividad dirigida a un objetivo. La alteración en la velocidad de procesamiento está relacionada con el daño axonal difuso. Estas funciones cognitivas estarían asociadas a las quejas de los pacientes sobre concentración, confusión, fatiga, irritabilidad e incapacidad para realizar tareas que antes podía hacer sin problema.

Aprendizaje y memoria: una vez superada la Amnesia Postraumática, el malestar subjetivo acerca de la memoria semántica y episódica es la queja más común entre los pacientes, incluso años después de ocurrido el trauma. Esto se expresa como la incapacidad o dificultad para adquirir nueva información.

Lenguaje y comunicación: la afección más común en esta área es la anomia; sin embargo, también han podido encontrarse dificultades en fluencia verbal y ciertos elementos del lenguaje oral y escrito. Cabe recalcar que la afasia es poco común en estos casos y que el lenguaje se ve mayormente afectado cuando el paciente debe usarlo en situaciones sociales. Se ha encontrado que se les dificulta seguir una conversación grupal o hacer buen uso del lenguaje expresivo en estas situaciones. Por último, estas afecciones suelen pasar desapercibidas cuando se realiza la evaluación neuropsicológica.

Funciones frontales: cuando las funciones ejecutivas se ven alteradas, la preocupación del profesional tratante se agudiza, pues están relacionadas a una baja calidad de vida y, en ciertos casos, se produce discapacidad. Los pacientes con TCE comúnmente tienen problemas en la planificación, resolución de problemas, pensamiento abstracto, flexibilidad cognitiva y la regulación del pensamiento y conducta, por ejemplo, la capacidad inhibitoria de impulsos automáticos.

Emoción y conducta: la base neurobiológica de estas funciones se encuentra en los lóbulos frontales, temporales y estructuras asociadas como el sistema límbico. Podemos encontrar la exageración o anulación de las emociones o su expresión; además, es común que el paciente sufra de trastornos de ansiedad o depresivo, meses después del trauma. Los cambios en la personalidad están íntimamente relacionados con las funciones ejecutivas; así,

los problemas pueden ir desde una exacerbación de los rasgos ya presentes, hasta un cambio radical en la forma de ser. Esto último se ejemplifica en el famoso caso de Phineas Gage. También se ha notado que las expresiones neuropsicológicas más comunes son la apatía, embotamiento y labilidad emocional, conducta explosiva, impulsividad, desinhibición, euforia y dificultad para adaptarse a normas sociales. El caso se vuelve aún más complicado cuando el paciente presenta anosognosia, ya que, al no reconocer que tiene un problema, termina aislado de situaciones laborales y relaciones interpersonales.

Como punto final, hay que recordar que el TCE y sus secuelas serán específicas y dependientes de distintos factores individuales como la etiología, tipo de lesión, gravedad, localización del trauma, edad del paciente, entre otros. Es importante atender a estas diferencias individuales para atender a los afectados de manera oportuna, pues existe una ventana temporal de seis meses después del incidente que resulta crucial para la rehabilitación neuropsicológica, ya que el TCE es desencadenante de neurodegeneración crónica (Bagnato & Boccagni, 2020)

En los países industrializados, el TCE es la causa principal de disfunción prolongada, pues se ha demostrado que los daños no se limitan a lo ocurrido poco después de producida la lesión, sino que el trauma desencadena varios mecanismos cerebrales que pueden seguir evolucionando a lo largo de toda la vida, esto último es aún más preocupante si es que se considera que esta afección es bastante común en personas jóvenes. En este sentido, los efectos generales están relacionados a la muerte neuronal y la consecuente atrofia de la masa encefálica. Cabe recalcar que se conoce poco sobre los mecanismos operantes del daño cerebral, sin embargo, pueden mencionarse los siguientes.<sup>8</sup>

- Mayor concentración del péptido amiloide- $\beta$ : la agregación de este compuesto está presente en la enfermedad de Alzheimer y está relacionado los consecuentes efectos sobre la memoria y la personalidad (demencia). Este mecanismo puede observarse claramente en el filme *Concusion* basado en la investigación realizada por el Dr. Bennet Omalu, donde se explica la encefalopatía traumática crónica, daño cerebral adquirido producto de los TCE que sufren jugadores de fútbol americano.<sup>15</sup>
- Inflamación crónica, misma que resulta en edema cerebral y alteración de la barrera hematoencefálica.
- Neurotoxicidad, relacionada a la alteración de las sustancias neurotransmisoras.
- Activación exagerada de microglías, producto de la inflamación y neurotoxicidad; la alta presencia de estas células gliales deriva en neurodegeneración.

- Atrofia de materia gris y blanca: este proceso responde al daño axonal difuso producto del trauma y la muerte de axones y cuerpos celulares.

•

### **Tumores**

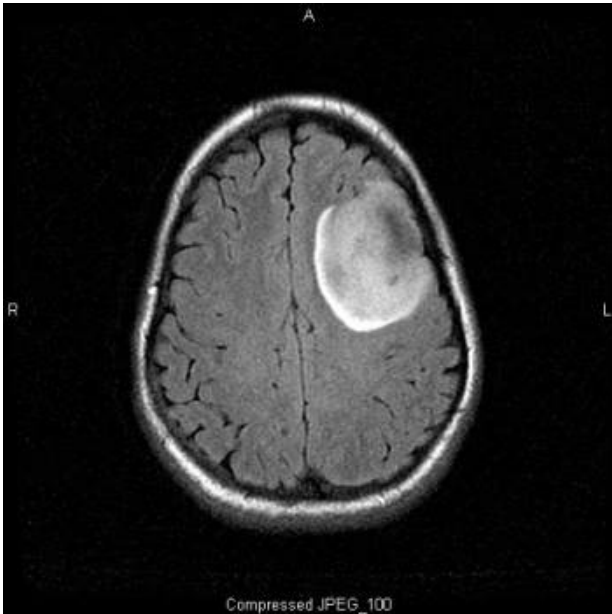
Los tumores son formaciones anormales que aparecen en alguna parte del cuerpo y están compuestos por tejido nuevo de carácter benigno o maligno. El tejido tumoral consta de células que crecen anormalmente, formando una masa que invadirá otras partes del cuerpo sin tener una función fisiológica.<sup>16</sup> En lo que refiere a los tumores del Sistema Nervioso Central, estos pueden aparecer en la masa encefálica, meninges o tronco cerebral y representan alrededor del 2% al 3% de todas las neoplasias, de acuerdo con el registro estadounidense de tumores cerebrales.<sup>17</sup> Según el departamento de bioestadística de SOLCA (Sociedad de Lucha contra el Cáncer), el cáncer del sistema nervioso autónomo y central constituye entre el 1,5 y 2% del total de casos de esta enfermedad.<sup>18</sup>

### *Factores de riesgo*

Lamentablemente, ninguna región del sistema nervioso central es inmune al apareamiento y proliferación de neoplasias<sup>2</sup> y se han determinado varios factores de riesgo que podrían estar involucrados en su evolución. Cabe recalcar que la Organización Mundial de la Salud ha reconocido a la radiación ionizante (Rayos X o Gamma) como el único factor comprobado que causa la aparición de tumores en el SNC. En lo que refiere a otros posibles factores ambientales, se encuentra la exposición repetida a productos agrícolas, de combustión, textiles y eléctricos; sin embargo, aún no existe evidencia consistente que relacione el uso de dispositivos móviles con la prevalencia de neoplasias. En segundo lugar, se menciona el consumo del tabaco y el compuesto N-nitroso presente en varios alimentos. Asimismo, los pacientes con VIH presentan mayor prevalencia de tumores cerebrales. Por último, las personas con síndromes de predisposición genética representan una pequeña proporción de todos los casos de tumores primarios.<sup>17</sup> Se han mencionado aquí aquellos factores de riesgo que no difieren en cuanto a sexo o edad.

### *Clasificación y epidemiología*

Los gliomas (figura 3), cuyo crecimiento y grado de malignidad varía, representan alrededor del 50%-60% de todos los tumores; seguidos por los meningiomas, mismos que abarcan el 20% de los casos y se caracterizan por ser de crecimiento lento y no invasivos, ya que crecen en las meninges y no alteran el tejido cerebral directamente. Luego, un 10% está representado por los tumores hipofisarios, neoplasias comunes en los adultos y causantes de alteraciones neuroendocrinas. El porcentaje restante abarca distintos tumores como los schwannomas, osteomas, meduloblastomas, dermoides, cordomas y neurinomas.<sup>2,19</sup>



**Figura 3.** Resonancia Magnética de un oligodendroglioma.  
Fuente: Goldman<sup>20</sup>

A su vez, los tumores pueden clasificarse según:<sup>2,19</sup>

- Su origen: los tumores que se originan en cualquier parte del SNC son llamados primarios, los cuales no suelen hacer metástasis fuera del sistema nervioso; mientras que los secundarios son aquellos que son producto de metástasis de otras partes del cuerpo, principalmente las mamas, el sistema digestivo o los pulmones.
- Grado de infiltración: los tumores infiltrantes no tienen límites establecidos y son altamente invasivos, pues conforme van creciendo deterioran más tejido cerebral; los tumores encapsulados tienen límites bien definidos y constituyen una entidad separada del cerebro, la mayoría de ellos se encuentran en el cráneo o las meninges y provocan presión en el tejido cerebral.
- Grado de malignidad: la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud comprende:<sup>21</sup>
  - *Grado I:* tumores encapsulados de crecimiento lento y con poca posibilidad de constituir una formación maligna
  - *Grado II:* formaciones con borde difuso, lento crecimiento y que tienen tendencia a devenir en tumores malignos
  - *Grado III:* aquí se encuentran tumores infiltrantes de células atípicas y con mayor frecuencia de mitosis
  - *Grado IV:* tumores malignos de rápido crecimiento y con posibles vasos de neoformación o áreas de necrosis

### Efectos en el SNC

Esta afección es de especial interés para la neuropsicología, pues el daño que un tumor cerebral representa puede generar varios efectos psicofisiológicos y neuropsicológicos. De forma general; existe un aumento de la presión en el cráneo, causando deterioro global de la corteza y el consecuente daño en distintas funciones cognitivas; también se ha observado la aparición progresiva de focos epileptógenos, resultado de la irritación y posibles descargas eléctricas en la localización del tumor. Cabe recalcar que muchas veces estas crisis constituyen el único signo del tumor, pues otras afecciones tienden a pasar desapercibidas por mucho tiempo. De igual manera, la expansión del tumor va destruyendo tejido cerebral a su paso y el deterioro será específico según la zona destruida. Por último, existen alteraciones a nivel endócrino si es que el tumor está localizado en estructuras como la hipófisis o el hipotálamo.<sup>19</sup> Así, los pacientes con tumores malignos, padecen comúnmente de dolores de cabeza, diplopía, ataques epilépticos, fatiga, deterioro visual y perturbaciones motoras o sensoriales; lamentablemente, muchas de estas afecciones no son tomadas en cuenta y se las atribuye al estrés o la edad de la persona, reduciendo la calidad de vida del paciente.<sup>22</sup>

En lo que refiere a los efectos neuropsicológicos, es importante recalcar que dependen de la localización del tumor, pues ciertas funciones cognitivas se verán más afectadas que otras. Al ser los gliomas los tumores más frecuentes, la mayoría de estudios están dirigidos a pacientes con esta afección. Así, se ha descubierto que, independientemente de si se está al inicio de la enfermedad o si la misma ya está avanzada, casi todas las variables de las baterías neuropsicológicas aplicadas se encuentran por debajo de la media y no existen diferencias asociadas al hemisferio afectado.<sup>23</sup> Esto puede responder a la presión intracraneana que altera toda la masa encefálica. Sin embargo, y como se mencionó anteriormente, para definir la caracterización neuropsicológica deberá considerarse el área cerebral más afectada por el glioma. A continuación, los principales síntomas:<sup>24</sup>

- **Lóbulos frontales:** son comunes los cambios en la personalidad, como la abulia y pérdida de iniciativa. Si se encuentran en la parte posterior, pueden observarse trastornos de la corteza motora o afasia expresiva. Si es que ambos lados resultan afectados, puede existir pérdida de memoria o labilidad emocional.
- **Lóbulos parietales:** las funciones más afectadas son aquellas relacionadas con las sensaciones y percepciones, los trastornos asociados abarcan un amplio espectro, yendo desde una leve pérdida sensitiva hasta la hemianestesia. Asimismo, pueden presentarse alteraciones como la heminegligencia, hemianopsia, falta de atención visual,

pobre coordinación visomotriz. En casos más graves, se dan casos de apraxia, anosognosia y, cuando se trata del lado dominante, dislexia y disgrafía.

- **Lóbulos temporales:** es frecuente que los tumores temporales se acompañen de crisis convulsivas y los efectos neuropsicológicos son varios. Entre ellos se encuentran alucinaciones auditivas, problemas de memoria, procesamiento y fluidez verbal.
- **Lóbulos occipitales:** deriva en alteraciones visuales, tales como la hemianopsia, acromatopsia, agnosias visuales. En el peor de los casos, existe ceguera cortical
- **Cuerpo calloso:** es raro que se dé un síndrome de desconexión, pero si pueden existir fallos en la coordinación de la mano izquierda o daño en las fibras visuales. Esto último dificulta la lectura y reconocimiento de colores
- **Tálamo y tallo cerebral:** el principal daño se produce en los pares craneales y ventrículos. Cuando se trata del tálamo puede notarse hidrocefalia y una consecuente cefalea. En cambio, la afectación de los pares craneales deriva en distintos trastornos como la ataxia, paraplejia o síndromes sensoriales.

En lo que refiere a otros tipos de tumores del SNC, cabe mencionar los meduloblastomas, pues estos constituyen formaciones embrionarias malignas que afectan principalmente a niños. Al representar el 30% de las neoplasias infantiles, es importante considerar sus efectos.<sup>25</sup> La literatura resume que estos tumores pueden afectar el movimiento ocular, coordinación, marcha, audición. Es común que el niño experimente vértigo también. Los síntomas más graves están relacionados al bloqueo en el drenaje del líquido cefalorraquídeo, pues esto provoca hidrocefalia, esta última es responsable de cefaleas, náuseas, vómitos, letargo y dificultad para voltear los ojos; además, el crecimiento cefálico aumenta la presión y puede generar una hernia cerebral, llevando al coma y posterior muerte del infante. Por otro lado, los meningiomas se caracterizan por causar confusión, estupor, convulsiones, alteración en el sentido del olfato y vista; es posible que las funciones mentales resulten afectadas o que derive en demencia cuando se trata de adultos mayores.<sup>24</sup>

### **Epilepsia**

La epilepsia es un desorden neurológico o enfermedad del cerebro. Se caracteriza por la presencia de crisis convulsivas o ataques. La Liga Internacional contra la Epilepsia especifica como criterio diagnóstico de epilepsia a las siguientes condiciones:<sup>26</sup>

- Dos o más ataques no provocados con más de 24 horas entre uno y otro

- Una crisis no provocada luego de dos crisis del mismo tipo, presentes en los últimos años. Esto conlleva la posibilidad de nuevas crisis similares con riesgo de recurrencia del 60%.
- Diagnóstico de un síndrome epiléptico

Esta enfermedad constituye uno de los trastornos neurológicos más comunes, afectando a más de 50 millones de personas alrededor del mundo y con una notable incidencia durante las etapas infantiles. La prevalencia de pacientes con epilepsia activa, oscila entre 4 y 10 habitantes por cada 1000. Sin embargo, la incidencia parece ser mayor en países de ingresos medios y bajos.<sup>7-15</sup> y, lamentablemente, se ha encontrado que casi el 80% de los pacientes epilépticos provienen de países en vías de desarrollo.<sup>4</sup>

La epilepsia produce una variedad de síntomas que responden a múltiples disfunciones cerebrales, las cuales pueden pertenecer o no a otros procesos patológicos. A su vez, estas disfunciones producen lo que se conoce como crisis convulsivas, las cuales han sido definidas como una aparición transitoria de signos y síntomas que responden a una actividad neuronal excesiva o sincrónica en el cerebro. Ciertas zonas del cerebro, como el lóbulo temporal, son más propensas a estas alteraciones, aunque no la única zona del cerebro en ser posible de sufrirla. Clínicamente, la crisis convulsiva se presenta con al menos un cambio en el desenvolvimiento sensorio, motor, emocional, cognitivo, de la memoria, del comportamiento o de la consciencia. Cabe recalcar que se encuentran manifestaciones neuropsicológicas tanto positivas (excesivo movimiento), como negativas (pérdida de funciones).<sup>27</sup>

Se distinguen tres tipos de epilepsia. Las idiopáticas, que son de origen genético y corresponden el 60% de los casos; las sintomáticas, que se generan a partir de un trastorno del sistema nervioso central ya conocido o sospechado; y las criptogénicas, que son epilepsias sintomáticas cuya causa es desconocida.<sup>2</sup> Por otro lado, la Liga Internacional contra la Epilepsia, propone como clasificación: epilepsia generalizada, focal, combinada y desconocida.<sup>26</sup>

### *Efectos neuropsicológicos*

Las consecuencias negativas en el funcionamiento cognitivo de los pacientes con epilepsia varían de acuerdo a ciertos factores como la edad de comienzo de la enfermedad, la etiología, el origen de la descarga, el tipo de crisis y la frecuencia y duración de las mismas, pues entre mayores sean estos dos últimos aspectos, existe mayor posibilidad de deterioro.<sup>2,28</sup>

Cabe recalcar que el grupo de pacientes epilépticos constituye el grupo que más fluctuaciones presenta al momento de evaluar el rendimiento cognitivo, es decir, no hay manera de predecir un patrón definido. Respecto a los factores antes mencionados, debe destacarse que entre más temprano se presente la epilepsia, existe mayor riesgo



de deterioro cognitivo. Esto debido al mayor número de crisis en etapas críticas de desarrollo neurológico y la alta exposición a fármacos anticonvulsivos. En lo que respecta al tipo de crisis, se ha encontrado que las crisis generalizadas representan más daño cognitivo que las parciales.<sup>2</sup> Sin embargo, las crisis focalizadas o parciales causarán daño específico correspondiente al área cerebral epileptógena, tema que será tratado en un apartado siguiente.

De manera general, los mayores déficits cognitivos se encuentran en la atención, concentración, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento y memoria. Se ha comprobado que las alteraciones son detectadas tanto en pacientes crónicos como en pacientes con epilepsia de nueva aparición.<sup>29</sup> Cabe recalcar que la mayor parte de quejas subjetivas hacen referencia al daño en la memoria, representando al 42% de los pacientes. Aunque las dificultades más frecuentes se encuentran en memoria inmediata y de trabajo; también son comunes los olvidos a largo plazo, a los cuales subyace un proceso lento de consolidación.<sup>30</sup> Sin embargo, en otros estudios se ha encontrado que, de manera objetiva, estas deficiencias no se reflejan en los resultados de pruebas neuropsicológicas y que se presentan de manera indistinta según el tipo de epilepsia. Además, estas quejas subjetivas correlacionan positivamente con alteraciones en el área afectivo-emocional, lo cual lleva a pensar que las quejas de rendimiento están más asociadas al estado de ánimo o estados ansioso-depresivos.<sup>28</sup>

#### *Epilepsias focalizadas*

En lo que refiere a las epilepsias focalizadas, las dos más prevalentes son la epilepsia del lóbulo temporal (figura 4) y la del lóbulo frontal. En el perfil neuropsicológico de la primera han podido hallarse déficits en: memoria general, semántica y de largo plazo, es decir, el paciente tendrá problemas para recordar episodios de su vida; atención selectiva voluntaria e involuntaria, formación de nuevos conceptos, lenguaje receptivo y expresivo; además de alteraciones en funciones intelectuales, emocionales y de personalidad.<sup>31</sup> López<sup>28</sup> añade las deficiencias lingüísticas en



**Figura 4.** Epilepsia del lóbulo temporal<sup>32</sup>

la denominación y fluidez verbal, recalcando el hecho de tanto lenguaje verbal como no verbal resultarán afectados.

En relación a la epilepsia del lóbulo frontal (figura 5), las alteraciones estarán íntimamente ligadas al funcionamiento ejecutivo y, por ende, no serán notorias a nivel motor, lingüístico o de memoria; más bien, se observarán en áreas como el control emocional o la personalidad. Debido a la corta investigación realizada acerca de este tipo de epilepsia, no ha podido establecerse aún un perfil cognitivo estable y predecible. Se considera que las alteraciones observadas serán similares a las vistas en otras lesiones o patologías del lóbulo frontal. Además, en la mayoría de los casos, las crisis que comienzan en esta zona del cerebro avanzan rápidamente hacia el lóbulo temporal.<sup>28</sup>

#### *Efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos*

Los pacientes con epilepsia no solo corren riesgo de deterioro cognitivo debido a las constantes crisis, sino también por los efectos colaterales de los fármacos antiepilépticos. En este sentido, es importante tomar en cuenta varios factores que intervienen en una mayor o menor alteración cognitiva. Estos son: el número y dosis de los fármacos utilizados, la naturaleza de los mismos, sus efectos (fármaco cinéticos y fármaco dinámicos); además, otros aspectos como las pruebas neuropsicológicas aplicadas o el tiempo que el paciente ha tomado anticonvulsivos también afectan los resultados.<sup>2,34</sup>

Se ha podido encontrar que todos los fármacos antiepilépticos pueden llegar a afectar las funciones cognitivas, la conducta y el aprendizaje, siendo estas alteraciones más frecuentes cuando se trata de medicamentos de primera generación, politerapia, aplicación pronta de dosis elevadas y niveles séricos altos. Entre los efectos adversos más comunes puede encontrarse la somnolencia, pobre coordinación visomotriz, astenia, atención deficiente, impulsividad, alteraciones del sueño, irritabilidad e, incluso, casos de psicosis. De igual manera, las afectaciones neurocognitivas pueden ser evolutivas, temporales o crónicas, siendo estas últimas poco frecuentes en la primera, segunda y tercera generación de fármacos.<sup>35</sup>



**Figura 5.** Epilepsia del lóbulo frontal  
Fuente: Sabater<sup>33</sup>

## Neurobiología del maltrato infantil

Uno de los factores de riesgo del daño cerebral es el maltrato infantil, definido por la Organización Mundial de la Salud como cualquier abuso o desatención sufrida por menores de 18 años y que causen daño a la salud, integridad o dignidad del niño. Estas acciones se dan en una relación de responsabilidad, confianza o poder y, a su vez, pueden ser de distintos tipos: maltrato físico o psicológico, abuso sexual, negligencia, privaciones, abandono o explotación laboral. Se ha reportado que el maltrato causa graves consecuencias a largo plazo, alterando la funcionalidad y estructura de zonas esenciales del cerebro; provocando que la víctima crezca con deficiencias cognitivas y problemas conductuales, además de ser más vulnerables ante psicopatologías como la depresión o trastornos de ansiedad.<sup>36</sup>

Lamentablemente, Latinoamérica presenta cifras alarmantes, como la región con más índice de maltrato infantil del mundo. Para el 2014, se reportó que más de la mitad de niños, niñas y adolescentes de Latinoamérica sufren o han sufrido de diversos abusos, sumando un total de 40 millones de menores. Además, más del 50% de adultos considera al maltrato físico como método para educar, disciplinar o castigar, complicando aún más la problemática.<sup>5</sup>

El hecho de que el cerebro infantil esté en neurodesarrollo, lo hace más plástico, pero también más vulnerable a estresores ambientales como el maltrato infantil. En este sentido, pueden presentarse alteraciones en procesos como la sinaptogénesis, poda neuronal o mielinización; mismos que permiten el aprendizaje y optimización de habilidades cognitivas. Además, se hiperactivan zonas cerebrales asociadas al estrés como el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal o el sistema límbico y pueden existir daños en el área cervical y el tronco encefálico, producto de traumatismos físicos.<sup>6</sup>

Sin embargo, los efectos siempre serán resultado de una combinación única de factores genéticos y ambientales. Dentro de estos encontramos variables como la edad, sexo, tiempo de maltrato o el tipo de maltrato recibido. En lo que refiere a la tipología del maltrato, se ha encontrado que el abandono provoca más daño, pues las estructuras neurobiológicas y sus consecuentes habilidades no se desarrollan adecuadamente. Esto deriva en efectos adversos permanentes, mismos que pueden expresarse en etapas posteriores de la vida como déficits en el rendimiento académico, atención, funciones ejecutivas y visoespaciales. En segundo lugar, puede mencionarse que el maltrato de tipo físico se relaciona con un menor rendimiento en habilidades verbales, motoras, del lenguaje y de la memoria; además, se deben considerar los traumatismos craneoencefálicos o daños en la columna producto de golpes. Por último, estudios realizados con niñas víctimas de abuso sexual han demostrado que la duración del abuso es directamente proporcional a las deficiencias en habilidades cognitivas y su respectivo rendimiento académico.<sup>37</sup>

El maltrato, como factor ambiental adverso, será el causante de una hiperactivación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y sus consecuentes efectos dañinos sobre el desarrollo cerebral. Este eje responde al estrés de distintas maneras, siendo la más representativa la producción de cortisol, una hormona cuya función es obtener la energía necesaria para responder al estrés y lo realiza a través de la supresión de diversos procesos fisiológicos y el aumento del nivel de azúcar en la sangre.<sup>38</sup> En diversos estudios<sup>39</sup> se ha encontrado que los niños severamente maltratados o que han sufrido de abandono tienen una sobreproducción diurna de cortisol. A su vez, los infantes víctimas de abuso sexual presentan niveles más bajos que la media. Por ejemplo, un perfil de cortisol elevado correlaciona positivamente con los síntomas del Trastorno Depresivo Mayor. En lo que refiere al neurodesarrollo, varios estudios sugieren que la producción excesiva de cortisol se relaciona con daño cerebral y mayores niveles de neurotoxicidad, sus efectos adversos pueden observarse en una apoptosis temprana de las células piramidales y sus sinapsis en áreas cerebrales con gran cantidad de receptores para glucocorticoides. La más representativa de ellas es el hipocampo, mismo que protagoniza importantes procesos como la memoria y el aprendizaje.<sup>40</sup>

Como se mencionó anteriormente, las estructuras cerebrales más vulnerables a los efectos del cortisol son aquellas que contienen muchos receptores de glucocorticoides y se desarrollan en los primeros años de vida, ya que presentan neurogénesis postnatal.<sup>37</sup> En varios estudios se ha observado que el estrés temprano interfiere en la poda neuronal, resultando en una menor densidad sináptica en el hipocampo y la amígdala. Esta última es importante en el procesamiento del miedo y las conductas agresivas, además de dirigir la interpretación de situaciones sociales. A su vez, la hiperreactividad de los procesos hipocampales puede provocar irritabilidad límbica, misma que se expresa como agresión, exasperación y ansiedad. Luego, es posible que el volumen del cerebelo también se vea reducido; lo cual causa alteraciones neuroconductuales de la atención, lenguaje, cognición y afecto. Otra estructura que se ve reducida en su tamaño es el cuerpo calloso; consecuentemente, los procesos de lateralización e integración de las funciones entre ambos hemisferios resulta afectada. Por último, la maduración del córtex cerebral se altera, por ejemplo, ha podido constatarse que la corteza prefrontal madura precozmente.<sup>41</sup>

No se debe ignorar que toda alteración a nivel neurobiológico y neurofisiológico tendrá consecuencias en la conducta, cognición y afecto de las víctimas de maltrato infantil. En este sentido, el perfil neuropsicológico de un adulto víctima de abuso infantil se caracteriza por la existencia de problemas en las siguientes funciones:<sup>6</sup>

- Atención y memoria: varios estudios han demostrado que los niños maltratados obtienen

peores resultados en las pruebas de estos ambos ámbitos, siendo el grupo más afectado aquel que sufrió de abuso sexual y psicológico. Tanto memoria inmediata, lógica, semántica y autobiográfica presentan deficiencias. Lo mismo ocurre con la atención selectiva y alternante. Se considera que esto se relaciona a déficits en funciones ejecutivas como la flexibilidad cognitiva, planificación y capacidad de abstracción.

- **Lenguaje:** esta función cognitiva se va adquiriendo conforme avanza el desarrollo de la persona, por ello puede resultar muy afectada frente al maltrato. Factores que influyen negativamente en esta función son el abandono y la negligencia emocional, pues el niño recibe muy poca o nula estimulación externa; seguidos por el maltrato emocional y físico, debido a que la estimulación lingüística presenta mensajes ambivalentes, contradictorios y violentos. Los componentes que resultan afectados son la pragmática, semántica, sintaxis y morfología; lo cual resulta dificultando la habilidad comunicativa interpersonal e intercontextual.
- **Regulación emocional:** se expresa mediante la mayor prevalencia de sintomatología como: la ansiedad, apatía, depresión y vulnerabilidad más alta ante el estrés psicógeno y psicosocial, es decir, de tipo internalizante. Además, se presentan conductas disruptivas, agresiones físicas y verbales e hiperresponsividad emocional, mismas que pertenecen a la categoría de trastornos externalizantes. De manera general, estas dificultades del área emocional son producto de las respuestas y estimulación emocional que recibieron estos niños de parte de sus cuidadores.
- **Cognición social:** las anteriores alteraciones se verán también en las interacciones sociales que el niño tenga. Así, se han encontrado dificultades en empatía, percepción emocional, interpretación de las intenciones de los demás (son niños hipervigilantes). De forma general, son niños que tienen menos relaciones interpersonales y conductas prosociales.
- **Desarrollo intelectual:** la falta de estimulación sensorial, afectiva y verbal en etapas tempranas se expresa después como un desarrollo intelectual por debajo de la media, siendo su nivel directamente proporcional al tiempo de maltrato recibido. Otros factores que interfieren negativamente en el desarrollo intelectual son las regiones cerebrales afectadas y los golpes
- **Funciones ejecutivas:** al dirigir otros procesos mentales más básicos, las funciones ejecutivas ejercen un papel de causa y consecuencia a la vez.

Se ha determinado que las más afectadas son: flexibilidad cognitiva, que se expresa con errores recurrentes, fallos en memoria operativa y en alternar actividades; control inhibitorio, eje de las conductas impulsivas, respuestas agresivas y poca capacidad para derivar el foco de atención; y planificación y toma de decisiones, las cuales se relacionan con decisiones impulsivas, bajo control del comportamiento y errores en la metacognición.

Freggy Ostrosky ofrece el claro ejemplo de un caso que representa la descripción previa, Juana Barraza, una asesina serial en la cual se evidencian el daño cerebral y las alteraciones neuropsicológicas producto del maltrato infantil. Los crímenes de esta mujer se caracterizaban por ser exclusivo a mujeres de la tercera edad, a quienes, luego de ganarse su confianza, asfixiaba y hurtaba objetos de valor. El acontecimiento que marcó su vida y que inició a afectar en su estructura cerebral, podría relacionarse con que, al nacer, fue abandonada por su padre y la infancia junto a su madre estuvo plagada de privaciones, pues esta era alcohólica y no cuidaba a Juana. Los recursos económicos eran muy limitados y la niña debía encargarse de responsabilidades del hogar ante la ausencia de figuras de cuidado. Además, su padrastro no le permitió ir al escuela.<sup>42</sup>

También se relata que vivió constantes agresiones físicas y verbales por parte de su madre, mismas que vieron su cúspide cuando su madre decidió intercambiarla por tres cervezas en un bar a un hombre que abusó sexualmente de Juana. Es su padrastro quien, al enterarse de las atrocidades cometidas por su esposa, logra rescatar a Juana y la apoya luego del fuerte evento. Es por ello que es percibido como una figura protectora y un tanto ausente a la vez. Como puede observarse, la protagonista de esta historia sufrió de negligencia emocional, maltrato físico y psicológico.<sup>42</sup>

La aplicación de reactivos neuropsicológicos demostró que el cerebro de Juana había sufrido varias alteraciones. Las más notorias hacen referencia a su procesamiento afectivo y perfil de personalidad, pues ella es alguien hipervigilante y que reacciona de manera exacerbada e impulsiva ante estímulos que puedan causarle ira. Esto último da cuenta de afectaciones a nivel frontal, las cuales vienen acompañadas de ciertos problemas en el área motora y se comprobaron a través de una actividad eléctrica ralentizada del lóbulo frontal en el electroencefalograma. Además, se encontró un patrón depresivo persistente y una marcada dificultad para mantener relaciones interpersonales positivas, dar y recibir afecto y confiar en los demás. Siempre se ha mostrado como alguien suspicaz y manipulador, rasgos a los cuales se añaden los engaños, la ausencia de remordimiento y la falta de empatía. La suma de estas características da lugar al perfil psicopático estudiado en las pruebas psicológicas.<sup>42</sup>

Oponiéndose a la norma general de los estudios, pudo constatar que las funciones de atención, memoria, lenguaje y procesamiento de la información se encuentran intactas en Juana y que, a pesar de no haber recibido educación formal, su coeficiente intelectual se encuentra dentro de la media. Esto último da cuenta de que los efectos negativos provocados por el maltrato infantil siempre van a presentar diferencias individuales, pues dependen de la conjunción única de varios factores.

### Conclusión

En el presente artículo se ha realizado una revisión teórica de cuatro factores etiológicos del daño cerebral: el traumatismo craneoencefálico, los tumores del sistema nervioso central, la epilepsia y la exposición al maltrato infantil. Se ha procurado abarcar todos los conceptos básicos relacionados con cada uno de ellos, es decir, su definición, características principales, factores de riesgo y cuáles son sus efectos a nivel neurobiológico y neuropsicológico. Se destaca que todos estos factores están presentes alrededor del mundo y que cualquier persona puede sufrir uno de ellos.

En este sentido, este artículo deviene un trabajo de especial interés para aquellos inmersos en la neuropsicología y especialmente en el daño cerebral adquirido como una problemática muy presente en la sociedad. Cabe recalcar que, durante la revisión bibliográfica, no se encontraron artículos con el mismo objetivo, pues este tipo de información es encontrada en libros. Así, este trabajo permite un fácil acceso a dicha información que puede ser profundizada al revisar las referencias utilizadas para su desarrollo. Por lo tanto, se contribuye significativamente en el diálogo y construcción teórica de la neuropsicología.

Cabe recalcar que no se han tomado en cuenta todos los factores causantes de daño cerebral, por lo que en una segunda parte de este trabajo se revisarán las siguientes condiciones: hipoxia y anoxia, infecciones que afectan al sistema nervioso central y los trastornos vasculares. Se recalca la importancia de que información teórica tan importante conste en artículos científicos y sea accesible a estudiantes, profesionales o interesados en comprender la dinámica del daño cerebral adquirido y sus graves consecuencias. Por último, puede pensarse en nuevas estrategias de prevención y rehabilitación a partir de este trabajo.

### Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention. [Internet]. Lesiones cerebrales traumáticas en los Estados Unidos. 2020. [Consultado el Marzo 22, 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/spanish/Datos/LesionesCerebrales/>
- Portellano J. Introducción a la Neuropsicología. McGraw Hill, editor. Madrid; 2005. Goldman S. [Internet]
- Contreras, L. E. (2017). EPIDEMIOLOGÍA DE TUMORES CEREBRALES. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 28(3), 332–338. doi:10.1016/j.rmcl.2017.05.001
- Organización Mundial de la Salud. Epilepsia [Internet]. Sitio Web Mundial. 2019 [Consultado el Mayo 18, 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
- Panorama.ridh.org: Proyecto informativo de la Red Internacional de Derechos Humanos. [Internet]. Ira N. [Consultado el Junio 17, 2020]. América Latina, la región del mundo con mayor índice de maltrato infantil. 2014. Disponible en: <https://n9.cl/ch5fk>
- Amores-Villalba A, & Mateos-Mateos R. Revisión de la neuropsicología del maltrato infantil: la neurobiología y el perfil neuropsicológico de las víctimas de abusos en la infancia. *Psicología educativa*. 2017; 23(2):81-88. <https://doi.org/10.1016/j.pse.2017.05.006>
- Charry JD, Cáceres JF, Salazar AC, López LP y Solano JP. Trauma craneoencefálico: Revisión de la literatura. *Rev Chil Neurocirugía*. 2017;43(2), 177-182.
- Bagnato, S., & Boccagni, C. (2020). Moderate/severe traumatic brain injury as a trigger of chronic neurodegeneration in humans. *Neural regeneration research*, 15(7), 1247. <http://doi.org/10.4103/1673-5374.272574>
- Amado DMAR, Cañizares LO, Alba PLC, et al. Caracterización epidemiológica y neurológica del traumatismo craneoencefálico frontal durante cinco años en Villa Clara. *Medicentro*. 2017;21(1):30-38.
- Gosselin RA, Spiegel DA, Coughlin R y Zirkle LG. Los traumatismos: el problema sanitario desatendido en los países en desarrollo. *Boletín OMS*. 2009;87:246-246. Disponible en <https://www.who.int/bulletin/volumes/87/4/08-052290/es/>
- Bibiano Guillén C. Manual de Urgencias. Madrid:Grupo SANED;2018.
- Generación Elsevier [Internet]. Escala de Coma de Glasgow: tipos de respuesta motora y su puntuación. 2017.[Consultado el Agosto 5, 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/escala-de-coma-de-glasgow>
- Ortega Zufiría JM, Prieto NL, Cuba BC, Degenhardt MT, Núñez PP, López Serrano MR y López Raigada AB. Traumatismo craneoencefálico leve [Mild head injury]. *Surg Neurol Int*. 2018;9(1), S16–S28. Disponible en [https://doi.org/10.4103/sni.sni\\_371\\_17](https://doi.org/10.4103/sni.sni_371_17)
- Ariza González M, Pueyo Bonito R y Serra Grabulosa JM. NEUROPSYCHOLOGICAL SEQUELAE OF TRAUMATIC BRAIN INJURY. *Anales De Psicología*. 2004; 20(2), 303-316. Disponible en <https://revistas.um.es/analesps/article/view/27501>
- Ramos-Galarza C. Concussion: El daño cerebral adquirido en la práctica deportiva. *Cuadernos de Neuropsicología: Panamerican Journal of Neuropsychology*. 2016;10(1), 111-119.

16. Real Academia Española. [Internet]. Diccionario de la lengua española: Neoplasia. 2019. [Consultado el Julio 6, 2020]. Disponible en: <https://dle.rae.es/>
17. Alegría-Loyola M, Ganares-Olalde J, Mercado M. Tumores del sistema nervioso central. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017; 55(3):330-40.
18. Sociedad de lucha contra el cáncer: SOLCA. [Internet]. Registro de tumores SOLCA Matriz. 2015. [Consultado el Julio 6, 2020]. Disponible en <http://www.estadisticas.med.ec/webpages/graficos.jsp>
19. Ardila A & Ostrosky F. (2012). Guía para el diagnóstico neuropsicológico. American Board of Professional Neuropsychology (Ed.). Florida; 2012.
20. Goldman S. [Internet]. Gliomas. 2018. [Consultado el Julio 7, 2020] Manual MSD: Versión para profesionales. Disponible en <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-neurol%C3%B3gicos/tumores-intracraneeanos-y-medulares/gliomas>
21. Sinning M. Clasificación de los tumores cerebrales. *Rev Med Clin Condes.* 2017;28(3): 339–342. <http://doi.org/10.1016/j.rmcl.2017.05.002>
22. Tucha O, Smely C, Preier M, Lange K. Cognitive deficits before treatment among patients with brain tumors. *J Neurosurg.* 2000;47: 324-334. <https://doi.org/10.1097/00006123-200008000-00011>
23. Sanz A, Olivares ME, Barcia J. Aspectos Neuropsicológicos en Pacientes Diagnosticados de Tumores Cerebrales. *Clinica y Salud.* 2011;2:139-155
24. Olvera-Manzanilla E, Ruiz-González DS, Cacho-Díaz B, & Alvarado S. Cáncer papilar de tiroides progresivo a SNC tratado en el INCan; informe de un caso. *GAMO.* 2011; 10(3):172-175. Disponible en: <https://www.gamo-smeo.com/temp/GAMO%20V10%20No%203%20mayo-junio%202011.pdf#page=27>
25. Pacheco-Hernández A, de la Ossa LD, De la Rosa G, Blanco-Teherán CC, Mendoza-Flórez R, Ramos-Villegas Y, ... & Moscote-Salazar LR. Meduloblastoma bilateral: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Chil Neurocirugía.* 2018; 44(2):175-180.
26. International League Against Epilepsy. Epilepsy Classification [Internet]. Diagnostic Manual. 2020 [consultado 2020, Mayo 18]. Disponible en: <https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy/epilepsy-classification-groupoverview.html>
27. Krutzer JS, DeLuca J, Caplan B. (Eds.). *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (2 Ed.). Springer; 2018.
28. López B. Neuropsicología de la epilepsia. *Diagnóstico.* 2017; 5:5-1
29. Witt JA, Helmstaedter C. Cognition in epilepsy: current clinical issues of interest. *Current Opinion in Neurology.* 2017; 30(2)174–179. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000430>
30. Meisenhelter S., Jobst BC. Neurostimulation for Memory Enhancement in Epilepsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports.* [Internet] . 2018; 18(30):1-9. Disponible en <https://link.springer.com/article/10.1007/s11910-018-0837-3>
31. Guzmán de Rojas C. Evaluación neuropsicológica de los procesos cognitivos en la epilepsia. *Ajayu.* 2013; 11(2): 81-115.
32. Psiquiatria.com: La web referencia sobre Psiquiatría y Psicología en Internet. [Internet]. Saiz J, Moreno P. [Citado 12 jun 2020]. Depresión y epilepsia del lóbulo temporal.[aprox. 2 pantallas]. Disponible en <https://psiquiatria.com/depresion/depresion-y-epilepsia-del-lobulo-temporal/>
33. La mente es maravillosa. España: Sabater, V; 23 dic 2019. [Citado 12 jun 2020]. Epilepsia del lóbulo frontal: origen, síntomas y características. Disponible en <https://lamenteesmaravillosa.com/epilepsia-del-lobulo-frontal-origen-sintomas-y-caracteristicas/>
34. Maestú F, Martín P, Sola RG, Ortiz T. Neuropsicología y deterioro cognitivo en la epilepsia. *Rev Neurol.* 1999; 28(8):793-798.
35. García-Peñas JJ, Fournier-del Castillo MC, Domínguez-Carral J. Epilepsia y cognición: el papel de los fármacos antiepilépticos. *Rev Neurol.* 2014; 58 (Supl 1): S37-S42. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Jana\\_Dominguez-Carral/publication/266152364\\_Epilepsy\\_and\\_cognition\\_The\\_role\\_of\\_antiepileptic\\_drugs/links/570a316808aed09e917106a6.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Jana_Dominguez-Carral/publication/266152364_Epilepsy_and_cognition_The_role_of_antiepileptic_drugs/links/570a316808aed09e917106a6.pdf)
36. Organización Mundial de la Salud (OMS). [Internet]. Temas de salud: Maltrato de menores. 2020. [Consultado el Junio 17, 2020] Disponible en: [https://www.who.int/topics/child\\_abuse/es/](https://www.who.int/topics/child_abuse/es/)
37. Mesa-Gresa P, Moya-Albiol L. Neurobiología del maltrato infantil: el ‘ciclo de la violencia’. *Rev Neurol* 2011; 52: 489-503. <https://doi.org/10.33588/rn.5208.2009256>
38. Gaviria SL. Estrés prenatal, neurodesarrollo y psicopatología. *Rev Col de Psiquiatría.* 2006; 35(2):210-224.
39. Turner-Cobb JM. Childhood influences on health. *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine, Second Edition;* 2014. p. 33-38
40. Goodyer IM, Park RJ, Netherton CM, & Herbert J. Possible role of cortisol and dehydroepiandrosterone in human development and psychopathology. *British Journal of Psychiatry.* 2001; 179(03):243–249. <https://doi.org/10.1192/bjp.179.3.243>
41. Hurtado FA. Maltrato infantil y neurociencias. *Diagnóstico.* 2018; 57(3):143-147. <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v57i3.187>
42. Ostrosky-Solís F. Mentes asesinas: la violencia en tu cerebro. 2011. Editorial QUO. México DF; 2008.

# Trombosis Venosa Cerebral: Consideraciones Actuales

## *Brain Venous Thrombosis: Current Considerations*

Michael Vaca Villanueva,<sup>1</sup> Christopher Valera Chávez,<sup>1</sup> Manuel Sánchez-Landers<sup>1,2</sup>

### Resumen

**Introducción:** La trombosis venosa cerebral (TVC) es una causa poco frecuente de enfermedad cerebrovascular que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes, preferentemente mujeres en edad fértil.

**Objetivos:** Se hace una revisión contemporánea de características epidemiológicas, anatómicas, fisiopatológicas, de diagnóstico y tratamiento de la TVC.

**Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos de PubMed/ MEDLINE e incluyendo a estudios publicados en el periodo 2015-2020.

**Desarrollo:** La incidencia anual estimada de la TVC, se ha visto incrementada en los últimos años. Su diagnóstico se realiza mediante estudios clínicos y de neuroimagen, además de exámenes de laboratorio; aun así, el diagnóstico generalmente es tardío por tener una presentación clínica muy variable e inespecífica. El tratamiento se enfoca en abordar las complicaciones potencialmente mortales, seguido de terapia anticoagulante. En algunos casos, están indicados procedimientos trombolíticos quirúrgicos.

**Conclusiones:** El diagnóstico está basado en una combinación de estudios de RM o TC. El estándar de tratamiento actual es a base heparina de bajo peso molecular y warfarina.

**Palabras claves:** Trombosis venosa; trombosis cerebral; resonancia magnética, tomografía computarizada

### Abstract

**Introduction:** Cerebral venous thrombosis (CVT) is an uncommon cause of cerebrovascular disease that mainly affects children and young adults, mostly in fertile-age-women.

**Objectives:** A contemporary review of the epidemiological, anatomical, pathophysiological, diagnostic and treatment characteristics of CVT.

**Materials and methods:** A bibliographic research was performed in the PubMed / MEDLINE database and including studies published in the period 2015-2020.

**Development:** The estimated-annual-incidence has been increasing in last years. Its diagnosis is established by clinical studies and neuroimaging, and laboratory studies. Although, the diagnosis is generally late due to a highly variable and nonspecific clinical presentation. Treatment target is preventing potential mortal complications, followed by anticoagulant therapy. In some cases, surgical thrombolytic procedures are indicated.

**Conclusions:** The diagnosis is based on a combination of MRI or CT studies. The current gold-standard treatment is low molecular weight heparin and warfarin.

**Keywords:** Venous thrombosis; brain thrombosis; magnetic resonance; computed tomography

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

### Introducción

La trombosis venosa cerebral (TVC) es un trastorno trombotico que produce la oclusión de uno o más senos duros del cerebro, a menudo en combinación con trombosis de venas corticales.<sup>1,2</sup> Su diagnóstico puede ser desafiante debido a la diversidad de los factores de riesgo subyacentes, la presentación clínica variable y los hallazgos de imágenes no específicos.<sup>3</sup> Por lo tanto, se requiere un amplio

conocimiento en sus bases teóricas, ya que su diagnóstico oportuno puede conducir a un tratamiento más efectivo, mientras que un reconocimiento tardío a menudo se asocia con una alta morbilidad y mortalidad.<sup>3</sup> En esta revisión, proporcionaremos una visión general, integral y contemporánea de las características concernientes a la epidemiología, anatomía, fisiopatología, diagnóstico y al tratamiento de la TVC.

<sup>1</sup>Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo - La Libertad, Perú.

<sup>2</sup>Neurólogo del Hospital Belén de Trujillo. Trujillo - La Libertad, Perú.

Correspondencia:

Michael Vaca Villanueva  
Jr. Guzmán Barrón 199,  
Trujillo - La Libertad, Perú.

## **Materiales y método**

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos de PubMed/MEDLINE utilizando los términos "trombosis venosa," "trombosis cerebral" en español y en inglés, introducidos como términos MeSH. Se incluyeron estudios publicados en el periodo enero del 2015 hasta agosto del 2020, sin restricción de idioma y que informaron datos relevantes sobre, las características epidemiológicas, anatómicas, fisiológicas, de historia clínica, de diagnóstico y del tratamiento de pacientes con TVC. Se excluyeron estudios que trataron de trombosis arterial y trombosis venosa en otras partes del cuerpo, así como también a los que no se pudo acceder al texto completo.

## **Desarrollo**

### Epidemiología

La TVC es un trastorno poco frecuente, con una incidencia anual estimada de 3 a 4 casos/ millón de habitantes;<sup>4</sup> aunque un estudio retrospectivo realizado en Australia en 2016 encontró una incidencia anual de 15.7 casos/ millón de habitantes.<sup>5</sup> Este aumento de la incidencia puede explicarse por la creciente mejora de técnicas de imagen, ampliamente disponibles en la actualidad.<sup>6</sup>

Esta enfermedad afecta a la población pediátrica y adulta con mayor incidencia entre las mujeres en edad fértil.<sup>6</sup> Es 3 veces más frecuentemente en mujeres que en hombres, probablemente debido a factores de riesgo específicos de género, por ejemplo, el uso de anticonceptivos orales y, con menos frecuencia, embarazo, puerperio y terapia de reemplazo hormonal.<sup>4</sup>

### Anatomía

Las venas cerebrales, no presentan válvulas en su recorrido, no acompañan a las divisiones del territorio arterial y carecen de las capas típicas de las paredes de los vasos;<sup>6,7</sup> lo que permite la dilatación y el movimiento del flujo sanguíneo en cualquier dirección en caso de que se obstruyan.<sup>8</sup> El drenaje venoso cerebral puede ser dividido en:

*Senos venosos duros:* Ubicados entre las capas meníngeas y periósticas de la duramadre. Reciben el drenaje venoso de los hemisferios cerebrales, venas corticales superficiales, diploicas, meníngeas y venas emisarias. Se dividen en dos grupos:<sup>6</sup>

- Grupo Posterossuperior: seno sagital superior, seno sagital inferior, seno recto, prensa de Herófilo (confluencia de los senos), senos transversos y sigmoideos (senos laterales) y los bulbos yugulares.
- Grupo anteroinferior: seno petroso superior e inferior, seno cavernoso, plexo venoso del clivus y el seno esfenoparietal.

*Venas corticales superficiales:* Drenan la sangre venosa de la corteza cerebral y una porción de la sustancia blanca subyacente. Tienden a drenar en el seno sagital superior o en el seno transversos, dependiendo de su

proximidad. Comprenden la vena anastomótica superior (de Trolard) y la vena anastomótica inferior (de Labbé).<sup>6</sup>

*Venas cerebrales profundas:* Drenan la sangre venosa proveniente de la sustancia blanca profunda y los ganglios basales, de manera centripeta. Comprenden las venas cerebrales internas, Vena cerebral magna (de Galeno) y venas basales de Rosenthal.<sup>6</sup>

### Etiología y factores de riesgo

La patogénesis de la TVC es compleja y multifactorial.<sup>6</sup> Se han descrito más de 100 factores causales de TVC,<sup>6</sup> de los cuales al menos uno está presente en el 85% de pacientes, y alrededor del 50% tiene dos o más factores de riesgo (FR);<sup>4,9</sup> aun así, en aproximadamente el 12.5% de los casos se considera idiopática.<sup>6</sup>

Una forma de clasificar los factores de riesgo es dividirlos en temporales y permanentes. Los FR temporales contemplan los factores género-específicos (más común en mujeres); tratamiento quimioterápico y otras condiciones transitorias que afectan a la región de la cabeza y cuello (infecciones locales, traumatismo de cabeza, entre otras).<sup>6</sup> Los FR permanentes contemplan a los estados protrombóticos hereditarios, malignidades, y desórdenes mieloproliferativos.<sup>6</sup>

En general, la TVC es común en cualquier afección que conduzca a un estado protrombótico, incluido el embarazo, el estado posparto o aquellos con anticonceptivos orales.<sup>4</sup> En relación con el embarazo, la TVC es más prevalente en el tercer trimestre y en el puerperio; facilitada por la hipercoagulabilidad del periparto o secundario a hipovolemia.<sup>6</sup>

### Fisiopatología

El desarrollo de trombosis venosa se asocia con una etiología sistémica o local que provoca un desequilibrio de los procesos protrombóticos y trombolíticos, esto conduce a la iniciación y propagación de trombos en los senos duros o venas cerebrales.<sup>2,7</sup>

Es útil distinguir dos mecanismos fisiopatológicos separados: la trombosis de los senos cerebrales principales y la trombosis de las venas corticales.<sup>1</sup> La oclusión del primero bloquea el transporte del líquido cefalorraquídeo, lo que disminuye su absorción y posteriormente conlleva a hipertensión intracraneal (HIC).<sup>10</sup> En el segundo mecanismo, la oclusión de venas corticales obliga a la sangre venosa a retornar a pequeños vasos y capilares,<sup>7</sup> produciéndose un aumento de la presión venosa y capilar.<sup>11</sup> Estas altas presiones en combinación con el flujo de retorno provocan una ruptura de la barrera hematoencefálica y una disminución de la perfusión cerebral, lo que conduce a isquemia cerebral focal, edema citotóxico o hemorragia intracerebral.<sup>2</sup>

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la TVC son muy variables y a menudo inespecíficas, lo que ocasiona un diagnóstico comúnmente tardío.<sup>3</sup> Pueden instaurarse de manera aguda

(<2 días), subaguda (2 días a 1 mes) y crónica (>1 mes), observándose en 30, 50 y 20% de los casos, respectivamente.<sup>12</sup> Puede variar según la extensión y ubicación del trombo, parénquima cerebral afectado y circunstancias clínicas concurrentes.<sup>3,13</sup> Sin embargo, la presentación clínica en muchos pacientes con TVC puede no correlacionarse con la ubicación ni con la extensión del trombo.<sup>8</sup> También varía según la edad, así en pacientes de edad avanzada la encefalopatía es más frecuente, mientras que la cefalea es menos frecuente.<sup>6</sup>

Los signos y síntomas, se puede agrupar en cuatro síndromes distintos, a menudo inespecíficos: HIC aislada (el más común), deficiencias neurológicas focales, encefalopatía difusa (el más grave) y síndrome del seno cavernoso (tabla 1).<sup>8,14-16</sup>

- Cefalea (70–90%), suele ser el síntoma primario y más común.<sup>13</sup> Es más frecuente en mujeres y en pacientes jóvenes.<sup>7</sup> En general no existe asociación entre el sitio de trombosis o las lesiones parenquimatosas asociadas con su ubicación.<sup>7</sup> Además, tiene una presentación muy variable sin un patrón obvio;<sup>11</sup> pudiendo ser generalizada o difusa, y no aliviarse con el sueño.<sup>4</sup> Se le puede clasificar según su gravedad:<sup>13</sup> trueno, de inicio súbito e intensidad máxima al inicio;<sup>4</sup> puede durar más de una hora<sup>13</sup> y similar a una hemorragia subaracnoidea;<sup>10</sup> aguda, que dura <24 horas;<sup>13</sup> progresivo, presente por más de 24 horas,<sup>13</sup> relacionado a HIC, intenso y generalizado, empeoramiento persistente con esfuerzo, maniobras de Valsalva y cuando el paciente está acostado;<sup>7</sup> y similar a la migraña, que es de localización recurrente y unilateral.<sup>13</sup> Las presentaciones sin cefalea son escasas y ocurre con mayor frecuencia en pacientes mayores, hombres, con cáncer y en algunas afecciones asociadas, como la trombosis venosa cortical aislada.<sup>1,10</sup>
- Convulsiones (30-40%), comúnmente tónico-clónicas generalizadas o focales,<sup>13</sup> que pueden evolucionar a un estado epiléptico.<sup>7</sup> Son más frecuente en pacientes que presentan deficiencias motoras, lesiones supratentoriales, en particular si son hemorrágicas<sup>6</sup> y en trombosis del seno sagital superior o venas corticales.<sup>14</sup> Además, tienen incidencia más alta en comparación con la presentación de un accidente cerebrovascular arterial<sup>6</sup>
- Papiledema (30–60%), causado por HIC,<sup>13</sup> puede llevar a diplopía y ceguera.<sup>15</sup> Además, es raro en pacientes sin cefalea.<sup>14</sup>
- Deficiencias neurológicas focales (30–50%), la presencia de estas puede ayudar en la localización del trombo.<sup>14</sup> Lo más común es una disminución de la potencia (monoparesia o hemiparesia)<sup>12</sup> y la afasia.<sup>14</sup>
- Trastornos de conciencia: principalmente coma, como resultado de infartos venosos grandes o edema bilateral de los ganglios basales y el tálamo;<sup>1</sup> esto último también puede producir delirio o amnesia.<sup>14</sup>

**Tabla 1.** Principales manifestaciones clínicas, en relación con el sitio de la trombosis.

SITIO DE LA TROMBOSIS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Senos venosos duros:	SHIA (Cefalea, papiledema, alteraciones visuales, vómitos y tinnitus).
- Seno sagital superior	Hemiparesia, convulsiones, cefalea asociada a otros síntomas, semiología relacionada a parálisis de sexto par craneal.
- Seno cavernoso	Edema periorbitario, dolor orbitario, quemosis, proptosis y parálisis de los movimientos oculares.
- Seno transversal	Afasia (STI), Cefalea aislada crónica y generalizada, otitis o sinusitis subyacente.
- Seno sigmoideo	Cefalea aislada, dolor occipital y de cuello.
- Seno recto	Encefalopatía difusa (cognición deteriorada y estupor o coma, con o sin signos o síntomas focales acompañantes).
Venas profundas:	Trastornos de conciencia (estupor o coma), estado mental alterado, paraparesia, síntomas conductuales (confusión, amnesia, bradifrenia y mutismo), encefalopatía difusa.
Venas superficiales:	Síndromes focales (Convulsiones, deficiencias motoras y sensoriales, paresia, afasia, defectos del campo visual, incluida la ceguera cortical, parálisis de los nervios craneales o trastornos hemisensoriales).

SHIA: Síndrome de hipertensión intracraneal aislada, STI: Seno transversal izquierdo.  
Fuente: Elaboración propia a partir de la búsqueda bibliográfica para este estudio.

- Otros síntomas, descritos durante el inicio de la TVC incluyen dolor occipital y de cuello, que generalmente se asocian con afectación del seno sigmoideo.<sup>3</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico de TVC debe realizarse en base a estudios clínicos y estudios de imagen, además de exámenes de laboratorio.<sup>14</sup>

Los exámenes de laboratorio de rutina que incluyen recuento sanguíneo completo, química, análisis de panel de coagulación y análisis de orina, no son específicos para establecer el diagnóstico de TVC, aun así, puede contribuir a identificar trastornos asociados<sup>8,9,11</sup> como anemia, enfermedad hepática, enfermedad renal y afecciones inflamatorias o infecciosas.<sup>11</sup>

Las pruebas genéticas se recomiendan en pacientes sin FR, recurrencia de TVC u otras trombosis, y aquellos con antecedentes familiares de trombosis.<sup>8</sup>

La punción lumbar puede utilizarse para evaluar otras causas de cefalea, como meningitis o hemorragia subaracnoidea; pero los hallazgos a menudo son inespecíficos, como aumento de proteínas, aumento de eritrocitos y linfocitosis que pueden imitar otros procesos patológicos.<sup>9,11</sup>

El dímero D puede estar elevado en pacientes con TVC<sup>9</sup> y correlacionarse con una mayor extensión del trombo y la aparición aguda de síntomas;<sup>17</sup> sin embargo, una prueba de dímero D no puede descartar la condición, especialmente en pacientes con FR.<sup>9</sup>

La neuroimagen es imprescindible en el diagnóstico y localización de la TVC, y debe realizarse en todos los pacientes sospechosos de TVC.<sup>8</sup> Sus hallazgos son diversos y dependen de la modalidad de imagen elegida.<sup>3</sup> La tomogra-



fía computarizada (TC), la venografía por TC, la resonancia magnética (RM), la venografía por RM y la angiografía por sustracción digital, son las modalidades de neuroimagen disponibles actualmente para el diagnóstico de TVC.<sup>14</sup>

**Tomografía computarizada (TC):** A menudo es la primera técnica de imagen utilizada.<sup>18,19</sup> Las anomalías observadas se clasifican en signos directos e indirectos,<sup>19</sup> dependiendo de la capacidad de demostrar el trombo o ilustrar los hallazgos asociados:<sup>3</sup>

- Sin contraste: puede ser normal en el 25% - 30% de los casos.<sup>14</sup>

Signos directos: Se observa una hiperdensidad espontánea, que se denomina "signo de cordón" cuando se encuentra dentro de una vena cortical y "triángulo denso" cuando está a nivel del seno sagital superior (figura 1A).<sup>19</sup> Indican que el trombo es agudo, pero pueden persistir hasta por 2 semanas, después de lo cual se vuelven isodensos al parénquima cerebral.<sup>6</sup>

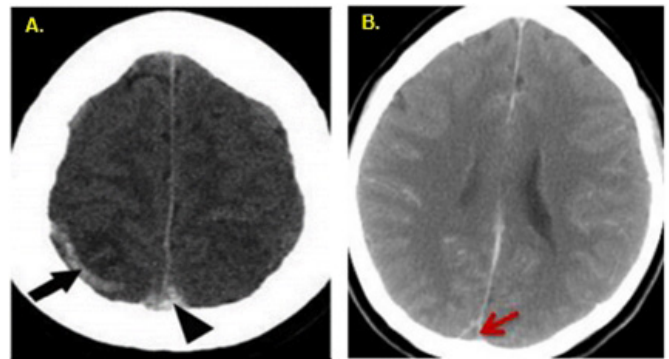
Signos indirectos: Son más comunes e incluyen, ventrículos pequeños, estructuras venosas dilatadas y anomalías parenquimatosas con o sin hemorragia (en el 80% de los casos.<sup>9</sup> La isquemia venosa que a menudo causa infarto reversible,<sup>6</sup> puede ser bilateral, sin o con un componente hemorrágico y es el signo indirecto más específico de TVC.<sup>19</sup> El edema cerebral se describe en 20 a 50% de los casos, puede ser difuso o localizado, aislado o asociado con otras lesiones.<sup>19</sup>

- Con contraste: Requiere la administración intravenosa un material que contiene yodo:<sup>20</sup>

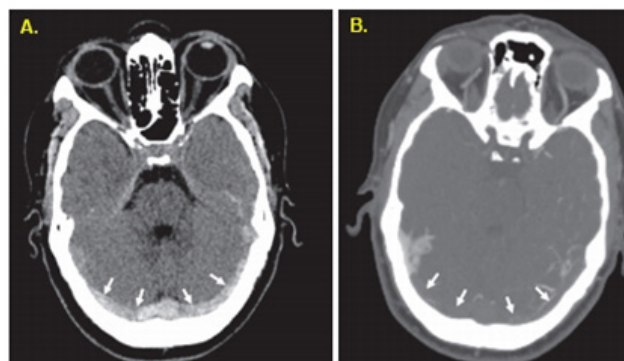
Signos directos: se puede hallar el "signo delta vacío" (figura 1B), un defecto de llenado intraluminal rodeado de senos venosos duros contrastantes, que indica la presencia de un trombo.<sup>20</sup> Se observa cuando el trombo se encuentra en los senos sagitales y transversales superiores, porque en las imágenes posteriores al contraste solo se observa una mejora de la duramadre y no del trombo.<sup>21</sup> Aparece desde el quinto día y desaparece después de 2 meses.<sup>19</sup> Además, es el signo directo más frecuente, presente en el 25% a 75% de los casos.<sup>21</sup> Signos indirectos: Presentes en el 20% de los casos.<sup>19</sup> Principalmente hay una mejora de contraste de morfología y extensión variables, como el realce de contraste de la hoz y del tentorio cerebral.<sup>19</sup>

**Venografía por TC (VTC):** Es una TC helicoidal, desarrollada mediante la administración de contraste con optimización de tiempo,<sup>6,22</sup> que muestra el defecto de llenado, un mayor reforzamiento de la pared venosa y el drenaje venoso colateral aumentado (figura 2).<sup>14</sup>

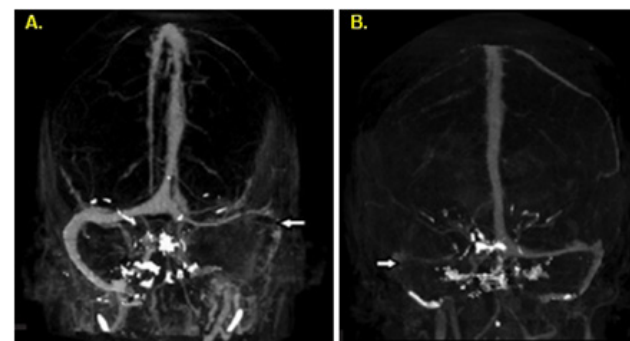
Es útil en estadios subagudos o crónicos de la enfermedad debido a las densidades variables dentro del vaso trombosado.<sup>20</sup>



**Figura 1. A.** TC cerebral, corte axial sin inyección de contraste que muestra el signo del cordón (flecha negra) junto con un signo triangular denso (punta de flecha). **B.** TC cerebral después de la inyección de contraste que muestra el signo delta vacío (flecha roja).<sup>19</sup>



**Figura 2.** Cortes axiales de TC de un paciente con trombosis sinusal aguda. **A.** La imagen de TC sin contraste muestra un aspecto hiperdenso de ambos senos transversales (flechas) y **B.** La venografía por TC después de la administración de un agente de contraste yodado muestra un defecto de llenado en ambos senos transversales (flechas).<sup>22</sup>



**Figura 3.** Imágenes de proyección de intensidad máxima de la venografía por tomografía computarizada que muestra. **A.** no visualización del seno transverso izquierdo y sigmoide (flecha blanca). **B.** no visualización del seno transverso izquierdo y sigmoide (flecha blanca).<sup>14</sup>

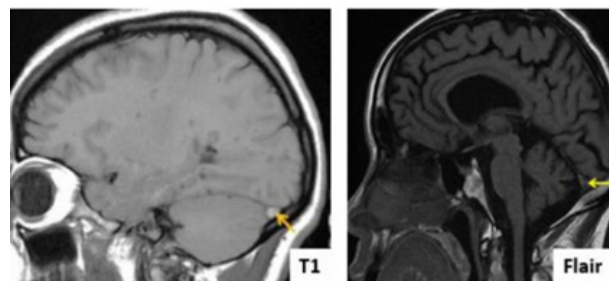
Así mismo, mediante técnicas mejoradas en 2D y 3D se puede proporcionar imágenes anatómicas detalladas de la circulación venosa cerebral superficial y profunda, libres de sobre proyecciones de los huesos y del parénquima cerebral (figura 3).<sup>22</sup> El diagnóstico correcto mediante esta técnica varía según el sitio de la trombosis, siendo aproximadamente el 99% para las trombosis de senos venosos y el 88% para las trombosis de venas corticales.<sup>2,11</sup> Junto con la VRM

son modalidades de imagen neurovascular, y son las más eficientes en el contexto de la TVC.<sup>3</sup> La decisión de seleccionar la opción más adecuada depende de numerosas variables, cuyas ventajas y desventajas se resumen en la tabla 2.

**Resonancia magnética (RM):** técnica muy efectiva para el diagnóstico de TVC, porque visualiza tanto la trombosis, su evolución, cualquier lesión parenquimatosa asociada y a veces, la causa subyacente.<sup>19</sup> Un protocolo de estudio debe incluir imágenes ponderadas por:

- Secuencias de RM convencional (Spin-eco y FLAIR): Con las técnicas nativas de RM, se visualiza directamente un trombo.<sup>22</sup> Los hallazgos varían según la edad de la trombosis y el tipo de secuencia practicada (T1, T2 o FLAIR) (figura 4).<sup>19,20</sup> Así tenemos que hasta los 5 días el trombo se observa en T1 isointenso y en T2/FLAIR hipointenso, debido a la presencia de desoxihemoglobina; de 6–15 días tanto en T1, T2 y FLAIR el trombo es hiperintenso debido a la presencia de metahemoglobina; y pasado los 15 días en T1, T2 y FLAIR es isointenso, aunque en T2 y FLAIR puede mantenerse hiperintenso, debido a que puede haber fibrosis o recanalización.<sup>6</sup> Estas variaciones se deben al efecto paramagnético de los productos de descomposición de la hemoglobina<sup>6</sup> y sus productos secundarios.<sup>3</sup> Dado que la TVC se diagnostica en promedio aproximadamente 7 días después del inicio de los síntomas, en las secuencias T1 y T2 se observan áreas hiperintensas, que corresponden a los hallazgos de RM más comunes.<sup>20</sup> A menudo estas áreas están rodeadas por un anillo negro hipointenso (depósito de hemosiderina).<sup>19</sup>

- Secuencia eco de gradiente (GRE) ponderada T2\* e imagen ponderada de susceptibilidad T2\* eco-planar (SWI): Mejoran el diagnóstico de TVC, especialmente en la fase aguda,<sup>16</sup> porque son muy sensibles a la presencia de sangre.<sup>19</sup> Muestran el trombo hipointenso, claramente visible en las diferentes etapas de la progresión de la enfermedad.<sup>19</sup> Son particularmente útiles en la etapa aguda de la trombosis de senos duros y en el diagnóstico de trombosis venosa cortical,<sup>7</sup> en especial las imágenes SWI, porque combinan GRE con información de fase, dando un diagnóstico más certero.<sup>21</sup> Estudios han demostrado que la secuencia GRE T2\* tiene mayor sensibilidad para el diagnóstico de TVC en comparación con imágenes por RM sin mejorar.<sup>21</sup> Además, se ha demostrado que SWI ayuda a predecir complicaciones cerebrovasculares en la TVC dando información sobre estasis venosa cerebral. A pesar de todo, SWI es poco utilizado, debido al mayor tiempo de adquisición (entre 5 y 10 minutos).<sup>21</sup>
- Imágenes ponderadas por difusión (DWI): Muestra el trombo como hiperintenso, en el 10 al 41% de los casos (figura 5A).<sup>19</sup> Puede utilizarse como



**Figura 4.** RM cerebral, corte sagital que muestra trombosis en el seno lateral izquierdo como un área hiperintensa (T1 y FLAIR) (flecha amarilla).<sup>19</sup>

**Tabla 2.** Venografía por tomografía computarizada y venografía por resonancia magnética en el diagnóstico de trombosis venosa cerebral.

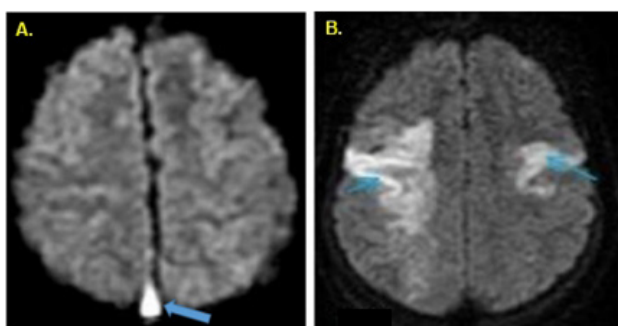
TÉCNICA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
<b>VTC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adquisición más rápida.</li> <li>Menos propenso a los artefactos de movimiento.</li> <li>Más adecuado para pacientes inestables.</li> <li>Más accesible.</li> <li>Mejor representación de los vasos pequeños.</li> <li>Generalmente cuesta menos que la RM.</li> <li>Visualiza surcos óseos.</li> <li>Más sensible para la detección de bajo flujo.</li> <li>No hay contraindicación para pacientes con dispositivos ferromagnéticos.</li> <li>Más fácil de usar en pacientes con claustrofobia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>El coágulo agudo denso puede imitar el seno opacificado, lo que resulta en falso negativo.</li> <li>Mayor incidencia de reacciones adversas a los contrastes yodados; riesgo de nefropatía inducida por contraste.</li> <li>Visualización potencialmente limitada de las estructuras de la base del cráneo en una pantalla 3D.</li> <li>Exposición a radiación ionizante.</li> <li>Limitado para variantes anatómicas que pueden imitar la trombosis sinusal.</li> <li>Detección deficiente de trombosis venosa cortical y profunda.</li> <li>Baja resolución para pequeñas lesiones parenquimatosas.</li> </ul>
<b>VRM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sin riesgo de radiación.</li> <li>Mayor sensibilidad para pequeñas lesiones parenquimatosas.</li> <li>La VRM se puede realizar en pacientes con insuficiencia renal grave si se realiza sin contraste (2D TOF).</li> <li>Baja tasa de reacciones adversas de contraste.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contraindicado en pacientes con dispositivos ferromagnéticos y en la mayoría de los marcapasos.</li> <li>TOF VRM es más propenso a los artefactos de imagen relacionados con el flujo y da como resultado una tasa de falsos positivos más alta, pero el VRM mejorado con contraste puede superar esta limitación.</li> <li>Más propenso a los artefactos de movimiento.</li> </ul>

VTC: venografía por TC, VRM: venografía por RM2, TOF: VRM por tiempo de vuelo, 2D TOF: 2D VRM por tiempo de vuelo.  
Fuente: Elaboración propia a partir de la búsqueda bibliográfica para este estudio.

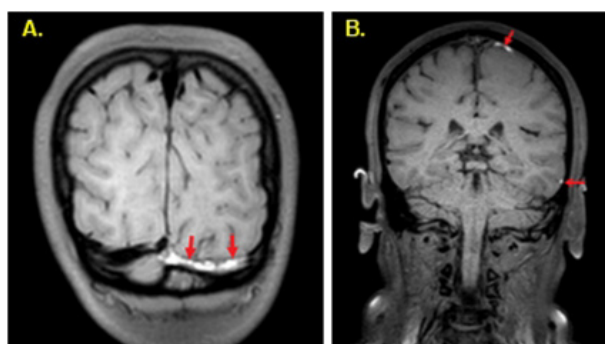
factor de pronóstico, ya que la difusión restringida dentro de las venas o senos trombosadas puede predecir una recanalización deficiente.<sup>3,6</sup> También permite la detección sensible del edema (figura 5B), y su diferenciación como edema citotóxico por la disminución de los valores de coeficiente de difusión aparente (CDA) o como edema vasogénico con un aumento de los valores de CDA.<sup>3</sup>

- Secuencias de sangre negra ponderadas en 3D T1: Técnica que no requiere contraste, y que ha mostrado resultados prometedores en el diagnóstico de TVC.<sup>6,16</sup> Representa al trombo como hiperintenso con excelente contraste en relación con los tejidos circundantes (figura 6), debido a que suprime la señal de sangre,<sup>7</sup> mejorando la visualización del trombo agudo contra la sangre negra normal.<sup>6</sup> Además, permite medir el volumen total de los trombos.<sup>7</sup>

- Venografía por resonancia magnética (VRM): Es útil no solo para la observación del trombo sino también para la evaluación de la recanalización después de la terapia.<sup>9</sup> Puede ser con o sin la utilización de contraste.<sup>6</sup> Siendo mejores para el diagnóstico de TVC, las secuencia con inyección de contraste, debido a que las secuencia sin inyección pueden estar sujetas a artefactos de flujo.<sup>9,11,16,19</sup> Las técnicas actualmente disponibles que no utilizan contraste son (2D -más utilizada-, 3D VRM por tiempo de vuelo y 3D venografía por contraste de fase); y las que utilizan contraste (La VRM 3D con contraste estático y VRM 4D con resolución temporal).<sup>3,6,9</sup> Sus ventajas y desventajas están resumidas en la tabla 3. Además, la VRM con contraste utiliza un agente a base de gadolinio,<sup>22</sup> que tiene un efecto paramag-



**Figura 5. A.** Secuencia de difusión de RM cerebral que muestra una hiperseñal en el seno sagital superior, favoreciendo una trombosis (flecha azul). **B.** Imagen por DWI, muestra una restricción de difusión (edema citotóxico) (flecha).<sup>19</sup>



**Figura 6.** Imágenes coronales 3DT1 TSE SPAIR: **A.** con una alta intensidad de señal del seno transversal izquierdo (flechas) en un paciente con trombosis sinusal subaguda (6-15 días) y **B.** con alta intensidad de señal en dos venas corticales (flechas) en otro paciente indicativo de trombosis venosa cortical subaguda (6 a 15 días de edad).<sup>22</sup>

**Tabla 3.** Venografía por resonancia magnética con contraste y sin contraste, en el diagnóstico de trombosis venosa cerebral.

TÉCNICA	TÉCNICA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
VRM sin contraste (sin CE):	2D o 3D TOF	Sin administración de contraste. Tiempos de adquisición relativamente cortos (5-8 min). Técnica ampliamente disponible.	Falsos positivos: pérdida de señal debido a la saturación en el plano. Falsos negativos: señal alta del tejido de fondo con valores cortos de T1 que pueden imitar el flujo sanguíneo. Sensible a los artefactos de movimiento y al flujo turbulento. Los trombos hiperintensos pueden imitar el seno permeable.
	VCF (2D o 3D)	Gran supresión de tejidos de fondo (estacionarios). No se ve afectado por los productos de degradación de la sangre. Puede detectar flujo en 3 planos ortogonales. Capacidad para cuantificar el flujo y determinar la dirección del flujo. Puede diferenciar entre flujo lento y el trombo.	Tiempos de adquisición relativamente largos (> 15 min). Necesidad de predecir la variable de codificación de velocidad óptima. Fácilmente afectado por la velocidad del flujo sanguíneo y la turbulencia. Operador dependiente. Solo apto para senos sagitales y transversales.
VRM con contraste mejorado (CE):	3D CE VRM (estático)	Gran supresión de la señal de fondo. Sin efectos de saturación en el plano que a menudo son problemáticos con la técnica TOF. Tiempo de adquisición relativamente rápido. Capaz de evaluar la recanalización (parcial). Alta resolución con efecto de volumen parcial disminuido. Bueno para evaluar tanto los senos venosos como las venas corticales. No se ve afectado por el artefacto de flujo. Puede diferenciar la vena hipoplásica de la trombosis.	Necesidad de un agente de contraste. Falsos negativos: el coágulo puede mejorar, simulando un seno abierto. Los trombos hiperintensos pueden ser difíciles de detectar. El trombo crónico puede parecerse al realce sinusal normal.
	VRM 4D CE (dinámico)	Las mismas ventajas que 3D CE VRM. No es necesario un sofisticado sistema de disparo para inyección de contraste en comparación con 3D CE VRM. Máxima sensibilidad y especificidad en la evaluación de los senos venosos. Identificación de trombos crónicos.	Las mismas desventajas que 3D CE VRM. Puede pasar por alto la trombosis de vena cortical.

VRM: venografía por resonancia magnética, 2D o 3D TOF: 2D o 3D VRM por tiempo de vuelo, VCF: 3D venografía por contraste de fase, CE: con contraste mejorado. Fuente: Elaboración propia a partir de la búsqueda bibliográfica para este estudio.

nético que acorta el tiempo de relajación T1, lo que da un contraste intravascular positivo;<sup>6</sup> así mismo permite una visualización luminal directa como un defecto de llenado del trombo, similar a la VTC,<sup>22</sup> con una sensibilidad y especificidad comparables.<sup>9</sup>

**Angiografía por sustracción digital (ASD):** Esta técnica era el estándar de oro para el diagnóstico de TVC, ya que su resolución espacial y temporal es mejor que la TC o la RM.<sup>15</sup> Sin embargo, al ser un examen invasivo,<sup>15</sup> hoy en día se realiza solo en situaciones particulares, como cuando se planifican procedimientos endovasculares o para aclarar hallazgos equívocos de TC o RM.<sup>6</sup>

### Tratamiento

Se enfoca en abordar primero las complicaciones potencialmente mortales, incluyendo compromiso respiratorio, convulsiones o hipertensión intracraneal.<sup>4,9</sup> Seguimiento de terapia anticoagulante, atención de apoyo y tratamiento de causas y complicaciones subyacentes.<sup>9</sup>

**Anticoagulación:** La selección del anticoagulante aún no está definida, pero se recomienda iniciar con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF) lo antes posible, seguida de anticoagulación oral con un antagonista de la vitamina K (warfarina).<sup>2,4,9</sup> Sin embargo, estudios experimentales controlados aleatorizados demostraron que el tratamiento con HBPM redujo significativamente la mortalidad, en comparación con HNF.<sup>14</sup> La warfarina se administra una vez que esté estable el paciente, con el objetivo de alcanzar un INR de 2-3.<sup>9,19</sup>

Alternativamente a esta primera línea, han surgido los anticoagulantes orales directos (AOD) como apixaban, rivaroxaban y dabigatrán que ofrecen ventajas sobre los antagonistas de la vitamina K; como el rápido inicio de acción, menor interacción con otros medicamentos y farmacocinética predecible.<sup>14</sup> Por lo tanto, su uso puede ser considerado como una opción terapéutica potencial en casos en que la warfarina está contraindicada.<sup>14</sup> Un estudio reciente realizado por Covut et al. encontró que ninguno de los nueve pacientes con TVC tratados con apixaban y rivaroxaban desarrollaron algún sangrado serio o evento tromboembólico en los siguientes 12 meses.<sup>23</sup>

La American Heart Association/American Stroke Association y la European Federation of Neurological Societies recomiendan que la anticoagulación sistémica debe iniciarse aún en pacientes que presentan hemorragia parenquimal.<sup>14</sup> Su duración es de 3 a 6 meses si la TVC es provocada y de 6 a 12 meses si no es provocada.<sup>4,9</sup> Se debe considerar la anticoagulación indefinida en pacientes con TVC recurrente.<sup>4</sup>

**Trombólisis:** Se puede lograr usando trombólisis química (uroquinasa o rt-PA), trombectomía mecánica o una combinación de ambos.<sup>1</sup> Esta técnica, sola o en combinación con una trombectomía tiene altas tasas de recanalización, pero en general se asocia con mayores com-

plicaciones hemorrágicas sin que se pueda demostrar un resultado clínico mejorado,<sup>24</sup> por lo que puede estar indicada en el contexto de un trombo grande y extenso o si falla la anticoagulación.<sup>9</sup>

**Intervención quirúrgica:** La trombectomía quirúrgica se reserva para casos de deterioro neurológico severo a pesar de la terapia médica máxima.<sup>4,9</sup> En casos de infartos venosos grandes y hemorragias que causan un efecto masivo con riesgo de hernia, se cree que la cirugía descompresiva mejora los resultados clínicos,<sup>4,21</sup> aunque esto es evidencia de nivel C.<sup>4</sup>

Se recomienda futuras revisiones, ya que varias de las técnicas de diagnóstico descritas son nuevas y no están descritas a profundidad; además de que se espera que en el futuro se obtenga mayor evidencia para la utilización de los nuevos anticoagulantes orales o la introducción de nuevos fármacos que provean una mayor eficacia en el tratamiento de la TVC.

### Conclusión

La TVC es una enfermedad neurológica rara, pero que se le está dando mayor importancia, por lo que en los últimos años se ha tenido un avance importante en su diagnóstico. Este se debe realizar en base a la clínica y a estudios de imagen, basados en una combinación de estudios de RM o TC. En donde la VRM y la VTC son las mejores modalidades de neuroimagen que se dispone. El estándar de tratamiento actual es a base HBPM y warfarina, debido a que no existe suficiente evidencia para el uso de AOD.

### Referencias

1. Zuurbier SM, Coutinho JM. Cerebral Venous Thrombosis. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 906:183-93. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2016\\_115](https://doi.org/10.1007/5584_2016_115)
2. Mehta A, Danesh J, Kuruvilla D. Cerebral Venous Thrombosis Headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2019; 23(7):47. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0786-9>
3. Dmytriw AA, Song JSA, Yu E, Poon CS. Cerebral venous thrombosis: state of the art diagnosis and management. *Neuroradiology.* 2018; 60(7):669-85. <https://doi.org/10.1007/s00234-018-2032-2>
4. Tadi P, Behgam B, Baruffi S. Cerebral Venous Thrombosis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459315/>.
5. Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, Kleinig T. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Incidence Is Higher Than Previously Thought: A Retrospective Population-Based Study. *Stroke.* 2016; 47(9):2180-2. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013617>
6. Ghoneim A, Straiton J, Pollard C, Macdonald K, Jampana R. Imaging of cerebral venous thrombosis. *Clin Radiol.* 2020; 75(4):254-64. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.12.009>

7. Ferro JM, Canhão P, Aguiar de Sousa D. Cerebral venous thrombosis. *Presse Med.* 2016; 45(12 Pt 2):e429-50. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.10.007>
8. Koennecke H-C. Cerebral venous thrombosis in adults. *Vasa.* 2019; 48(6):473-82. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000788>
9. Long B, Koyfman A, Runyon MS. Cerebral Venous Thrombosis: A Challenging Neurologic Diagnosis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017; 35(4):869-78. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2017.07.004>
10. Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2015; 13(S1):S238-44. <https://doi.org/10.1111/jth.12945>
11. Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol.* 2017; 13(9):555-65. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.104>
12. Kristoffersen ES, Harper CE, Vetvik KG, Faiz KW. Cerebral venous thrombosis - epidemiology, diagnosis and treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2018; 138(12). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.17.1047>
13. Patel SI, Obeid H, Matti L, Ramakrishna H, Shamoun FE. Cerebral Venous Thrombosis: Current and Newer Anticoagulant Treatment Options. *Neurologist.* 2015; 20(5):80-8. <https://doi.org/10.1097/NRL.0000000000000049>
14. Al-Sulaiman A. Clinical Aspects, Diagnosis and Management of Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis: A Literature Review. *Saudi J Med Med Sci.* 2019; 7(3):137-45. [https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms\\_22\\_19](https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_22_19)
15. Riva N, Ageno W. Approach to thrombosis at unusual sites: Splanchnic and cerebral vein thrombosis. *Vasc Med.* 2017; 22(6):529-40. <https://doi.org/10.1177/1358863X17734057>
16. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019; 19(10):74. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0988-x>
17. Domitrz I, Sadowski A, Domitrz W, Kochanowski J. Cerebral venous and sinus thrombosis diagnosis: preliminary study of clinical picture and D-dimer concentration correlation. *Neurol Neurochir Pol.* 2020; 54(1):66-72. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0006>
18. Behrouzi R, Punter M. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. *Clinical Medicine.* 2018; 18(1):75-9. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-1-75>
19. Alami B, Boujraf S, Quenum L, Oudrhiri A, Alaoui Lamrani MY, Haloua M, et al. [Cerebral venous thrombosis: Clinical and radiological features, about 62 cases]. *J Med Vasc.* 2019; 44(6):387-99. <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2019.09.011>
20. Agrawal K, Burger K, Rothrock JF. Cerebral Sinus Thrombosis. *Headache.* 2016; 56(8):1380-9. <https://doi.org/10.1111/head.12873>
21. Diacinti D, Cartocci G, Colonnese C. Cerebral venous thrombosis: A case series and a neuroimaging review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2018; 58:142-7. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.09.007>
22. Van Dam L, Van Walderveen M, Kroft L, Kruyt N, Werner M, Van Osch M, et al. Current imaging modalities for diagnosing cerebral vein thrombosis - A critical review. *Thrombosis Research.* 2020; 189:132-139. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.03.011>
23. Covut F, Kewan T, Perez O, Flores M, Haddad A, Daw H. Apixaban and rivaroxaban in patients with cerebral venous thrombosis. *Thromb Res.* 2019; 173:77-8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.11.018>
24. Weimar C, Holzhauer S, Knoflach M, Koennecke H-C, Masuhr F, Mono M-L, et al. [Cerebral venous and sinus thrombosis: S2k guidelines]. *Nervenarzt.* 2019; 90(4):379-87. <https://doi.org/10.1007/s00115-018-0654-6>

# Aterosclerosis Carotidea: Una Causa Frecuente Pero Prevenible de Ictus Isquémico

## *Carotid Atherosclerosis: A Common But Preventable Cause Of Ischemic Stroke*

Victor J. Del Brutto,<sup>1</sup> Faddi Saleh-Velez<sup>2</sup>

### Resumen

La aterosclerosis carotidea (AC) es responsable del 10-20% de todos los ictus isquémicos y se caracteriza por ser una causa prevenible de ictus mediante el control de factores de riesgo, manejo médico intensivo, y, en casos de AC severa, mediante la revascularización carotidea. Estudios originales en la década de 1990 mostraron un beneficio significativo de la revascularización por endarterectomía en pacientes con AC sintomática y estenosis severa (>70%), mientras que el beneficio en pacientes con estenosis moderada (50-69%) y en aquellos con AC asintomática fue más modesto. La identificación de factores de riesgo no tradicionales que puedan ayudar a la detección temprana y prevención primaria de AC, la eficacia de la terapia médica intensiva para disminuir el riesgo de ictus en pacientes con AC asintomática, y el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas de revascularización con menor riesgo de complicaciones perioperatorias, son áreas de investigación activa en el manejo de pacientes de AC. El objetivo de nuestro artículo es resumir los conocimientos actuales de la AC y brindar un enfoque práctico para el diagnóstico y tratamiento de AC.

**Palabras clave:** aterosclerosis carotidea, estenosis carotidea, ictus isquémico, endarterectomía

### Abstract

Carotid atherosclerosis is responsible for 10-20% of all ischemic strokes and is characterized by a high risk of stroke recurrence, as well as by its preventable nature through the control of vascular risk factors, intensive medical management, and surgical revascularization in cases of severe stenosis. Pivotal studies in the 90's showed significant benefit of carotid endarterectomy in patients with severe symptomatic carotid stenosis (>70%), whereas the benefit in patients with moderate stenosis (50-69%) and those with asymptomatic disease was modest. Active areas of research in the field include the identification of novel non-traditional risk factors directed to the early diagnosis and primary prevention of carotid atherosclerosis, the efficacy of intensive medical management to decrease the risk of stroke among patients with asymptomatic disease, and the development of new surgical revascularization techniques with lower complication rates. Through this revision manuscript we aim to summarize the current knowledge on carotid atherosclerosis and expose a practical approach for its diagnosis and treatment.

**Keywords:** carotid atherosclerosis, carotid stenosis, ischemic stroke, endarterectomy

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

### Introducción

Los eventos cerebrovasculares agudos (ictus) conllevan un alto riesgo de consecuencias devastadoras para sus víctimas y tienen un gran impacto en la salud de una sociedad. A nivel mundial, se estima que existen aproximadamente 14 millones de ictus nuevos y 6 millones de muertes relacionadas a ictus cada año, representando así la causa más común de discapacidad crónica en adultos y

la segunda causa de muerte más frecuente después de la enfermedad coronaria.<sup>1</sup> Mas del 70% de ictus y muertes relacionadas a ictus ocurren en países en vías de desarrollo.<sup>2</sup> Mas aún, se pronostica un aumento de la morbimortalidad relacionada a ictus en los países en vías de desarrollo debido al envejecimiento poblacional y a la transición epidemiológica de enfermedades traumáticas e infecciosas a enfermedades crónicas no transmisibles.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurología, University of Miami Miller School of Medicine, FF Miami, FL, USA.

<sup>2</sup>Departamento de Neurología, The University of Chicago, Chicago, IL, USA.

Correspondencia:

Victor J. Del Brutto, MD

Dirección: 1120 NW 14 Street, Ste 1385. Miami, FL, USA, 33136.

Department of Neurology, Stroke Division

University of Miami Miller School of Medicine

Telefono: (305) 243-7574

Fax: (305) 243-4678

E-mail: vjd30@med.miami.edu

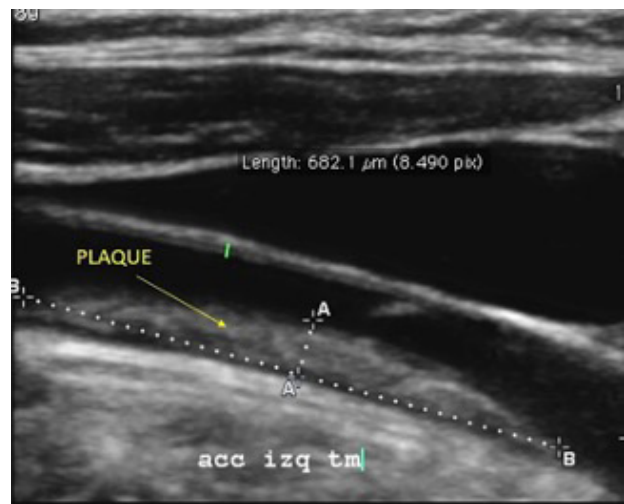
Twitter: @vdelbrutto

El ictus isquémico es el tipo más frecuentes de ictus y puede originarse por patologías heterogéneas.<sup>4</sup> La aterosclerosis carotídea (AC) es responsable del 10 al 20% de todos los ictus isquémicos.<sup>5,6</sup> El principal factor que determina el riesgo de ictus en individuos con AC es el grado de estenosis luminal causado por la placa aterosclerótica. Se considera AC moderada cuando la estenosis es del 50-69% y AC severa cuando es 70%.<sup>7,8</sup> Además, existen biomarcadores detectados por métodos de imagen no invasivos que revelan la presencia de AC subclínica. Estos biomarcadores incluyen el aumento del grosor de la íntima media carotídea (GIMC) y la presencia de placa carotídea no estenosante (Figura 1). Los biomarcadores de AC subclínica no solo han sido relacionados a un aumento del riesgo de ictus, pero también a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares.<sup>9</sup>

La AC es de especial interés para los neurólogos vasculares debido a su alta prevalencia, alto riesgo de ictus recurrente y a la existencia de varias medidas terapéuticas para su manejo y prevención. Estudios pioneros demostraron que la revascularización mediante endarterectomía carotídea (EAC) disminuye significativamente el riesgo de ictus recurrente en pacientes con isquemia cerebral secundaria a AC con estenosis luminal 50%.<sup>10-12</sup> Posteriormente, la revascularización endovascular mediante angioplastia y stent carotídeo (SC) surgió como una alternativa terapéutica.<sup>13</sup> En la actualidad, la revascularización carotídea es el procedimiento invasivo más comúnmente realizado para prevenir ictus.<sup>14</sup> Paralelo a esto, el adelanto en terapias médicas en los últimos años incluyendo el uso de estatinas, el manejo de medicamentos anti-hipertensivos, y el control intensivo de factores de riesgo como el tabaquismo y la inactividad física, han resultado en una disminución en el riesgo de eventos vasculares en individuos con AC.<sup>15,16</sup> En el presente artículo presentamos una revisión sobre la morbilidad de la AC, su fisiopatología, métodos diagnósticos y manejo terapéutico médico y quirúrgico. El objetivo de nuestro artículo es resumir los conocimientos actuales sobre la AC para así identificar donde existen espacios que requieren más investigación.

### Prevalencia y factores de riesgo de la aterosclerosis carotídea

La prevalencia de AC depende de la población estudiada y de los criterios que se utilicen para definir AC. Se estima que la prevalencia de AC subclínica y de AC con estenosis en la población general ha aumentado más del 50% en los últimos 20 años, especialmente en el grupo de edad de 50 a 59 años.<sup>17</sup> Una reciente revisión sistemática de la literatura reportó que, en el grupo de edad de 30 a 79 años, la prevalencia global de aumento de GIMC (1mm) y la presencia de placa carotídea (engrosamiento focal invadiendo el lumen 1.5 mm o 50% de la íntima media adyacente) es del 28% y 21%, respectivamente.<sup>17</sup> Esta revisión sistemática muestra que la prevalencia de biomarcadores



**Figura 1.** Ultrasonido carotídeo mostrando área engrosamiento focal invadiendo el lumen de 1.5 mm consistente con placa carotídea.

de AC aumenta significativamente con la edad y fue mayor en hombres comparado a mujeres en todos los subgrupos de edad. Por ejemplo, en hombres de 75 a 79 años de edad, la prevalencia de aumento de GIMC fue del 75% y la presencia de placa carotídea fue del 63%.<sup>17</sup> Otra revisión sistemática reportó que la prevalencia de AC con estenosis luminal 50% en la población general oscila entre el 2 al 7%.<sup>18</sup> Similar a los biomarcadores de AC subclínica, la prevalencia de AC con estenosis 50% es mayor en hombres comparado a mujeres y en aquellos de edad avanzada, siendo del 7 al 20% en hombres mayores de 70 años.<sup>18</sup>

Además de la edad avanzada y el sexo masculino, otros factores tradicionales de riesgo vascular asociados a AC son hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia (elevación de lipoproteínas de baja densidad y disminución de lipoproteínas de alta densidad), tabaquismo, consumo de alcohol en exceso, síndrome metabólico, hiperuricemia, homocisteína elevada, obesidad (en especial obesidad abdominal), e inactividad física.<sup>17,19-22</sup> Algunos de estos factores tienen una relación dosis-respuesta con la AC, como se demostró el estudio Framingham en el cual hubo una correlación positiva independiente entre la severidad de estenosis carotídea y valores continuos de edad, presión arterial sistólica, colesterol total y cigarrillos diarios.<sup>19</sup> Es importante mencionar que los factores tradicionales de riesgo vascular explican menos del 25% de la variación interindividual de biomarcadores de AC subclínica,<sup>23,24</sup> y menos del 40% de la variación interindividual de la severidad de estenosis carotídea.<sup>20</sup> Esto último sugiere que existen varios factores de riesgos no tradicionales que juegan un papel importante en el desarrollo de AC, entre los cuales se encuentran factores genéticos,<sup>25</sup> deficiencias nutricionales,<sup>26,27</sup> estados pro-inflamatorios,<sup>28</sup> e incluso la geometría anatómica de la arteria carótida.<sup>29</sup>

Finalmente, existen diferencias raciales y étnicas en la prevalencia de AC.<sup>30-33</sup> Dichas diferencias son atribuidas

ya sea a una distribución diferente de factores de riesgo, o alternativamente, a diferentes predisposiciones genéticas para desarrollar AC. Por ejemplo, el estudio poblacional Northern Manhattan Study (NOMAS), el cual incluyó una cohorte multiétnica de individuos viviendo en una zona urbana común en Nueva York, demostró que los Hispánicos tenían valores menores de GIMC y menor presencia de placa comparado a los participantes de raza Negra o Caucásica.<sup>30</sup> Curiosamente, la influencia de la hiperlipidemia fue mucho más marcada en el grupo de Hispánicos, lo que sugiere diferente vulnerabilidad a ciertos factores de riesgo.<sup>30</sup> Un estudio poblacional realizado en una zona rural de la costa ecuatoriana mostró que la prevalencia de AC se encuentra en los límites inferiores de lo reportado en la literatura. Este estudio reportó frecuencias del 14%, 24% y 3.4% para aumento de GIMC, presencia de placa, y estenosis carotídea 50%, respectivamente.<sup>34</sup> Esto último contrasta con una prevalencia mayor de estenosis intracranial reportada en Hispánicos e indígenas americanos.<sup>35,36</sup>

### **Fisiopatología de la aterosclerosis carotídea**

Similar a la formación de aterosclerosis en otros territorios vasculares, la AC se origina por una lesión física o metabólica del endotelio. El daño del endotelio afecta la permeabilidad de la íntima resultando en el depósito de material lipídico y desencadenando una respuesta inflamatoria local. Dicha inflamación atrae varias células inflamatorias entre las que se encuentran macrófagos, los cuales al rodear moléculas lipídicas forman células espumosas. Este proceso comienza en etapas tempranas de la vida y se caracteriza por la formación de estrías grasas arteriales. En situaciones donde la injuria endotelial persiste, la perpetuación de la respuesta inflamatoria resulta en una mayor proliferación celular, disfunción del músculo liso vascular y generación de una capa fibrosa. Esto último se conoce como ateroma o placa aterosclerótica.<sup>37</sup> Las placas ateroscleróticas son lesiones biológicamente activas que promueven la remodelación vascular. Inicialmente la remodelación vascular genera una dilatación arterial compensatoria dirigida a mantener el lumen de la arteria.<sup>38</sup> Sin embargo, el crecimiento progresivo de las placas ateroscleróticas puede resultar en invasión del lumen de la arteria, causar la disrupción del flujo sanguíneo laminar, y subsecuentemente comprometer la perfusión cerebral. Paralelamente, el constante estrés metabólico junto a otros factores no completamente identificados puede causar ulceración y ruptura de la placa aterosclerótica resultando en agregación plaquetaria y tromboembolismo distal.

Las lesiones ateroscleróticas carotídeas se encuentran principalmente a nivel de la bifurcación de la arteria carótida común (ACC) en sus ramas arteria carótida interna (ACI) y arteria carótida externa (ACE). La localización de las placas ateroscleróticas se atribuye a las alteraciones de flujo producidas por la división de corrientes

sanguíneas rápidas.<sup>39,40</sup> Este fenómeno hemodinámico produce áreas de flujo turbulento a nivel de la pared externa del bulbo carotídeo y el segmento proximal de la ACI, lo que a su vez desencadena cambios endoteliales aterogénicos.<sup>41,42</sup> Variantes anatómicas como el ángulo de bifurcación carotídea y el diámetro del bulbo carotídeo pueden influir el comportamiento del flujo sanguíneo y así ser un determinante en el riesgo de AC.<sup>29</sup>

### **Diagnóstico de la aterosclerosis carotídea**

El riesgo de ictus en individuos con AC se encuentra estrechamente relacionado al grado de estenosis del lumen arterial. En pacientes con AC sin historia de isquemia cerebral previa (AC asintomática), el riesgo de ictus relacionado a AC con estenosis <60% es menor al 1% anual. Este riesgo se duplica o triplica en aquellos con estenosis 60%.<sup>42</sup> El riesgo de ictus recurrente en aquellos pacientes con AC que se presentan con un ataque isquémico transitorio (AIT), isquemia de la retina, o infarto hemisférico ipsilateral (AC sintomática) es mucho mayor, pudiendo llegar hasta el 20% en los primeros 90 días después de un evento isquémico índice en aquellos pacientes con AC severa que no reciben revascularización carotídea temprana.<sup>43,44</sup> Similar a la AC asintomática, el riesgo de ictus recurrente en pacientes con AC sintomática aumenta en relación al grado de estenosis. Mas aún, existe una correlación lineal entre el beneficio de la revascularización carotídea y el grado de estenosis luminal.<sup>45</sup> Es por eso que existen dos factores fundamentales en el diagnóstico y estratificación de la AC: 1) Presencia de síntomas isquémicos relacionados (AC sintomática versus AC asintomática), y 2) grado de estenosis luminal.

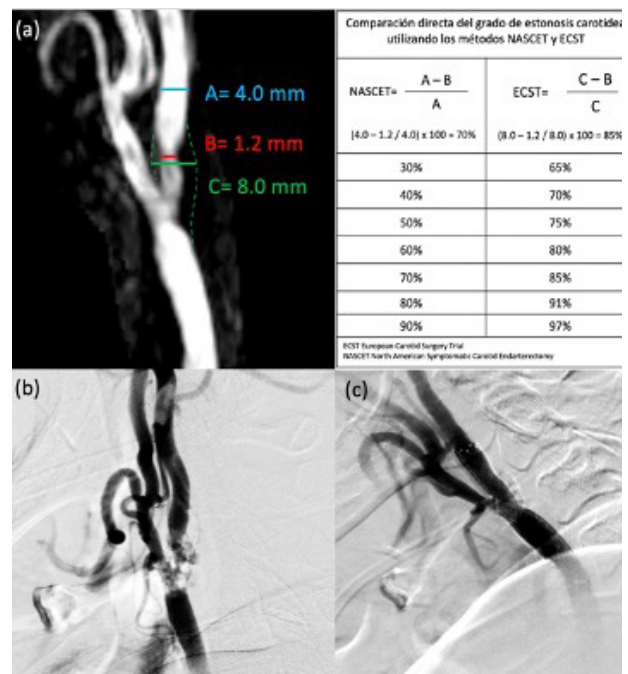
La presencia de AC debe ser investigada como parte de la batería diagnóstica etiológica de un ictus isquémico, así como en la presencia de síntomas hemisféricos transitorios sugestivos de AIT y frente a la pérdida monocular de la visión, ya sea persistente o transitoria (amaurosis fugax).<sup>46</sup> Hallazgos incidentales como infartos embólicos silentes de la circulación anterior en neuroimagen o placas de Hollenhorst en fundoscopia, también deben sugerir la investigación de AC.<sup>47</sup> Por otra parte, la investigación de AC es considerada innecesaria en pacientes con síntomas no focales como síncope o alteraciones transitorias de la conciencia.<sup>48,49</sup> Es importante también mencionar que la presencia de soplos carotídeos en el examen físico se correlaciona pobremente con el grado de estenosis carotídea. Sin embargo, el soplo carotídeo continúa siendo una herramienta práctica para identificar individuos con alto riesgo cardiovascular.<sup>50</sup>

La angiografía por sustracción digital es el “gold standard” para el diagnóstico y estratificación de la AC. No obstante, este método diagnóstico debe ser reservado para situaciones muy particulares debido a las complicaciones relacionadas al procedimiento invasivo. Los métodos diagnósticos no invasivos para detectar AC incluyen el



ultrasonido carotideo (UC), la angiografía por tomografía computada (ATC), y la angiografía por resonancia magnética (ARM), entre los cuales la ARM con contraste es el método no invasivo más preciso para determinar AC severa (70-99%).<sup>51</sup> Es importante recalcar que el uso de contraste con gadolinio en ARM de cuello es necesario para delimitar correctamente el espacio vascular de los tejidos blandos adyacentes.<sup>52</sup> A pesar de la ARM ser más precisa, el UC es el método diagnóstico más utilizado debido a su bajo costo y fácil accesibilidad.<sup>53</sup> Las ventajas y desventajas de cada método diagnóstico se resumen en la tabla 1.

La valoración del grado de estenosis en angiografía con sustracción digital es basada en los criterios utilizados por los estudios originales que demostraron el beneficio de la revascularización carotídea.<sup>10,11</sup> En el estudio North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET), el grado de estenosis se calculó usando como numerador el punto de mayor estenosis y como denominador el segmento distal sano de la ACI.<sup>10</sup> En el estudio European Carotid Surgery Trial (ECST), el denominador utilizado fue el diámetro original del segmento estenosado.<sup>11</sup> A pesar de diferencias significativas entre NASCET y ECST, existe una correlación directa entre estos dos métodos como se muestra en la figura 2.<sup>54</sup> Sin embargo, la mayoría de guías de tratamiento utilizan los criterios de NASCET y generalmente se favorece estos criterios en reportes radiológicos.<sup>53</sup> La ACT y la ARM pueden generar imágenes con reconstrucciones en tercera dimensión y valorar el grado de estenosis mediante criterios similares a los utilizados en la angiografía con sustracción digital.



**Figura 2.** (a) Angiografía por resonancia magnética mostrando enfermedad aterosclerótica extracraneal de la arteria carótida derecha con estenosis del 70% de acuerdo a los criterios NASCET y de 85% de acuerdo a los criterios ECST; (b) Confirmación del grado de estenosis carotídea mediante angiografía por sustracción digital con cateterismo selectivo de la arteria carótida común derecha; (c) Estatus post revascularización carotídea endovascular mediante angioplastia y stent con mínima estenosis residual.

**Tabla 1.** Ventajas y desventajas de los diferentes métodos diagnósticos para la enfermedad carotídea aterosclerótica.

	Sensibilidad/Especificidad	Ventajas	Desventajas
Ultrasonido carotideo	85-92% 77-89%	Método no invasivo No utiliza radiación No utiliza contraste Bajo costo y de fácil acceso	Operador dependiente No evalúa circulación intracraneal Sobrestima el grado de estenosis en presencia de oclusión carotídea contralateral Criterios diagnósticos no definidos
Angiografía por tomografía computada	68-84% 91-97%	Método no invasivo Evalúa la circulación intracraneal Rápida adquisición Bajo costo relativo	Utiliza radiación Utiliza contraste intravenoso Riesgo de injuria renal Sujeto a artefacto por placas calcificadas Subestima el grado de estenosis
Angiografía por resonancia magnética con contraste	88-97% 89-96%	Método no invasivo No utiliza radiación Evalúa la circulación intracraneal Método no invasivo más preciso	Alto costo Utiliza contraste intravenoso (gadolinio) Riesgo de fibrosis sistémica en pacientes con insuficiencia renal severa Tiempo de adquisición largo Sujeto a artefactos de movimiento No disponible si hay contraindicaciones para resonancia magnética
Angiografía por sustracción digital	Gold standard	Posibilidad de intervención terapéutica Evalúa circulación intracraneal	Método invasivo con riesgo de complicaciones neurológicas (~1%) Alta exposición a radiación Utiliza contraste (riesgo de injuria renal) Acceso limitado a centros con alta especialización neurovascular

El UC utiliza la onda de flujo sanguíneo a través del segmento de mayor estenosis luminal para determinar el grado de severidad en AC. Los parámetros obtenidos en UC incluyen la velocidad sistólica pico (VSP) y la velocidad de fin de diástole (VFD) en la ACC y ACI. La VSP en la ACI junto a la caracterización de la placa carotídea es probablemente la forma más práctica de estimar el grado de estenosis carotídea. La Sociedad de Radiólogos en Ultrasonido (Society of Radiologists in Ultrasound [SRU]) recomienda valores de VSP >125 cm/s para determinar estenosis  $\geq 50\%$  y VSP >230 cm/s para estenosis  $\geq 70\%$ .<sup>53</sup> Otras organizaciones han propuesto valores de corte alternativos con diferentes precisiones diagnósticas [55-57] Otros parámetros de UC que son útiles para el diagnóstico de AC cuando los valores de VSP no son confiables incluyen el índice entre VSP de la ACI y ACC, y el índice entre VSP de la ACI y la VFD de la CCA (índice de St. Mary).<sup>53,58,59</sup>

Existen varias condiciones que pueden alterar la onda de flujo sanguíneo en UC y que deben ser consideradas a la hora de interpretar los hallazgos de UC. Entre ellas se encuentran las lesiones oclusivas en tándem, estenosis u oclusión carotídea contralateral, y variaciones en el gasto cardíaco del paciente. Además, variables dependientes del operador, el equipo utilizado, y la técnica aplicada pueden influir los resultados obtenidos en UC.<sup>60</sup> Para evitar la alta variabilidad en la valoración de estenosis carotídea por UC, varias organizaciones internacionales incluyendo Intersocietal Accreditation Commission (IAC), American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM), Society for Vascular Ultrasound (SVU), y American College of Radiology (ACR) han publicado protocolos actualizados para el reporte de UC en EAC y recomiendan la acreditación y validación interna en centros de salud donde se realicen estos exámenes.<sup>46,53,61,62</sup>

### Tratamiento de aterosclerosis carotídea

El tratamiento médico en pacientes con AC consiste en el uso de antiplaquetarios, estatinas, y el control de factores de riesgo. El uso de monoterapia antiplaquetaria (ej. aspirina) es recomendado para la prevención secundaria de ictus y eventos cardiovasculares en pacientes con AC sintomática.<sup>63,64</sup> Evidencia indirecta de estudios clínicos randomizados en pacientes con ictus isquémicos no cardioembólicos no favorece el uso prolongado de anticoagulación sistémica o terapia antiplaquetaria dual con aspirina y clopidogrel para la prevención secundaria de ictus en pacientes con AC.<sup>65,66</sup> A pesar de no existir estudios randomizados que sustenten el uso de monoterapia antiplaquetaria en AC asintomática, las guías de tratamiento recomiendan su uso debido al elevado riesgo de eventos cardiovasculares comparado a la población en general.<sup>63</sup> De igual forma, se recomienda el uso de monoterapia antiplaquetaria antes, durante y después de la re-

vascularización por EAC,<sup>64</sup> mientras que para la revascularización endovascular por SC se recomienda el uso de terapia antiplaquetaria dual (ej. aspirina y clopidogrel) por lo menos por 30 días después del procedimiento.<sup>64</sup> Recientemente, el estudio Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) mostró que, en pacientes con enfermedad vascular periférica (incluyendo AC), la combinación de dosis baja de rivaroxaban (2.5mg dos veces al día) y aspirina (100mg diarios) es superior a monoterapia con aspirina para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares e ictus. No obstante, la terapia combinada de rivaroxaban y aspirina también se asoció a un aumento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas, principalmente gastrointestinales.<sup>67</sup>

Todos los pacientes con AC deben reducir los niveles séricos de lipoproteína de baja densidad por debajo de 70 mg/dL mediante el uso de estatinas.<sup>64,68</sup> En los últimos años los anticuerpos monoclonales inhibidores de la PCSK9 han surgido como terapia adyuvante a las estatinas y han mostrado eficacia para disminuir los niveles de lipoproteína de baja densidad y prevenir ictus.<sup>69,70</sup> De igual manera, las guías de tratamiento recomiendan el control de la presión arterial con valores menores a 140/90 mmHg (<130/80 mmHg en pacientes diabéticos) y el control de la glicemia (hemoglobina glicosilada A1C <7.0%) para prevenir ictus en pacientes con AC.<sup>64</sup> Finalmente, el manejo multimodal de factores de riesgo modificables incluyendo el tabaquismo, la obesidad y la inactividad física pueden tener un gran impacto en la prevención de ictus en pacientes con AC. Los estudios originales que mostraron el beneficio de la revascularización carotídea en pacientes con AC asintomática con estenosis de 60-99% no siguieron protocolos óptimos de manejo médico.<sup>71,72</sup> El estudio CREST-2 se encuentra actualmente en curso y tiene como objetivo investigar la efectividad del manejo médico intensivo versus la revascularización carotídea en pacientes con AC asintomática severa.<sup>73</sup>

El riesgo de ictus recurrente en pacientes con AC sintomática severa es muy alto, especialmente en las primeras semanas después de un evento isquémico.<sup>43,44</sup> Data combinada de tres estudios randomizados realizados al principio de la década de 1990 reveló un beneficio significativo de la revascularización por EAC comparado a terapia médica para la prevención de ictus ipsilateral en pacientes con estenosis  $\geq 70\%$  (reducción de riesgo absoluto [RRA]= 16%/5años,  $p < 0.01$ , número necesario para tratamiento [NNT]=6.3), un beneficio menor en pacientes con estenosis 50-69% (RRA=4.6%/ 5años,  $p = 0.04$ , NNT=22), y ausencia de beneficio en pacientes con estenosis <50% u oclusión carotídea total.<sup>45</sup> El beneficio de la revascularización por EAC disminuye cuando se realiza tardíamente después de un evento isquémico. Por ejemplo, en pacientes con estenosis  $\geq 70\%$  el NNT es 4

en las primeras dos semanas después de un evento isquémico versus NNT de 14 después de las doce semanas.<sup>74</sup>

Varios estudios randomizados han demostrado la equivalencia terapéutica entre la revascularización por EAC y la revascularización endovascular por SC en pacientes con riesgo quirúrgico moderado.<sup>75-78</sup> Sin embargo, la EAC parece ser más segura en pacientes de edad avanzada y posee menor riesgo de ictus periperatorio comprado a la revascularización por SC, por lo que EAC continúa siendo el estándar de tratamiento en pacientes con AC moderada a severa.<sup>79</sup> Basadas en el estudio *Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy (SAPPHIRE)*, situaciones en la que SC debe ser considerado sobre EAC incluyen alto riesgo quirúrgico por enfermedad cardíaca o pulmonar, oclusión carotídea contralateral, parálisis del nervio laríngeo recurrente contralateral, historia de radiación del cuello, y re-estenosis después de EAC.<sup>80</sup>

Finalmente, la revascularización transcarotídea es una nueva alternativa quirúrgica en pacientes con AC. Con el objetivo de proteger el flujo cerebral, esta técnica se basa en el clampeo de la ACC en su porción proximal seguido de la creación de una derivación externa arteriovenosa entre a ACC y la vena femoral para lograr una inversión del flujo cerebral, para luego cateterizar la ACC y colocar un stent en el segmento estenosado.<sup>81</sup> El recientemente publicado estudio ROADSTER-2 reportó un alto éxito quirúrgico y una tasa de complicaciones <2% en pacientes con AC sintomática (estenosis  $\geq 50\%$ ) o asintomática (estenosis  $\geq 80\%$ ) que se sometieron a revascularización transcarotídea.<sup>81</sup> Nuevos estudios que comparen la revascularización transcarotídea con EAC y SC tradicional van a ser necesarios para validar su beneficio en pacientes con AC.

### Conclusiones

En resumen, la AC es altamente prevalente en la población general y se encuentra relacionada a la edad avanzada, sexo masculino y factores tradicionales de riesgo vascular. Sin embargo, estos factores explican un porcentaje bajo de la variación interindividual de AC, sugiriendo que existen factores no tradicionales que juegan un papel importante en el desarrollo de AC. La presencia de síntomas isquémicos previos y el grado de estenosis luminal son imprescindibles para el diagnóstico correcto y estratificación de riesgo en pacientes con AC. En la actualidad existen varios métodos de diagnóstico no invasivos para AC estenosante que han mostrado ser precisos en comparación al “gold standard” que es la angiografía con sustracción digital. Estos métodos poseen ventajas y desventajas que deben ser evaluadas de manera individual de acuerdo a las características del paciente y a los recursos disponibles. La evidencia actual soporta un beneficio significativo de la revascularización

carotídea temprana, ya sea EAC o SC, en pacientes con AC severa sintomática. El beneficio de la revascularización carotídea en pacientes con AC moderada sintomática o aquellos con AC asintomática es más modesto y requiere la consideración de factores como el riesgo periperatorio, la expectativa de vida y las preferencias del paciente. Nuevos avances en terapias médicas para la aterosclerosis incluyendo algoritmos de manejo anti-hipertensivo, el uso de estatinas y nuevos antilipídicos (ej. inhibidores de la PCSK9), y el control multimodal de factores de riesgo pueden resultar en un beneficio significativo en la historia natural de la AC. Finalmente, nuevas técnicas como la revascularización transcarotídea han mostrado resultados prometedores como alternativas quirúrgicas de revascularización en pacientes con AC. La extensa literatura en el diagnóstico y tratamiento de AC sustenta prácticas basadas en evidencias. Sin embargo, existen muchos campos en el manejo de la AC que requieren más investigación.

### Referencias

1. Global Burden of Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X)
2. Kalkonde YV, Alladi S, Kaul S, Hachinski V. Stroke prevention strategies in the developing world. *Stroke*. 2018 Dec;49(12):3092-7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.017384>
3. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 1997 May 17;349(9063):1436-42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07495-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07495-8)
4. Hankey GJ. *Stroke*. *Lancet*. 2017 Feb 11;389(10069):641-654. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30962-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30962-X)
5. Fisher M. Occlusion of the internal carotid artery. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1951 Mar;65(3):346-77. <https://doi.org/10.1001/archneuropsych.1951.02320030083009>
6. Sacco RL. Extracranial carotid stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2001 Oct 11;345(15):1113-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMc011227>
7. Autret AL, Saudeau D, Bertrand PH, Pourcelot L, Marchal C, De Boisvilliers S. Stroke risk in patients with carotid stenosis. *The Lancet*. 1987 Apr 18;329(8538):888-90. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)92861-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)92861-3)
8. Satiani B, Porter RM, Biggers KM, Das BM. Natural history of nonoperated, significant carotid stenosis. *Annals of vascular surgery*. 1988 Jul 1;2(3):271-8. [https://doi.org/10.1016/S0890-5096\(07\)60014-4](https://doi.org/10.1016/S0890-5096(07)60014-4)
9. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness

- and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014 Oct;7(10):1025-38. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.11.014>
10. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators\*. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New England Journal of Medicine*. 1991 Aug 15;325(7):445-53. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108153250701>
  11. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *The Lancet*. 1998 May 9;351(9113):1379-87.
  12. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, Colling C, Eskridge J, Deykin D, Winn HR, Kistler P. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. *Jama*. 1991 Dec 18;266(23):3289-94.
  13. Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, Moore WS, Hill MD, Mantese VA, Clark WM, Timaran CH. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2016 Mar 17;374(11):1021-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal505215>
  14. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10):e56-28. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
  15. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke*. 2010 Jan 1;41(1):e11-7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.561837>
  16. Meschia JF, Voeks JH, Leimgruber PP, Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Demaerschalk BM, Howard VJ, Hughes SE, Longbottom M, Howard AG. Management of vascular risk factors in the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial (CREST). *Journal of the American Heart Association*. 2014 Nov 26;3(6):e001180. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001180>
  17. Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, Zhu Y, Fowkes FG, Fowkes FJ, Rudan I. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *The Lancet Global Health*. 2020 May 1;8(5):e721-9. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30117-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30117-0)
  18. de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. *Stroke*. 2009 Apr 1;40(4):1105-13. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.532218>
  19. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS, D'Agostino RB. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology*. 1994 Jun 1;44(6):1046-. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.6.1046>
  20. Crouse JR, Toole JF, McKinney WM, Dignan MB, Howard G, Kahl FR, McMahan MR, Harpold GH. Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke*. 1987 Nov;18(6):990-6. <https://doi.org/10.1161/01.str.18.6.990>
  21. Willeit J, Kiechl S. Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis. A population-based study. *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology*. 1993 May;13(5):661-8. <https://doi.org/10.1161/01.atv.13.5.66>
  22. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie P, Szklo M, Howard G, Evans GW. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987–1998. *American journal of epidemiology*. 2002 Jan 1;155(1):38-47. <https://doi.org/10.1093/aje/155.1.38>
  23. Kuo F, Gardener H, Dong C, Cabral D, Della-Morte D, Blanton SH, Elkind MS, Sacco RL, Rundek T. Traditional cardiovascular risk factors explain the minority of the variability in carotid plaque. *Stroke*. 2012 Jul;43(7):1755-60. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.651059>
  24. Rundek T, Blanton SH, Bartels S, Dong C, Raval A, Demmer RT, Cabral D, Elkind MS, Sacco RL, Desvarieux M. Traditional risk factors are not major contributors to the variance in carotid intima-media thickness. *Stroke*. 2013 Aug;44(8):2101-8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000745>
  25. Forgo B, Medda E, Hernyes A, Szalontai L, Tarnoki DL, Tarnoki AD. Carotid artery atherosclerosis: A review on heritability and genetics. *Twin Research and Human Genetics*. 2018 Oct;21(5):333-46. <https://doi.org/10.1017/thg.2018.45>
  26. Millen BE, Quatromoni PA, Nam BH, O'Horo CE, Polak JF, D'Agostino RB. Dietary patterns and the odds of carotid atherosclerosis in women: the Framingham Nutrition Studies. *Preventive medicine*. 2002 Dec 1;35(6):540-7. <https://doi.org/10.1006/pmed.2002.1116>
  27. Carrelli AL, Walker MD, Lowe H, McMahan DJ, Rundek T, Sacco RL, Silverberg SJ. Vitamin D deficiency is associated with subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan study. *Stroke*. 2011 Aug;42(8):2240-5. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.608539>

28. Wijeratne T, Menon R, Sales C, Karimi L, Crewther S. Carotid artery stenosis and inflammatory biomarkers: the role of inflammation-induced immunological responses affecting the vascular systems. *Annals of Translational Medicine*. 2020 Oct;8(19). <https://doi.org/10.21037/atm-20-4388>
29. Spanos K, Petrocheilou G, Karathanos C, Labropoulos N, Mikhailidis D, Giannoukas A. Carotid bifurcation geometry and atherosclerosis. *Angiology*. 2017 Oct;68(9):757-64. <https://doi.org/10.1177/0003319716678741>
30. Sacco RL, Roberts JK, Boden-Albala B, Gu Q, Lin IF, Kargman DE, Berglund L, Hauser WA, Shea S, Paik MC. Race-ethnicity and determinants of carotid atherosclerosis in a multiethnic population: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 1997 May;28(5):929-35. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.5.929>
31. Manolio TA, Arnold AM, Post W, Bertoni AG, Schreiner PJ, Sacco RL, Saad MF, Detrano RL, Szklo M. Ethnic differences in the relationship of carotid atherosclerosis to coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008 Mar 1;197(1):132-8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.02.030>
32. D'Agostino RB, Burke G, O'Leary D, Rewers M, Selby J, Savage PJ, Saad MF, Bergman RN, Howard G, Wagenknecht L, Haffner SM. Ethnic differences in carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Stroke*. 1996 Oct;27(10):1744-9. <https://doi.org/10.1161/01.str.27.10.1744>
33. Anand SS, Yusuf S, Vuksan V, Devanese S, Teo KK, Montague PA, Kelemen L, Yi C, Lonn E, Gerstein H, Hegele RA. Differences in risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: the Study of Health Assessment and Risk in Ethnic groups (SHARE). *The Lancet*. 2000 Jul 22;356(9226):279-84. <https://doi.org/10.1161/01.str.27.10.1744>
34. Del Brutto OH, Del Brutto VJ, Mera RM, Costa AF, Peñaherrera R, Peñaherrera E, Matcha G, Generale LM, Torpey AP, Peralta LD, Hill JP. The association between aortic arterial stiffness, carotid intima-media thickness and carotid plaques in community-dwelling older adults: A population-based study. *Vascular*. 2020 Aug;28(4):405-12. <https://doi.org/10.1177/1708538120913738>
35. Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 1995 Jan;26(1):14-20. <https://doi.org/10.1161/01.str.26.1.14>
36. Del Brutto OH, Del Brutto VJ, Mera RM, Pérez P, Recalde BY, Costa AF, Romano JG, Sedler MJ. Prevalence and Correlates of Intracranial Atherosclerotic Disease Among Community-Dwelling Older Adults of Amerindian Ancestry. The Three Villages Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020 Oct 1;29(10):105135. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105135>
37. Hall HA, Bassiouny HS. Pathophysiology of carotid atherosclerosis. In *Ultrasound and Carotid Bifurcation Atherosclerosis 2011* (pp. 27-39). Springer, London
38. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *New England Journal of Medicine*. 1987 May 28;316(22):1371-5. <https://doi.org/10.1056/nejm198705283162204>
39. Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, Sottuirai VS, Mabon RF, Glagov S. Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circulation research*. 1983 Oct;53(4):502-14. <https://doi.org/10.1161/01.res.53.4.502>
40. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis*. 1985;5(3):293-302. <https://doi.org/10.1161/01.atv.5.3.293>
41. Younis HF, Kaazempur-Mofrad MR, Chan RC, Isasi AG, Hinton DP, Chau AH, Kim LA, Kamm RD. Hemodynamics and wall mechanics in human carotid bifurcation and its consequences for atherogenesis: investigation of inter-individual variation. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*. 2004 Sep;3(1):17-32. <https://doi.org/10.1007/s10237-004-0046-7>
42. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, Barnett HJ. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2000 Jun 8;342(23):1693-701. <https://doi.org/10.1056/nejm200006083422302>
43. Shahidi S, Owen-Falkenberg A, Gottschalksen B, Ellemann K. Risk of early recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis after best medical therapy and before endarterectomy. *International Journal of Stroke*. 2016 Jan;11(1):41-51. <https://doi.org/10.1177/1747493015609777>
44. Johansson E, Cuadrado-Godia E, Hayden D, Bjellerup J, Ois A, Roquer J, Wester P, Kelly PJ. Recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis awaiting revascularization: a pooled analysis. *Neurology*. 2016 Feb 9;86(6):498-504. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002354>
45. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ, Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid

- stenosis. *The Lancet*. 2003 Jan 11;361(9352):107-16. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12228-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12228-3)
46. Needleman L, Epelman MS, Grant EG, Paushter DM, Pellerito JS, Scoutt LM, Cohen HL, Paltiel HJ, Hertzberg BS, Kliever MA, Wax J. Ultrasound examination of the extracranial cerebrovascular system. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2016 Sep 1;35(9). <https://doi.org/10.7863/ultra.35.9.1>
  47. Bakri SJ, Luqman A, Pathik B, Chandrasekaran K. Is carotid ultrasound necessary in the evaluation of the asymptomatic Hollenhorst plaque?. *Ophthalmology*. 2013 Dec 1;120(12):2747-8. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.09.005>
  48. Dittmar PC, Feldman LS. Carotid artery ultrasound for syncope. *Journal of hospital medicine*. 2016 Feb 1;11(2). <https://doi.org/10.1002/jhm.2428>
  49. Langer-Gould AM, Anderson WE, Armstrong MJ, Cohen AB, Eccher MA, Iverson DJ, Potrebic SB, Becker A, Larson R, Gedan A, Getchius TS. The American Academy of Neurology's top five choosing wisely recommendations. *Neurology*. 2013 Sep 10;81(11):1004-11. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31828aab14>
  50. Paraskevas KI, Hamilton G, Mikhailidis DP. Clinical significance of carotid bruits: an innocent finding or a useful warning sign?. *Neurological research*. 2008 Jun 1;30(5):523-30. <https://doi.org/10.1179/174313208x289525>
  51. Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *The Lancet*. 2006 May 6;367(9521):1503-12. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68650-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68650-9)
  52. Serfaty JM, Chirossel P, Chevallier JM, Ecochard R, Froment JC, Douek PC. Accuracy of three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography in the assessment of extracranial carotid artery disease. *American Journal of Roentgenology*. 2000 Aug;175(2):455-63. <https://doi.org/10.2214/ajr.175.2.1750455>
  53. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katarick S. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference. *Ultrasound quarterly*. 2003 Dec 1;19(4):190-8. <https://doi.org/10.1097/00013644-200312000-00005>
  54. Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Sellar RJ, Warlow CP. Equivalence of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. *European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group*. *Stroke*. 1994 Dec;25(12):2435-9. <https://doi.org/10.1161/01.str.25.12.2435>
  55. von Reutern GM, Goertler MW, Bornstein NM, Sette MD, Evans DH, Goertler MW, Hetzel A, Kaps M, Perren F, Razumovsky A, Shiogai T. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods. *Stroke*. 2012 Mar;43(3):916-21. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.636084>
  56. Arning C, Widder B, Von Reutern GM, Stiegler H, Görtler M. Revision of DEGUM ultrasound criteria for grading internal carotid artery stenoses and transfer to NASCET measurement. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)*. 2010 Apr 22;31(3):251-7. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245336>
  57. Jogestrand T, Fredén-Lindqvist J, Lindqvist M, et al. [Equalis criteria for carotid artery diagnostics—under continuous revision]. *Lakartidningen*. 2012 Mar 28-Apr 3;109(13):702-3.
  58. Dhanjil S, Jameel M, Nicolaidis A, Belcaro G, Williams M, Griffin M, Ramaswami G. Ratio of peak systolic velocity of internal carotid to end diastolic velocity of common carotid: new duplex criteria for grading internal carotid stenosis. *JOURNAL OF VASCULAR TECHNOLOGY*. 1997;21:237-40.
  59. Mozzini C, Roscia G, Casadei A, Cominacini L. Searching the perfect ultrasonic classification in assessing carotid artery stenosis: comparison and remarks upon the existing ultrasound criteria. *Journal of ultrasound*. 2016 Jun;19(2):83-90. <https://doi.org/10.1007/s40477-016-0193-6>
  60. Del Brutto VJ, Gornik HL, Rundek T. Why are we still debating criteria for carotid artery stenosis?. *Annals of Translational Medicine*. 2020 Oct;8(19). <https://doi.org/10.21037/atm-20-1188a>
  61. Intersocietal Accreditation Commission (IAC). IAC Standards and Guidelines for Vascular Testing Accreditation. July 2019. <https://www.intersocietal.org/vascular/standards/IACVascularTestingStandards2019.pdf> Accessed January 7, 2021
  62. Society for Vascular Ultrasound (SVU). Vascular Technology Professional Performance Guidelines: Extracranial Cerebrovascular Duplex Ultrasound. January 2019. [https://higherlogicdownload.s3.amazonaws.com/SVUNET/c9a8d83b-2044-4a4e-b3eccd4b2f542939/UploadedImages/PPG\\_Docs/1\\_\\_Extracranial\\_Cerebrovascular\\_Duplex\\_Ultrasound\\_Evaluation\\_\\_Updated\\_2019\\_.pdf](https://higherlogicdownload.s3.amazonaws.com/SVUNET/c9a8d83b-2044-4a4e-b3eccd4b2f542939/UploadedImages/PPG_Docs/1__Extracranial_Cerebrovascular_Duplex_Ultrasound_Evaluation__Updated_2019_.pdf) Accessed January 7, 2021
  63. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the Euro-

- pean Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular ... European heart journal. 2018 Mar 1;39(9):763-816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
64. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160-236. <https://doi.org/10.1161/str.0000000000000024>
  65. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2004 Jul 24;364(9431):331-7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16721-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16721-4)
  66. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams Jr HP, Jackson CM. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2001 Nov 15;345(20):1444-51. <https://doi.org/10.1056/nejmoa011258>
  67. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):219-29. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32409-1)
  68. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, Cabrejo L, Cha JK, Ducrocq G, Giroud M, Guidoux C. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jan 2;382(1):9-19. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910355>
  69. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 May 4;376(18):1713-22. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1615664>
  70. Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, Sever PS, Keech AC, Bohula EA, Murphy SA, Wasserman SM, Honarpour N, Wang H, Lira Pineda A. Stroke prevention with the PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9) inhibitor evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis. *Stroke*. 2020 May;51(5):1546-54. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.027759>
  71. Walker MD, Marler JR, Goldstein M, Grady PA, Toole JF, Baker WH, Castaldo JE, Chambless LE, Moore WS, Robertson JT, Young B. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Jama*. 1995 May 10;273(18):1421-8.
  72. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *The Lancet*. 2004 May 8;363(9420):1491-502. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16146-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16146-1)
  73. Turan TN, Voeks JH, Chimowitz MI, Roldan A, LeMatty T, Haley W, Lopes-Virella M, Chaturvedi S, Jones M, Heck D, Howard G. Rationale, Design, and Implementation of Intensive Risk Factor Treatment in the CREST2 Trial. *Stroke*. 2020 Oct;51(10):2960-71. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.030730>
  74. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *The Lancet*. 2004 Mar 20;363(9413):915-24. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)15785-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)15785-1)
  75. Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TL, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. *Neurosurgery*. 2004 Feb 1;54(2):318-25. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000103447.30087.d3>
  76. Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG. The carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial (CREST) stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke*. 2010 Oct 1;41(10\_suppl\_1):S31-4. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.595330>
  77. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, Wechsler L, Jaff MR, Gray W. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2016 Mar 17;374(11):1011-20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1515706>
  78. Mannheim D, Karmeli R. A prospective randomized trial comparing endarterectomy to stenting in severe asymptomatic carotid stenosis. *The Journal of cardiovascular surgery*. 2016 Jun 22;58(6):814-7. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1515706>
  79. Rantner B, Kollerits B, Roubin GS, Ringleb PA, Jansen O, Howard G, Hendrikse J, Halliday A, Gregson J, Eckstein HH, Calvet D. Early endarterectomy carries a lower procedural risk than early stenting in patients with symptomatic stenosis of the

- internal carotid artery: results from 4 randomized controlled trials. *Stroke*. 2017 Jun;48(6):1580-7. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.016233>
80. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2004 Oct 7;351(15):1493-501. <https://doi.org/10.1056/nejmoa040127>
81. Kashyap VS, Schneider PA, Foteh M, Motagahalli R, Shah R, Eckstein HH, Henao S, LaMuraglia G, Stoner MC, Melton J, Massop D. Early outcomes in the ROADSTER 2 study of transcarotid artery revascularization in patients with significant carotid artery disease. *Stroke*. 2020 Sep;51(9):2620-9. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.030550>



# Temporal Squama Pneumatization: An Under-Recognized Limitation Of Transcranial Doppler

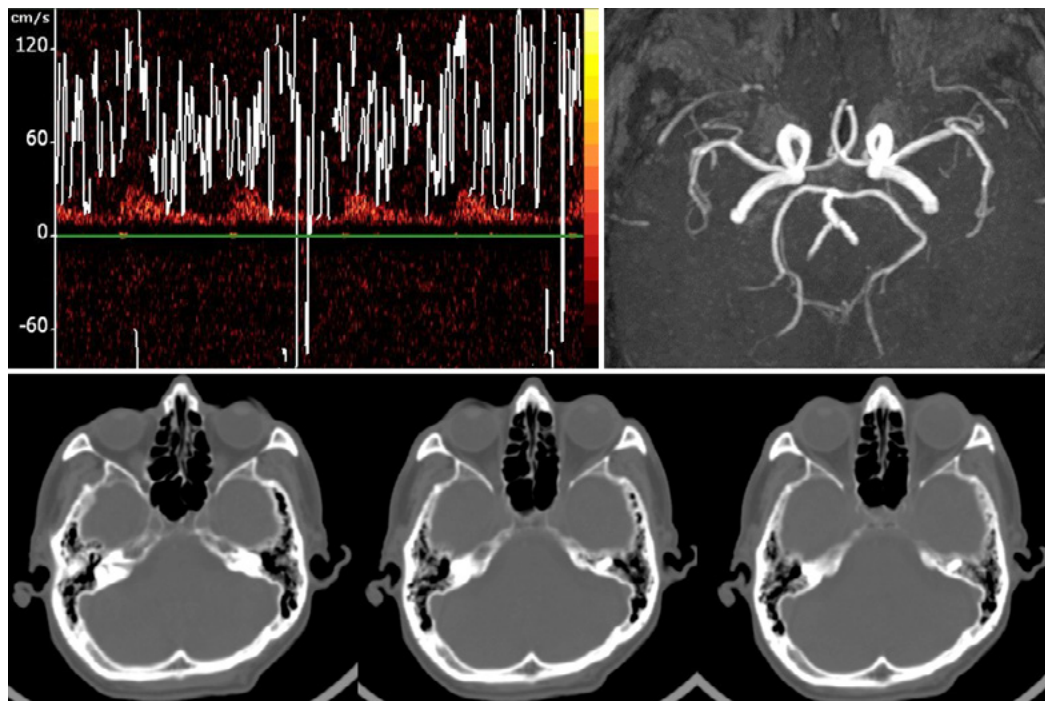
## *Pneumatización de las Escamas Temporales: Una Limitación Poco Reconocida Del Doppler Transcraneal*

Oscar H. Del Brutto,<sup>1</sup> Juan A. Nader<sup>2</sup>

### Images in Neurology

Transcranial Doppler (TCD) is a non-invasive procedure that is increasingly used for diagnostic and prognostic purposes in patients with an acute stroke.<sup>1</sup> In addition, TCD enhances the effect of thrombolysis by exposing thrombi surfaces to circulating rTPA.<sup>2</sup> However, insonation problems through acoustic windows limit the diagnostic efficiency of TCD. Accurate prediction of individuals who are more prone to present such problems may save valuable time for decision making on thrombolysis.

Increased thickness of temporal bones and the presence of exuberant cancellous bone (diploe) account for the high rate of TCD failures among women, older individuals and people of different ethnic groups.<sup>3,4</sup> In addition, air may also interfere with proper assessment of signal flows from intracranial arteries. Aberrant pneumatization of temporal squamas were recognized as responsible for TCD failures in only one study,<sup>5</sup> but no further attention has been given to this condition, which is thought to be more common in



**Figure.** Upper panel: Poor trans-temporal windows insonation of the left middle cerebral artery (right MCA was not visualized) during TCD in a 70-year-old man with patent MCAs as demonstrated by magnetic resonance angiography. Lower panel: CT with bone window shows extensive pneumatization of temporal squamas, which extended more than 1cm anteriorly to the insertion of the pinna.

<sup>1</sup>School of Medicine, Universidad Espíritu Santo – Ecuador, Guayaquil, Ecuador

<sup>2</sup>Department of Neurology, Hospital Médica Sur, Mexico City, Mexico

Correspondence:

Oscar H. Del Brutto, MD.

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

Email: oscar-delbrutto@hotmail.com

persons with recurrent ear infections, nasal deflections or in those exposed to frequent high altitude travel or Valsalva maneuvers.<sup>6</sup> Routine evaluation of bone window on CT scans may help to visualize aberrant pneumatization of the temporal squama and to identify individuals who are not candidates for TCD.

### References

1. Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurol* 2012; 32: 411-420. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1331812>
2. Alexandrov AV. Ultrasound enhanced thrombolysis for stroke. *Int J Stroke* 2006; 1: 26-29. <http://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2005.00012.x>
3. Kwon JH, Kim JS, Kang DW, Bae KS, Kwon SU. The thickness and texture of temporal bone in brain CT predict acoustic window failure of transcranial Doppler. *J Neuroimaging* 2006; 16: 347-352. <http://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2006.00064.x>
4. Del Brutto OH, Mera RM, Andrade ML, Espinosa V, Castillo PR, Zambrano M, et al. Temporal bone thickness and texture are major determinants of the high rate of insonation failures of transcranial Doppler in Amerindians (the Atahualpa Project). *J Clin Ultrasound* 2016; 44: 55-60. <http://doi.org/10.1002/jcu.22284>
5. Jarquin-Valdivia AA, McCartney J, Palestrant D, Johnston SC, Gress D. The thickness of the temporal squama and its implication for transcranial sonography. *J Neuroimaging* 2004; 14: 139-142. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2004.tb00230.x>
6. Rebol J, Munda A, Tos M. Hyperpneumatization of the temporal, occipital and parietal bones. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261: 445-448. <https://doi.org/10.1007/s00405-003-0716-6>

**Keywords:** *Transcranial Doppler, Acoustic windows, Poor insonation, Temporal squama pneumatization.*

**Palabras clave:** *Doppler transcraneal, ventanas acústicas, pobre insonación, escama temporal, pneumatización.*

**Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

**Funding:** *This study was partially supported by University Espíritu Santo – Ecuador, Guayaquil – Ecuador, and Medica Sur Foundation Clínica, Mexico City, Mexico.*

# Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Por Anfetaminas

## *Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Due To Amphetamines*

Juan Ramón y Cajal-Calvo<sup>1</sup>, María José Gimeno-Peribañez<sup>1</sup>, Agustín Sancho-Saldaña<sup>2</sup>

### Caso Clínico

Se presenta el caso de un paciente de 17 años sin antecedentes médicos de interés que acude al servicio de urgencias en estado comatoso. En la primera asistencia recibida por atención Primaria en domicilio se objetiva una desaturación con ruidos respiratorios presentes y coma (Glasgow 3).

En la exploración física, el paciente se encontraba afebril, hemodinámicamente estable con una glucemia capilar de 113mg/dL, presentando taquipnea con respiración abdominal. Se realizan pruebas toxicológicas que ponen de manifiesto niveles séricos elevados de anfetaminas. Respecto el nivel neurológico destacaban pupilas medias sin desviación de la mirada conjugada. Para completar el estudio se decide realizar una tomografía axial computarizada (TAC) cerebral de carácter urgente donde se aprecia un marcado borramiento de los surcos cerebrales (flechas) en relación con un importante edema cerebral, así como aumento de densidad de los ganglios basales (asteriscos) correspondiente con un infarto agudo bilateral a ese nivel. (Figura 1). Dada la situación de extrema gravedad del paciente se decide el ingreso en UCI.

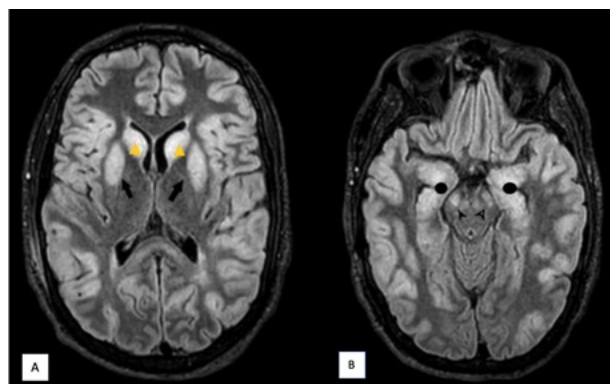
La resonancia magnética nuclear (RMN) es realizada a los 5 días del ingreso y muestra una hiperintensidad en T2 y FLAIR a nivel cortical y en la intersección cortico-subcortical temporal, ganglios basales y pedúnculos cerebrales de manera bilateral, correspondientes con infartos subagudos (Figura 2). Los hallazgos clínicos y radiológicos son compatibles con encefalopatía hipóxico isquémica probablemente relacionado con una parada cardiorrespiratoria debido al consumo de anfetaminas.

### Discusión

La encefalopatía hipóxico-isquémica es un cuadro anatomo-clínico caracterizado por secuelas motoras y neuropsicológicas secundarias a la falta de oxígeno por



**Figura 1.** TC craneal corte axial. Se visualiza un borramiento generalizado de los surcos cerebrales corticales (flechas) en relación con importante edema cerebral asociado. También se puede objetivar una marcada hiperdensidad en los ganglios basales y tálamo de manera bilateral (asteriscos), en relación con cuadro isquémico agudo en dichos niveles.



**Figura 2.** (A y B). RM cerebral ponderada en FLAIR, cortes axiales. (A) Se visualizan marcadas hiperintensidades en ambos núcleos caudados (puntas de flecha amarillas) y ganglios basales (flechas negras), en relación con infartos agudos en dichas localizaciones. (B) Hiperintensidades en ambos pedúnculos cerebrales y zonas hipocampales correspondientes con isquemia de instauración aguda.

<sup>1</sup>Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España

<sup>2</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lérida. España

Correspondencia:

Juan Ramón y Cajal Calvo

Paseo Constitución nº27 1 D. Zaragoza (España).

Código postal 50001.

Teléfono: 654438133

Email: jramonycajal@gmail.com

cese de flujo sanguíneo cerebral, presentando clínicamente -en la mayoría de las ocasiones- un estado de coma de rápida instauración. La severidad de las lesiones se correlaciona con la duración de la falta de oxígeno y se estima que a partir de 5 minutos de anoxia las lesiones son irreversibles.<sup>1</sup>

Entre su etiología se pueden destacar fenómenos de hipoxemia sistémica como los casos de asfixia, ahogamiento o insuficiencia respiratoria severa como la reducción global del flujo sistémico en el caso de paradas cardíacas.<sup>2</sup>

El pronóstico en la mayoría de las ocasiones es poco alentador, provocando la muerte o una pérdida muy importante de las funciones cerebrales.<sup>3</sup>

### Referencias

1. Nogami K, Fujii M, Kato S, Nishizaki T, Suzuki M, Yamashita S. Analysis of magnetic resonance

imaging (MRI) morphometry and cerebral blood flow in patients with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Clin Neurosci*.2004; 11:376–80. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2002.12.006>

2. Gutiérrez LA, Rovira A, Pezzi Portela LA, Da Costa Leite C, Tavares Lucato L. CT and MR in non-neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: radiological findings with pathophysiological correlations. *Neuroradiology*. 52; 2010:949-9762. <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-010-0728-z>
3. Weiss N, Galanaud D, Carpentier A, Naccache L, Puybasset L . Clinical review: Prognostic value of magnetic resonance imaging in acute brain injury and coma. *Crit Care*. 2007;11(5):230 230 (2007) <http://dx.doi.org/10.1186/cc6107>

*Palabras clave: encefalopatía, hipoxia, anfetaminas*  
*Keywords: encephalopathy, hypoxia, amphetamines*

## Calcificaciones en Ganglios de la Base en un Caso de Hipoparatiroidismo Primario

### *Basal Ganglia Calcification In A Case Of Primary Hypoparathyroidism*

María Auxiliadora Arce-Lange, Ximena Tapper, Belén Miles, María Belén Gentile, Adriana Frigeri, Hugo Boquete

#### Resumen

El hipoparatiroidismo se caracteriza por una producción insuficiente de hormona paratiroidea, resultando en hipocalcemia e hiperfosfatemia, que sin el tratamiento adecuado pueden llevar a múltiples complicaciones en distintos órganos. Presentamos el caso de una paciente con hipoparatiroidismo primario, con presencia de calcificaciones en ganglios de la base como complicación del mismo y el desafío terapéutico que conlleva mejorar la clínica y la calidad de vida.

**Palabras clave:** hipoparatiroidismo, hipocalcemia, calcificaciones

#### Abstract

Hypoparathyroidism is characterized by an insufficient production of parathyroid hormone, resulting in hypocalcemia and hyperphosphatemia, that without proper treatment can lead to multiple complications in different organs. We present the case of a patient with primary hypoparathyroidism, with basal ganglia calcifications as a complication of the disease and the therapeutic challenge it presents to improve the symptoms and quality of life.

**Keywords:** hypoparathyroidism, hypocalcemia, calcifications

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

#### Introducción

El hipoparatiroidismo es una enfermedad caracterizada por una producción insuficiente de hormona paratiroidea (PTH), que resulta en hipocalcemia e hiperfosfatemia. La etiología más común es la lesión o extracción involuntaria de las glándulas paratiroides durante una cirugía de tiroides (75%); el resto se debe a enfermedades autoinmunes, infiltrativas y/o genéticas cuyo diagnóstico etiológico es muchas veces difícil de lograr y cuya terapéutica actual resulta aún controversial. Las causas de hipoparatiroidismo aislado no quirúrgico pueden ser genéticas o autoinmunes; dentro de las primeras se encuentran las mutaciones activantes del receptor sensor de calcio (CaSR), las del gen de PTH y las del GCMB; también se describieron mutaciones bialélicas del gen AIRE que causan hipoparatiroidismo aislado. Dentro de las autoinmunes se encuentran los anticuerpos estimulantes del CaSR y los anticuerpos contra el INF $\alpha$ .

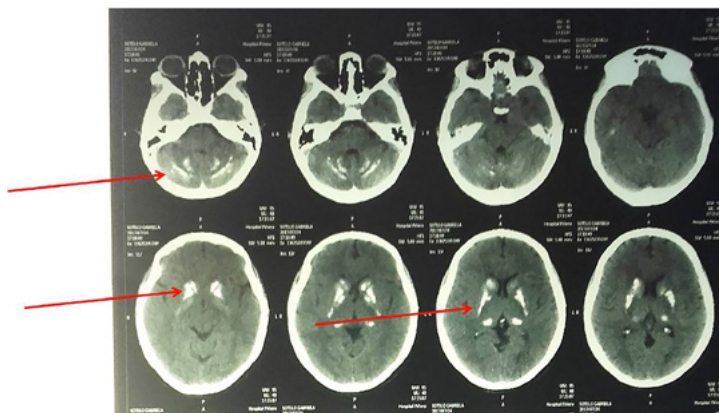
#### Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente femenina de 24 años, derivada por hipocalcemia. Desde los 7 años era atendida en otro centro por cuadro de hiperexcitabilidad y rigidez generalizada, con diagnóstico de síndrome de "Stiff Person," por el cual recibió 3 pulsos de Inmunoglobulinas (2012-2014). Refería parestesias faciales; negaba antecedentes de candidiasis mucocutánea y presentaba signos de Trousseau y Chvostek negativos. Laboratorio: Calcemia 4.7 mg/dl (8.5-10.2), Calcemia Iónica 1.74 mg/dl (4.5-5.5), Albúmina: 5.28 g/dl, Fosfatemia 9.12 mg/dl (2.7-4.5), Magnesemia 2.4 mg/dl (1.7-2.55), PTH <3 pg/mL (16-87), 25 (OH)D 21 ng/ml (30-100) y 1,25 (OH)D 6.7 pg/ml (18-60) (Tabla 1). Ecocardiograma: insuficiencia tricuspídea leve sin otras alteraciones; TAC de cerebro: múltiples calcificaciones cerebelosas y en ganglios basales (Imagen 1); Ecografía renal normal. Ante la ausencia de antecedentes de candidiasis mucocutánea y de signo-sin-

**Tabla 1.** Resultados de laboratorio

	Valor obtenido	Valor de referencia
Calcio Total	4,7 mg/dl	8.5-10.2
Ca iónico	1,74 mg/dl	4.25-5.2
Fosforo	9.12 mg/dl	2.7-4.5
Magnesio	2.4 mg/dl	1.7-2.55
Albumina	5,28 mg/dl	3.50-5.2
PTH	<3 pg/ml	16-87
25 OH VD	21 ng/ml	30-100
1-25 OH VD	6.7 pg/ml	18-60

**Imagen 1.** Las flechas rojas señalan las calcificaciones cerebelosas y a nivel de los núcleos grises de la base.



tomatología de insuficiencia adrenal, se descartó la posibilidad de un síndrome poliglandular autoinmune tipo 1. La ausencia de dimorfismo facial, fisura palatina y alteraciones renales permitió arribar al diagnóstico de hipoparatiroidismo aislado, no asociado a síndrome de Di George u otros como el Kenny-Caffey, el HDR o el Bartter tipo 5<sup>1</sup>. La paciente fue medicada con sales de calcio y magnesio EV, calcitriol 0.75 µg y carbonato de calcio oral como quelante del fósforo. Posteriormente se rotó a vía oral requiriendo Citrato de Calcio 3g/día (6 comprimidos), Carbonato de Calcio 3g/día (6 comprimidos), Calcitriol 0.75 µg/día (3 comprimidos) y HoloMg 325 mg/día (1 comprimido), para mantener los objetivos terapéuticos (calcemia 8-8,5 mg/dl; fosfatemia < 6mg/dl)<sup>2</sup>. Actualmente la paciente se encuentra en espera de la autorización para recibir tratamiento con rhPTH 1-84<sup>3</sup> debido al deterioro de calidad de vida secundario a la ingesta crónica de una gran cantidad de comprimidos y la dificultad de mantener una adherencia adecuada al tratamiento por inconvenientes al acceso de dicha medicación.

### Discusión

Uno de los efectos secundarios principales del inadecuado tratamiento es la presencia de calcificaciones ectó-

picas en los núcleos de la base (putamen, globo pálido, caudado), presente en un 15-20% de los pacientes con Hipoparatiroidismo, un estudio demostró que la prevalencia se eleva al 36% cuando la causa del Hipoparatiroidismo es la mutación activante del CaSR (Receptor Sensor de Calcio). Su fisiopatología aún es desconocida y permanece siendo un enigma, pero se cree estaría relacionada principalmente al aumento del producto Fosfo/Cálcico (multiplicación del calcio sérico por el fósforo sérico), cuyo umbral por encima de 55, produciría el depósito de cristales de hidroxapatita en otros tejidos, otra teoría sugiere la existencia de canales iónicos en los ganglios basales que actuarían activamente en la excreción de fósforo, también se cree que una alteración en el ratio PIT1/PIT2 (Transportador de fósforo dependiente de sodio 1/2) podría tener un rol en su fisiopatología<sup>4</sup>. Estudios demostraron además que en aquellos pacientes con cataratas y/o convulsiones tendrían 4-5 veces más probabilidad de tener calcificaciones de los ganglios de la base (BCG). Generalmente se presentan bilaterales, simétricos, densos y difusos, y el principalmente afectado es el globo pálido. El mismo es un desorden progresivo, asociado al tiempo de evolución del hipoparatiroidismo, que podría estar asociado a alteraciones cognitivas<sup>5</sup>.

### Conclusión

A diferencia de otras endocrinopatías que cuentan con terapia hormonal sustitutiva específica, el hipoparatiroidismo aun no cuenta al menos en Argentina con terapia hormonal específica. Sin embargo, ya existen terapéuticas potenciales tales como el Teriparatide rhPTH (1-34) o rhPTH (1-84)<sup>6</sup>. Esta última fue aprobada por la FDA en enero 2015 y el estudio REPLACE ha demostrado su efectividad en el tratamiento del hipoparatiroidismo cuando se compara con calcio y vitamina D vía oral<sup>7</sup>. Otros estudios demostraron que el Teriparatide conduce a mejoría del perfil fosfo-cálcico, la hipercalcemia y la calidad de vida en estos pacientes<sup>8</sup>.

El estudio de un hipoparatiroidismo no quirúrgico es siempre un desafío diagnóstico y terapéutico dada su escasa frecuencia de presentación en adultos, los diagnósticos diferenciales que enmascaran la enfermedad, la necesidad del estudio genético no siempre disponible y la dificultad para acceder a una terapéutica específica que mejore la sintomatología y la calidad de vida.

### Referencias

1. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, Peacock M, Raffaelli M, Silva BC, Thakker RV, Vokes T, Bouillon R. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jun; 101(6):2300-12. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3909>
2. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM,

- Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM; European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015 Aug; 173(2):G1-20. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628>
3. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, Khan AA, Potts JT Jr. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun; 101(6):2273-83. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3907>
  4. Zavatta G, Clarke BL. Basal ganglia calcification in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: local and systemic metabolic mechanisms. *J Endocrinol Invest*. 2020 Jul 13. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01355-w>
  5. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, Gupta N, Ganapathy A, Das S. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Aug;77(2):200-6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04353.x>
  6. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, Rubin MR, Winer KK, Liberman UA, Potts JT Jr. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun;101(6):2313-24. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3910>
  7. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, Lakatos P, Bajnok L, Garceau R, Mosekilde L, Lagast H, Shoback D, Bilezikian JP. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Dec; 1(4):275-83. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70106-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70106-2)
  8. Palermo A, Santonati A, Tabacco G, Bosco D, Spada A, Pedone C, Raggiunti B, Doris T, Maggi D, Grimaldi F, Manfrini S, Vescini F. PTH(1-34) for Surgical Hypoparathyroidism: A 2-Year Prospective, Open-Label Investigation of Efficacy and Quality of Life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Jan 1; 103(1):271-280. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01555>

# Síndrome Lombocostovertebral Asociado a Mielomeningocele

## *Lumbo-Costovertebral Syndrome Associated With Myelomeningocele*

Monica Galarza-Armijos,<sup>1</sup> Luis Marcano-Sanz,<sup>2</sup> Miurkis Endis-Miranda,<sup>3</sup>  
Marcela Quizhpi-Lazo,<sup>1</sup> Jenner Aguilar-Castillo,<sup>4</sup> Rodrigo Villacis-Sandoval,<sup>4</sup> Siavichai Romero,<sup>2</sup>  
León Domínguez,<sup>5</sup> Eduardo Vascones-González,<sup>6</sup> Esteban Ortiz-Prado<sup>5</sup>

### Resumen

El síndrome lombocostovertebral (SLCV) es una anomalía poco frecuente, que afecta a los cuerpos vertebrales, las costillas y músculos de la pared abdominal, que puede además estar asociada a múltiples anomalías congénitas, requiere un manejo multidisciplinario y tratamiento quirúrgico temprano para evitar complicaciones. Presentación del caso: Se reporta un caso de un neonato masculino de 10 días, que presentó desde el nacimiento 2 tumoraciones lumbares derechas, la una que aumentaba de tamaño con el llanto que correspondió a hernia lumbar y la otra a mielomenigocele. En estudios complementarios se evidenció fusión de 1ra y 2da, 3era y 4ta, costilla 11 y 12 derecha, costilla 13 accesoria derecha y 13, 14 izquierda, múltiples defectos de fusión de cuerpos vertebrales lumbares y sacros (hemivértebras), defecto de pared de aproximadamente 1 cm con protrusión de contenido intestinal, siendo diagnosticado de SLCV asociado a mielomenigocele. Se realizó cierre simple y refuerzo de la pared con parche de pericardio de bovino y plastia de mielomenigocele, sin complicaciones. Presentamos este caso debido a la rareza reportada en la literatura. Conclusiones: El SLCV es una entidad rara, que amerita resolución quirúrgica temprana para evitar complicaciones, además de un manejo multidisciplinario.

**Palabras clave:** hernia lumbar, lumbo-costo-vertebral, hemivértebra, Meningomielocele

### Abstract

Lumbo-costo-vertebral syndrome is a rare anomaly that affects the vertebral bodies, the ribs and the muscles of the abdominal wall, and multiple additional congenital abnormalities requiring multidisciplinary management and early surgical intervention to avoid complications. Case presentation: A 10-day-old male infant presents with two right lumbar tumors, one that increased in size with crying consistent with a lumbar hernia, and the other a myelomeningocele. In complementary studies, it was found that the patient had fusion of the 1st and 2nd, 3rd and 4th and 11th and 12th ribs on the right, a 13th accessory rib on the right, and a 13th and 14th accessory rib on the left in addition to multiple defects in the fusion of the lumbar and sacral vertebral bodies, and a 1cm defect in the abdominal wall with protrusion of abdominal contents. The patient was diagnosed with LCVS with an associated myelomeningocele and underwent a simple closure and repair of the abdominal defect with a bovine pericardial patch, and plasty of the myelomeningocele without complications. We present this case due to the rarity with which it is reported in the literature. Conclusions: LCVS is a rare entity that merits early surgical resolution to avoid complications, in addition to multidisciplinary management.

**Keywords:** lumbar hernia, lumbo-costo-vertebral, hemivertebrae, Meningomyelocele

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 31, 2021

<sup>1</sup>Postgradista Cirugía General, Universidad de Cuenca

<sup>2</sup>Unidad de Cirugía Cardiotorácica Pediátrica

<sup>3</sup>Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante

<sup>4</sup>Unidad de Neurocirugía

<sup>5</sup>Especialista en Genética Clínica

<sup>6</sup>Grupo de investigación Onehealth global Research Group Universidad de las Américas, Quito-Ecuador

Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca-Ecuador.

Av. Los Arupos y Av. 12 de Abril- Cuenca- Ecuador. 010150

Correspondencia:

Esteban Ortiz Prado

OneHealth Research Group, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador

E-mail: e.ortizprado@gmail.com



## Introducción

El síndrome lumbocostovertebral (SLCV) asociado a mielomeningocele es una enfermedad rara, que fue descrita por primera vez por Touloukian en 1972,<sup>1</sup> está conformada por algunas anomalías incluidas las hemivértebras, anomalías costales, hipoplasia de los músculos de la pared abdominal manifestado como hernia lumbar,<sup>2,3</sup> pero se puede asociar a agenesia renal, hernia diafragmática e inguinal bilateral,<sup>4,5</sup> extrofia de cloaca, hidrocefalia y atresia de ano, mielomeningocele entre otras anomalías.<sup>6,7</sup> En su primera descripción, Touloukian refería como causa un defecto somático durante 3ra a 5ta semana gestacional (SG).<sup>1,2</sup> Actualmente la patogenia aun es desconocida y tiene muchas variantes que aun se desconocen, especialmente aquellas relacionadas con la presentación clínica y la predisposición genética de la misma.<sup>3</sup> Esta, al igual a otras patologías que no se ven comúnmente, tienen predisposición por el sexo masculino, sin que exista información adicional de las razones biológicas al respecto.<sup>8-10</sup>

La hernia lumbar, es una anomalía poco frecuente que representa aproximadamente el 1.5% de los defectos de la pared abdominal, es congénita en el 17% de los casos, está asociada a defectos congénitos<sup>3,6</sup> y en algunos casos a diabetes materna,<sup>11</sup> se localiza en los triángulos de Grynfeldt (superior), siendo el sitio más común y de Petit (inferior).<sup>2,3</sup> La hernia lumbar suele manifestarse en forma de tumoración que incrementa de tamaño durante

el llanto, o maniobras de valsalva.<sup>2,3</sup> Los cuerpos vertebrales más afectados son las últimas vértebras dorsales y las primeras lumbares.<sup>5,6</sup>

Las anomalías costales consisten en ausencia, hipoplasia o fusión costal y las últimas costillas son las más afectadas.<sup>6</sup>

Para confirmar el diagnóstico son de elección la ecografía, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RMN), además dan información sobre el contenido de la hernia y el nivel de afección de las vértebras y costillas.<sup>7,8</sup>

Es importante mencionar que el SLCV es una rara malformación, que amerita una resolución quirúrgica temprana debido a que, a medida que el niño crece se hace más difícil la reparación.<sup>4</sup> Existen reportados, menos de 30 casos en el mundo desde la primera descripción en 1972 realizada por Touloukian.<sup>1,5</sup>

## Caso clínico

Masculino de 10 días, nacido por cesárea en el hospital Vicente Corral, hijo de madre primigesta BRh+, de 22 años, se realizó 6 controles prenatales, 5 ecografías (en última ecografía 6 semanas previas a la cesárea le es diagnosticado meningocele, retardo del crecimiento intrauterino, ectasia renal izquierda, síndrome malformativo y criptorquidia (tabla 1), hierro y ácido fólico desde las 12 SG, vacuna antitetánica 1 dosis, no refiere infección de

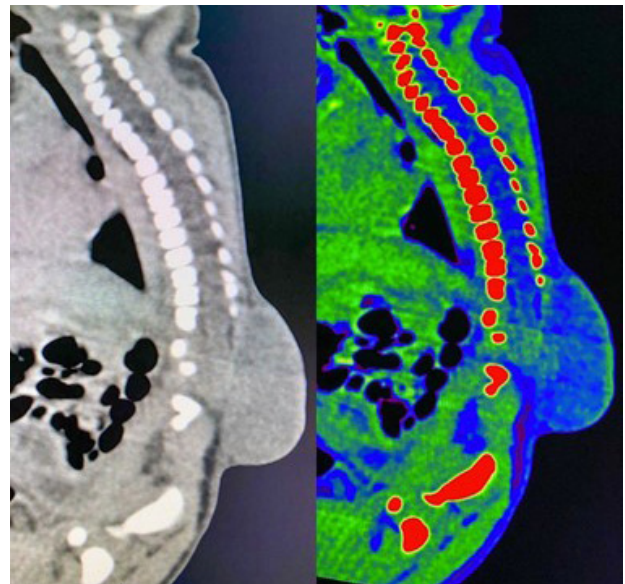
**Tabla 1.** Exámenes complementarios.

Fecha	Examen	Resultado
4/06/2020 (6 semanas previas a cesárea)	Ecografía	Meningocele, retardo del crecimiento intrauterino, ectasia renal izquierda y criptorquidia
20/7/2020	TAC	Fusión de las costillas derechas primera y segunda; tercera y cuarta, 11 y 12, además costilla 13 accesoria derecha y 13, 14 del lado izquierdo, así como múltiples defectos de fusión de cuerpos vertebrales lumbares y sacros, escoliosis de convexidad derecha meningocele hidronefrosis renal izquierda
	Biometría	leucocitos 14500 /uL, Neutrófilos de 64.7%, linfocitos 25.3%, plaquetas 180.000 /uL, hemoglobina 16.3 g/dL, hematocrito 46.5 %
	Tiempos	TP 11.9 seg, TPT 47.3 seg
	Química sanguínea	glucosa 102 mg/dL, urea 23 mg/dL, creatinina 0.84 mg/dL
	Proteínas	albumina 3.5 g/dL, globulina 1.2 g/dL
	Prueba de toxoplasmosis	IgG para toxoplasma positivo, IgM para toxoplasma negativo
23/7/2020	RM	Mielomeningocele toracolumbar, defecto de fusión de T12 a L2 de aproximadamente 15 x 9mm con protrusión de contenido medular y meníngeo, formación quística de aproximadamente 5.2 x 3.3 x 3.8 cm, defecto de la pared abdominal con protrusión de contenido intestinal
03/8/2020	Biometría	: leucocitos 8300 /uL, Neutrófilos de 24.2%, linfocitos 60.4%, plaquetas 420.000 /uL, hemoglobina 15.5 g/dL, hematocrito 43.7 %
	Química sanguínea	glucosa 90 mg/dL, urea 12 mg/dL, creatinina 0.31 mg/dL
	Proteínas	albumina 3.7 g/dL, globulina 1.7 g/dL
	Electrolitos	Dentro de parámetros normales

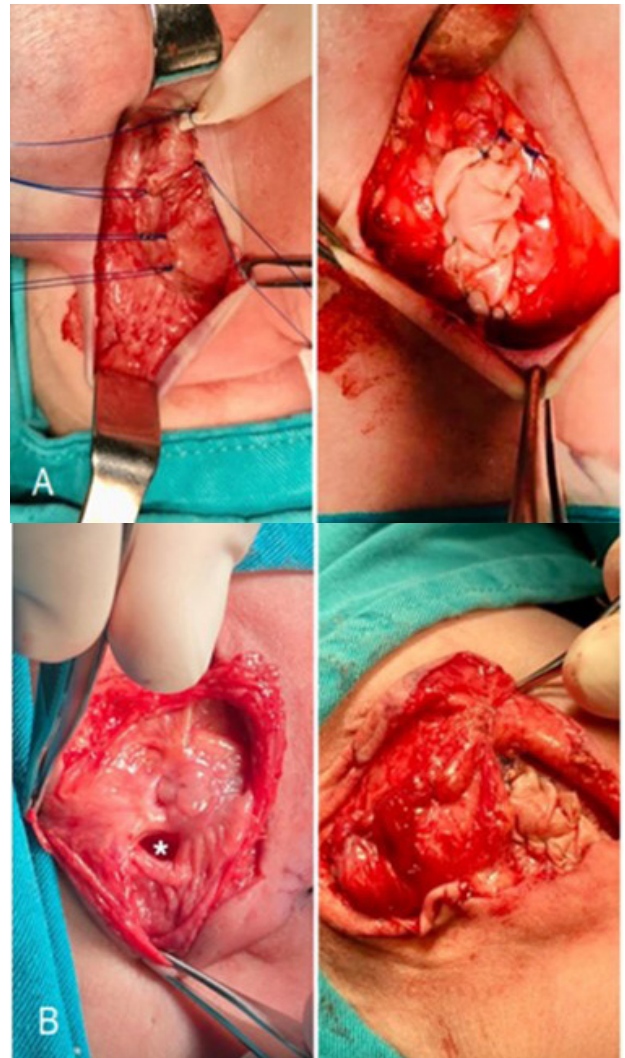
vías urinarias y vaginosis, nace a las 37 SG, ruptura de membranas intracesárea, líquido amniótico claro, peso: 2,320gr, talla: 42 cm, perímetro cefálico 32 cm, Apgar 7 – 9. Posteriormente al minuto de vida presenta FC < 100 lat/min se administra un ciclo de UPP con buena respuesta, al examen físico presentó asimetría facial, pabellón auricular de implantación baja, cuello corto, tórax: hipertelorismo mamario, región lumbar derecha: tumoración de 6x4 cm blanda, fluctuante, con mancha hiperocrómica de 2 mm a nivel de su base, además tumoración redondeada, reducible, de 4 x 5 cm en flanco derecho, que incrementaba de tamaño con el llanto (figura 1), escoliosis dorso lumbar; genitales ausencia de testículos de bolsas escrotales, hernia inguino escrotal. Extremidades: artrogriposis de miembro superior, camptodactilia en mano derecha, genu varum bilateral. En rayos X se observa calcificaciones en tibia derecha y radio izquierdo, presencia de costillas en tenedor derecha. En ecografía abdominal: reflujo vesicoureteral con gran dilatación del uréter, pelvis y cálices izquierdos, pérdida de las impresiones papilares y tortuosidad ureteral La TC de columna reportó múltiples alteraciones esqueléticas del raquis y la caja torácica, fusión de 1ra y 2da, 3era y 4ta, costilla 11 y 12 derechas, costilla 13 accesoria derecha y 13, 14 izquierdas, múltiples defectos de fusión de cuerpos vertebrales lumbares y sacros (figura 2), meningocele (figura 3), hidronefrosis renal izquierda más megaureter. TC cráneo normal. En la RMN se observó: mielomeningocele toracolumbar, defecto de fusión de T12 a L2 de aproximadamente 15x9mm con protrusión de contenido medular y meníngeo con formación quística de intensidad similar al líquido cefalorraquídeo (LCR) de



**Figura 1.** Tumoración de 6x4 cm blanda, fluctuante, en región lumbar y masa redondeada, reducible, de 5x4 cm en flanco derecho, que incrementaba de tamaño con el llanto.



**Figura 2.** Mielomeningocele.



**Figura 3.** A: Cierre de hernia ; B: Plastia de mielomeningocele.

aproximadamente 5.2x3.3x3.8cm (figura 3), escoliosis torácica de convexidad derecha (figura 2), defecto de la pared abdominal de 4.6mm con protrusión de contenido intestinal por el defecto. Las pruebas genéticas mostraron Cariotipo 46,XY.

Con el diagnóstico de síndrome lumbocostovertebral más mielomeningocele se realizó con enfoque abierto cierre simple de hernia lumbar con prolene 3/0 y refuerzo de la pared con parche de pericardio de bovino (figura 4), plastia de mielomeningocele (figura 5), sin complicaciones. Se encontró defecto de pared de aproximadamente 1cm con contenido intestinal, quiste paravertebral derecho de 6x4cm, defecto del tubo neural de 1.5 cm, sin compromiso de raíces nerviosas, no salida de LCR. El cultivo de líquido de contenido de quiste fue negativo.

Evolución favorable hasta el momento del alta 5 días después del procedimiento, paciente no acudió a nuevo control.

### Discusión

CEL SLCV es un conjunto raro de anomalías que compromete a las costillas, vértebras, y músculos de la pared abdominal, puede estar asociado con otras múltiples anomalías como mielomeningocele,<sup>7</sup> hernia inguinal, pie equinovarus, ausencia de riñón, anomalías cardíacas, entre otras.<sup>5,12</sup>

El SLCV según Touloukian puede deberse a un defecto somático que ocurre durante la tercera a la quinta semana de la embriogénesis humana por anoxia transitoria produciendo las malformaciones.<sup>1,3</sup> Según G. Kumar durante la tercera a quinta SG existe una alteración de la neurulación y formación defectuosa de somitas y su diferenciación en vértebras, costillas y músculos del tronco.<sup>3,5,13</sup> Según K. Harris, este síndrome también puede estar asociado con la anomalía VACTREL que incluye defectos vertebrales, atresia anal, defectos cardíacos, fistula traqueo-esofágica, anomalías renales, y anomalías en las extremidades.<sup>12,14</sup> Otra teoría es la alteración del mesodermo a la cuarta SG y además se puede asociar a hernia subcostal congénita. Se han informado 7 casos de esta relación.<sup>4</sup>

El SLCV puede estar presente al nacer o notarse en una edad más avanzada;<sup>2,3</sup> en nuestro caso se manifestó desde el nacimiento e incluso en la última ecografía, 6 semanas antes del nacimiento, ya se evidenció la hernia y el meningocele. El contenido del saco herniario suele ser intestino delgado o grueso, mesenterio, epiplón, apéndice, ciego, estómago, ovario, bazo en lado izquierdo,<sup>5</sup> riñón en raras ocasiones,<sup>2</sup> Según Rattan, en la mayoría de los casos el intestino delgado y el intestino grueso son el contenido del saco herniario,<sup>8</sup> en nuestro caso el contenido fue de intestino delgado y epiplón.

En un estudio retrospectivo de 15 años sobre hernia lumbar congénita realizado por Rattan et al en India, encontró 14 casos y todos asociados con SLCV, el 100% se presentaron dentro de los primeros 2 años y se mane-

jaron con cirugía abierta, el 85.7% de casos fueron en el lado derecho y con predominio en el sexo masculino;<sup>8</sup> en nuestro caso también se presentó en un paciente masculino en el lado derecho y además se asoció a camptodactilia en mano derecha, genu varum bilateral, testículos no descendidos y mielomeningocele, al igual que en el estudio reportado por Sengar de 6 casos donde evidenció, asociación de este síndrome con pie equinovarus, defectos del tubo neural y testículo no descendido. En el primer caso reportado por Touloukian en 1972<sup>1,14</sup> hubo hidronefrosis al igual que en nuestro caso. El tratamiento consiste en cerrar el defecto de la pared que puede ser con cierre simple,<sup>4</sup> o refuerzo con malla de prolene o politetrafluoroetileno (PTFE) en defectos grandes,<sup>2,3</sup> la cirugía debe realizarse de forma temprana cuando el tamaño del defecto es pequeño,<sup>2</sup> debido a que, el aumento de tamaño predispone a complicaciones como incarceration y estrangulación,<sup>15</sup> en nuestro paciente se realizó cierre simple y refuerzo con parche de pericardio de bovino.

### Conclusión

El síndrome lumbocostovertebral es una patología de rara presentación, que incluye alteraciones en las vértebras, costillas y músculos de la pared abdominal, puede estar asociada a múltiples malformaciones congénitas, amerita una resolución quirúrgica temprana de la hernia con cierre simple o malla en defectos grandes y plastia de mielomeningocele para evitar complicaciones, y además requiere de un manejo multidisciplinario por la diversidad malformaciones asociadas.

### Referencias

1. Touloukian, R.J. The lumbocostovertebral syndrome: a single somatic defect. *Surgery* 1972, 71, 174–181.
2. Gupta, L.; Mala, T.; Gupta, R.; Malla, S. Lumbocosto-vertebral syndrome with congenital lumbar hernia. *APSP J. Case Rep.* 2014, 5, 5–5.
3. Eshetu, B.; Mekonnen, T.; Berhane, M. Lumbocosto-Vertebral Syndrome with Congenital Lumbar Hernia: Case Report. *Ethiop. J. Health Sci.* 2019, 29, 413, doi:10.4314/ejhs.v29i3.15.
4. Muncie, C.; Ng, C.; Giles, H.; Blewett, C. Congenital subcostal hernia in a patient with Lumbo-Costovertebral Syndrome, case report and review of the literature. *J. Pediatr. Surg. Case Rep.* 2016, 14, 49–51, doi:10.1016/j.jpedsurg.2016.09.008.
5. Sengar, M.; Manchanda, V.; Mohta, A.; Jain, V.; Das, S. Intercostal variant of lumbar hernia in lumbocostovertebral syndrome: our experience with 6 cases. *J. Pediatr. Surg.* 2011, 46, doi:10.1016/j.jpedsurg.2011.05.010.
6. Albarracín, M. de los A.; Groisman, B.; Liascovich, R.; Barbero, P.; Bidondo, M.P. Síndrome lumbocostovertebral: primer reporte de caso en Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2019, 117, 377–381, doi:http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e377.

7. Singh, G.; Ahuja, S.; Kumar, R.; Chandra, A.; Ojha, B.; Singh, C.; Gupta, S. Posterior spinal dysraphism with lumbocostovertebral syndrome. *Br. J. Neurosurg.* 2010, 24, 216–218, doi:10.3109/02688690903506143.
8. Rattan, K.N.; Agarwal, A.; Dhiman, A.; Rattan, A. Congenital Lumbar Hernia: A 15-Year Experience at a Single Tertiary Centre. *Int. J. Pediatr.* 2016, doi:https://doi.org/10.1155/2016/7162475.
9. Ortiz-Prado, E.; Castillo, T.A.; López, M.O.; Rubio, M.A.; Bermeo, L.E. Post-Traumatic Subdural Hygroma: A One Year Follow up Case Report and Literature Review. *Glob J Health Sci* 2016, 8, 239.
10. Ruiz-Flores, A.; Ortiz-Prado, E.; Simbaña-Rivera, K.; Gómez-Barreno, L.; Vásconez, E.; Paz, C.; Borrero, A.; Arteaga Espinosa, M.E. Disfunción Mioneural Periférica Como Único Elemento Para El Diagnóstico De La Distrofia Miotónica Tipo I. *Rev. Ecuat. Neurol.* 2019, 28, 109–116.
11. Okumus, N.; Bas, A.Y.; Demirel, N.; Zenciroglu, A.; Surmeli, S.; Ceylaner, S. Lumbocostovertebral syndrome in an infant of a diabetic mother. *Am. J. Med. Genet. A.* 2010, 152A, 1374–1377, doi:10.1002/ajmg.a.33465.
12. Sisodiya, R.S.; Panda, S.S.; Ratan, S.K. Lumbocosto-vertebral syndrome with inguinal hernia and other anomalies. 2017, 2, doi:10.1136/bcr-2016-216974.
13. Kumar, G.S.S.; Kulkarni, V.; Haran, R.P. Lumbocosto-vertebral syndrome with posterior spinal dysraphism. *Neurol. India* 2005, 53, 351, doi:10.4103/0028-3886.16943.
14. Harris, K.; Dorn, C.; Bloom, B. Lumbocostovertebral syndrome with associated VACTERL anomalad: a neonatal case report. *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.* 2009, 29, 826–827, doi:10.1038/jp.2009.82.
15. Staines-Orozco, D.H.S.; Galindo-Campos, D.M.A. Hernia lumbar congénita y síndrome lumbocosto-vertebral. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Acta Pediátrica México* 2008, 29, 166–168.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses.

# Carcinoma de Células de Merkel en Paciente con Esclerosis Múltiple en Tratamiento con Fingolimod

## *Merkel Cell Carcinoma In A Patient With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod*

Alvaro Lambea-Gil, Berta Sebastián-Torres, Miguel Angel Trigo-Cebrián, Jesús Martín-Martínez, José Ramón Ara-Callizo

### Resumen

El fingolimod es un tratamiento modificador de la enfermedad ampliamente utilizado en Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente. El fármaco bloquea la salida de los linfocitos de los ganglios linfáticos, con la consiguiente linfopenia secundaria. Esto aumenta el riesgo de infecciones y de tumores cutáneos no melanocíticos. Presentamos el caso de un paciente en tratamiento con fingolimod que sufrió posteriormente de carcinoma de células de Merkel. Realizamos una revisión de la literatura para ayudar a entender esta relación entre inmunosupresión, infecciones oportunistas y cáncer.

**Palabras clave:** Cáncer, Carcinoma de células de Merkel, Fingolimod, Inmunosupresión, Efectos adversos, Esclerosis Múltiple

### Abstract

Fingolimod is a disease-modifying therapy widely used in Relapsing-Remittent Multiple Sclerosis. It blocks the capacity of lymphocytes to leave the lymph nodes, causing lymphopenia. This increases the risk of infections, but also non-melanocytic skin tumours. We report a case of Merkel cell carcinoma in a patient treated with fingolimod and a review of the literature, which helps to understand the relation between immunosuppression, opportunistic infections and cancer.

**Keywords:** Cancer, Merkel Cell Carcinoma, Fingolimod, Immunosuppression, Adverse effect, Multiple Sclerosis

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

### Introducción

En la última década, y gracias al nuevo arsenal terapéutico, hemos observado un cambio significativo en el pronóstico de los pacientes con esclerosis múltiple (EM). Sin embargo, la llegada de nuevos fármacos modificadores de la enfermedad se ha acompañado de un aumento de efectos adversos, destacando el compromiso del sistema inmunológico por la inmunosupresión prolongada. Esta inhibición del sistema adaptativo la observamos en el aumento de infecciones oportunistas, pero también en la asociación con enfermedad neoplásica, alguna de ella secundaria a determinadas infecciones.<sup>1</sup>

Fingolimod es un antagonista funcional del receptor esfingosina-1-fosfato que compromete la inmunidad celular al producir un secuestro linfocitario en los ganglios linfáticos. El fármaco impide la salida de los linfocitos T vírgenes y de memoria central, con la consiguiente linfopenia en sangre periférica por redistribución linfoide. Esto se ha relacionado con un aumento del riesgo de infecciones, destacando los virus herpes y diversos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva por poliomavirus JC!<sup>1</sup>

Además, se ha registrado un repunte de tumores cutáneos en pacientes tratados con este fármaco. Su acción sobre los esfingolípidos parece tener un efecto sobre las células epidérmicas aún no bien conocido, que explicaría la mayor incidencia de tumores cutáneos no melanocíticos, principalmente carcinomas basocelulares. Su relación con el melanoma maligno es más cuestionada.<sup>2</sup>

Hasta la fecha, solo se han reportado tres casos previos de este efecto adverso.<sup>3-5</sup> Con esta nota clínica, presentamos un nuevo reporte, revisando la bibliografía disponible y resumiendo los eventos previos, con el objetivo de ayudar a entender la relación entre el fingolimod y este tipo de cáncer.

Hasta la fecha, solo se han reportado tres casos previos de este efecto adverso.<sup>3-5</sup> Con esta nota clínica, presentamos un nuevo reporte, revisando la bibliografía disponible y resumiendo los eventos previos, con el objetivo de ayudar a entender la relación entre el fingolimod y este tipo de cáncer.

### Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 64 años con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente y un inicio de síntomas a los 39 años de edad, con diferentes tratamientos inmunosupresores desde su diagnóstico (Tabla 1, paciente A). Por ineficacia del esquema previo, comienza con fingolimod en pauta habitual, un comprimido oral diario de 0.5 mg, con un rango de linfopenia durante el tratamiento entre 500-800 células/ $\mu$ L. A los 7 meses de inicio del tratamiento, presenta molestias locales en región deltoidea de brazo derecho con aparición de una lesión nodular eritematosa de crecimiento progresivo, hasta su ulceración 3 meses después (Figura 1A), momento en el que solicita asistencia médica.

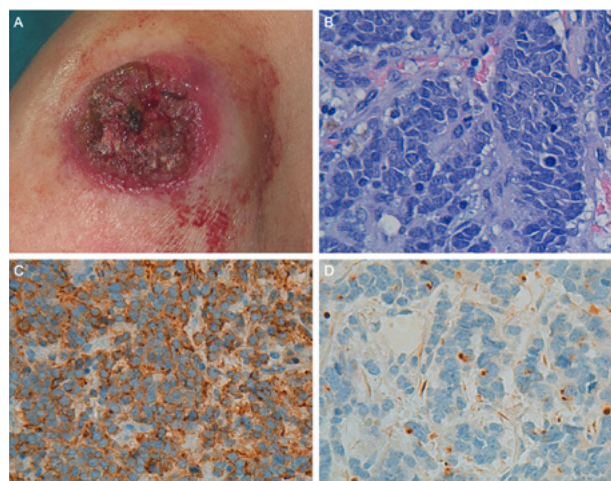
Se realiza biopsia cutánea de la lesión (Figura 1B-D), con sospecha de carcinoma neuroendocrino, y se amplía el estudio con resección completa y vaciamiento axilar, llegando al diagnóstico definitivo de carcinoma de células de Merkel (CCM) con infiltración de hipodermis y metástasis a ganglios linfático. La inmunohistoquímica muestra un tumor de alto grado con Ki67 del 75%. Cromogranina, sinaptofisina y enolasa positivos. Positividad característica de CK20 patrón dot-like con CK7 y TTF-1 y S-100 negativas, lo que descarta otras opciones como metástasis de carcinoma de microcítico de pulmón y melanoma. Se estima un estadio inicial pT2N1b.

A pesar de tratamiento complementario con quimioterapia (carboplatino-etopósido) y radioterapia regional, sufre a los pocos meses una recidiva local, con metástasis a distancia en hueso, mama, estómago, páncreas y retroperitoneo. Durante el primer año, se decide retirar fingolimod,

sin cambiar a otra terapia modificadora de la esclerosis múltiple. La paciente finalmente falleció en el contexto de una hemorragia digestiva, a los 26 meses del diagnóstico.

### Discusión

El CCM, también conocido como carcinoma neuroendocrino primario cutáneo, es un tumor poco frecuente pero muy agresivo. Su población de riesgo clásica son varones caucásicos de edad avanzada con marcada exposición solar. No obstante, se ha reportado una mayor



**Figura 1.** Examen macroscópico (A): Lesión nodular ulcerada con halo eritematoso peritumoral en región deltoidea de brazo derecho. Examen microscópico (B-D): La tinción con hematoxilina-eosina (B) muestra una proliferación en dermis de células pequeñas redondeadas de núcleo hiper cromático y aspecto neuroendocrino. La inmunohistoquímica evidencia una expresión citoplasmática granular para cromogranina (C), y un patrón "dot-like" paranuclear positivo para CK20 (D).

**Tabla 1.** Características de los pacientes con EM en tratamiento con fingolimod que desarrollaron CCM, incluyendo el caso actual (paciente A). "dot-like" paranuclear positivo para CK20 (D).

Caso	Tratamiento	Linfopenia	Inicio CCM	CM2B4	Supervivencia
A. Mujer 64 años EMRR desde 1998	Azatioprina (1991-95) IFN $\beta$ -1b (1996-2008) AG (2008-2013) Fingolimod (2013-14)	500-800/ $\mu$ L	Octubre 2013	No realizado	26 meses
B. Mujer 45 años <sup>3</sup> EMRR desde 2000 DM2 desde 1992	IFN $\beta$ -1b (previously) AG (previously) Fingolimod (2014-16)	390-850/ $\mu$ L	No registrado	Positivo en células tumorales	Desconocida
C. Hombre 61 años <sup>4</sup> EMRR desde 1996 Fumador	IFN $\beta$ -1b (1996-97) AG (1997-2004) Azatioprina (2001-04) Natalizumab (2006-11) Fingolimod (2011-16)	280-930/ $\mu$ L	Noviembre 2015	Positivo en células tumorales	11 meses
D. Mujer 54 años <sup>5</sup> EMRR desde 1997 Fumadora	IFN $\beta$ -1b (previously) Fingolimod (2011-16)	210-870/ $\mu$ L	Octubre 2015	Positivo en células tumorales	Desconocida

CCM: Carcinoma de células de Merkel; MCPyV: Merkel Cell Polyomavirus; EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; IFN $\beta$ : Interferon  $\beta$ ; GA: Acetato de Glatirámico; CM2B4: MCPyV large T-antigen antibody.

frecuencia de aparición en personas inmunodeprimidas, bien en contexto del uso de tratamiento inmunosupresor o por el virus de la inmunodeficiencia humana. En estos casos, presenta una aparición más temprana y un curso más acelerado<sup>6</sup>

Aunque se desconoce su etiopatogenia con exactitud, hasta un 80% de los casos se han asociado al poliomavirus de células de Merkel (MCPyV), de una forma similar a como el virus del papiloma humano se relaciona a cáncer cervical. Al igual que otros poliomavirus, como el JC, el MCPyV infecta a la mayoría de la población a edades tempranas, con una primoinfección asintomática y manteniéndose activo, pero inocuo, a lo largo de la vida del huésped. Dicha situación podría descompensarse en situaciones de inmunodepresión, siendo el único poliomavirus asociado claramente a cáncer<sup>7</sup>

En nuestro caso, de acuerdo al algoritmo de causalidad de Naranjo<sup>8</sup>, vemos probable que la inmunosupresión celular secundaria a fingolimod que presentaba nuestra paciente favoreciese el efecto oncogénico del poliomavirus y el desarrollo de CCM con un curso muy agresivo; y así se notificó a farmacovigilancia. Aunque no dispusimos de tinción inmunohistoquímica específica con CM2B4 para demostrar la integración de ADN de MCPyV en el genoma de las células tumorales, el contexto epidemiológico de nuestra paciente nos hace pensar en este desencadenante.

La Tabla 1 muestra los casos descritos hasta el momento de pacientes con EM y tratamiento con fingolimod que han desarrollado este tumor cutáneo<sup>3-5</sup>. Nos parece importante destacar el conjunto de estos casos dada la asociación de este fármaco, extendido en EM activa, a linfopenia mantenida y un tipo específico de tumor cutáneo. Esto ayudará a entender su correlación con inmunosupresión e infección latente de poliomavirus.

Estas descripciones, junto con el mayor reporte de casos de otras neoplasias cutáneas, apoyan la recomendación ya recogida en ficha técnica de revisión dermatológica cada 6-12 meses en estos pacientes tratados con Fingolimod<sup>9</sup>

## Referencias

1. Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S et al. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1756286419836571. <https://doi.org/10.1177/1756286419836571>
2. Lebrun C, Rocher F. Cancer Risk in Patients with Multiple Sclerosis: Potential Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs.* 2018;32(10):939-49. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0564-y>
3. Beadnall HN, Gill AJ, Riminton S, Barnett MH. Virus-related Merkel cell carcinoma complicating fingolimod treatment for multiple sclerosis. *Neurology.* 2016;87(24):2595-97. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003434>
4. Mahajan KR, Ko JS, Tetzlaff MT, Hudgens CW, Billings SD, Cohen JA. Merkel cell carcinoma with fingolimod treatment for multiple sclerosis: A case report. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;17:12-14. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.06.004>
5. Calvi A, De Riz M, Lecchi E, Pietroboni A, Ghezzi L, Scarioni M, et al. Merkel cell carcinoma in a patient with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod. *J Neurol Sci.* 2017;381:296-97. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.09.003>
6. Llombart B, Requena C, Cruz J. Actualización en el carcinoma de células de Merkel: Epidemiología, etiopatogenia, clínica, diagnóstico y estadificación. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(2):108-19. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.07.022>
7. DeCaprio JA. Merkel cell polyomavirus and Merkel cell carcinoma. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017;372(1732):20160276. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0276>
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
9. European Medicines Agency: EMEA/H/C/002202 - II/0053 03/09/2019 Gilenya: EPAR - Product Information, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_en.pdf), Diciembre 2019.

# Síndrome de Persona Rígida de Causa Paraneoplásica. Claves Diagnósticas en una Entidad Rara

## *Stiff Person Syndrome Of Paraneoplastic Cause. Diagnostic Keys In A Rare Entity*

Braulio Martínez-Burbano<sup>1</sup>, Eduardo Castro-Uquillas<sup>2</sup>, Andrea Martínez-Núñez<sup>3</sup>

### Resumen

**Introducción:** Los desórdenes paraneoplásicos ejercen su efecto a través de mecanismos inmunológicos y no por invasión directa del tumor; de esta manera los tumores localizados fuera del sistema nervioso inducen la producción de anticuerpos contra antígenos: de la superficie neuronal, intracelulares o sinápticos y afectan sitios distantes de su ubicación ya sea al sistema nervioso central como al periférico produciendo de esta forma diversas manifestaciones clínicas. Uno de estos síndromes es el de Persona Rígida que, aparte de ser una entidad rara, ocurre como un síndrome paraneoplásico apenas en el 5% de casos.

**Caso Clínico:** Hombre de 72 años con cuadro de 2 meses de evolución que inició con espasmos musculares dolorosos en la región dorsal y lumbar, evolucionando a rigidez con postura en hiperextensión axial y apendicular, marcha pseudoespástica, hiperreflexia; ante la sospecha de síndrome de Persona Rígida se inició el trabajo diagnóstico y se encontraron niveles elevados de Ac anti GAD65 y posteriormente un Linfoma No Hodgkin. Recibió inmunoterapia y tratamiento oncológico.

**Conclusión:** Los síndromes paraneoplásicos deben ser identificados según el fenotipo clínico y la determinación de anticuerpos antineuronales. La alta sospecha y el diagnóstico rápido son necesarios para lograr un tratamiento oportuno y evitar injuria permanente.

**Palabras clave:** Anticuerpos antineuronales, desórdenes paraneoplásicos, síndrome de Persona Rígida, linfoma No Hodgkin

### Abstract

**Introduction:** Paraneoplastic disorders exert their effect through immunological mechanisms and not by direct invasion of the tumor; in this way tumors located outside the nervous system induce the production of antibodies against antigens: on the neuronal surface, intracellular or synaptic and affect distant sites from its location to either the central or peripheral nervous system, thus producing various clinical manifestations. One of these syndromes is the Stiff Person syndrome, which, apart from being a rare entity, occurs as a paraneoplastic syndrome in only 5% of cases.

**Clinical Case:** A 72-year-old male patient, a 2-month evolution that began with painful muscle spasms in the dorsal and lumbar region, evolved to rigidity with posture in axial and appendicular hyperextension, pseudospastic gait, hyperreflexia; due to the suspicion of Stiff Person syndrome a diagnostic work-up was begun finding high levels of Ab anti GAD65 and later a Non-Hodgkin's Lymphoma. The patient received immunotherapy and cancer treatment.

**Conclusion:** Paraneoplastic syndromes must be identified according to the clinical phenotype and the determination of antineuronal antibodies. High suspicion and rapid diagnosis are necessary to achieve timely treatment and avoid permanent injury.

**Keywords:** Antineuronal antibodies, paraneoplastic disorders, stiff-person syndrome, Non-Hodgkin lymphoma

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

### Introducción

Los desórdenes paraneoplásicos producen una diversidad de manifestaciones clínicas por la potencialidad de afectar varias áreas del sistema nervioso central, periférico, unión neuromuscular y músculos, debido a que en su mecanismo de génesis intervienen mecanismos inmunológicos

y producción de anticuerpos que afectan sitios distantes y preceden a la detección de los tumores causantes del desorden. Hace 2 décadas apenas se habían identificado 4 entidades de esta naturaleza sin embargo en años siguientes entidades catalogadas como idiopáticas o degenerativas han cambiado en su concepción y así se ha ampliado el

<sup>1</sup>Médico Neurólogo, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Departamento de Neurología. Quito-Ecuador.

<sup>2</sup>Médico Neurólogo, Hospital Metropolitano, Departamento de Neurología. Quito-Ecuador.

<sup>3</sup>Médico Radiólogo, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Departamento de Medicina Nuclear. Quito-Ecuador.

Correspondencia:

Braulio Alexander Martínez Burbano

Dirección: Av. Granda Centeno Oe6-10 y Francisco Cruz Miranda, Quito-Ecuador, código postal EC170104

Teléfono: 0997813887

E-mail: brauliomart@yahoo.com

Código de investigador: <https://orcid.org/0000-0002-2007-6753>



espectro de los desórdenes paraneoplásicos gracias a la detección cada vez mayor de autoanticuerpos neuronales.<sup>1-5</sup>

El diagnóstico sindrómico se basa en el fenotipo clínico y en la detección usualmente de uno o más anticuerpos antineuronales con la limitación de que existe superposición de muchos de ellos, mientras que el diagnóstico etiológico se relaciona con el tipo de anticuerpos detectados, lo cual en última instancia define el tipo de tratamiento y la posibilidad de instaurarlo lo más temprano posible y también el pronóstico del paciente.<sup>6,7</sup>

Nosotros presentamos el análisis de un caso de un Síndrome de Persona Rígida (SPS por sus siglas en inglés) de etiología paraneoplásica que corresponde solo a un 5% de los casos en comparación con la etiología autoinmune que es la más frecuente;<sup>8</sup> el diagnóstico sindrómico fue basado en claves clínicas y el diagnóstico etiológico en claves precisas de laboratorio debido a la limitación tecnológica y de presupuesto de nuestra institución para la determinación de un amplio panel de anticuerpos antineuronales.

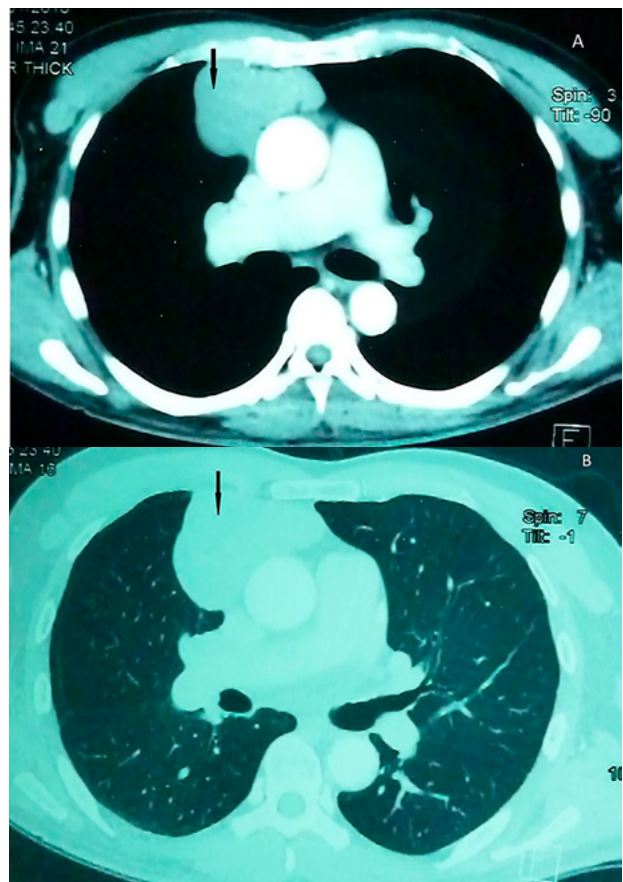
### Caso clínico

Paciente masculino de 72 años de edad, con historia de hipertensión arterial tratada con olmesartan y amlodipina. Admitido a un primer centro hospitalario por un cuadro de 10 días de evolución de espasmos musculares dolorosos que aparecían en episodios, al inicio en músculos de la región axial tanto dorsal como lumbar y que a los pocos días se extendieron a músculos de miembros inferiores provocando una rigidez axial y apendicular que incrementaba en la noche llevándolo a una postura en hiperextensión axial y de miembros inferiores. Estos episodios, durante el día, eran desencadenados por estímulos táctiles o sonoros. No se definió una etiología y fue medicado con baclofeno y diazepam vía oral con lo que los síntomas mejoraron parcialmente. Sin embargo, en las siguientes semanas el cuadro empeoró: los espasmos se tornaron constantes, lo que le provocó una marcha pseudoespástica y con esto presentó varias caídas y limitación funcional para deambular obligándolo al uso de silla de ruedas. También presentó prurito importante en todo el cuerpo y empezó a tener ansiedad y cambios en su comportamiento con conductas obsesivo-compulsivas. Fue admitido esta vez a nuestro hospital a los 2 meses desde el inicio de los primeros síntomas, encontrando en el examen neurológico rigidez en musculatura paraespinal y en miembros inferiores, hiperekplexia desencadenada por estímulo táctil o sonoro, espasticidad, hiperreflexia en miembros inferiores, clonus aquileo y una respuesta de triple flexión. Se sospechó un SPS y se inició el trabajo de confirmación sindrómica con una electromiografía que determinó una actividad muscular continua. Se solicitó la determinación de anticuerpos anti GAD 65, anti amfi-

sina y anti receptores de glicina (ninguno se realiza en nuestro país) de los cuáles solo se pudo realizar el primero.

La muestra se remitió a Rochester Mayo Clinic con el siguiente resultado: Ácido Glutámico Decarboxilasa (GAD 65) en líquido cefalorraquídeo (LCR): 43 nmol/L (menor a 0,02) = 4300 U/ml (valor normal 0-5). Un body scan demostró una masa extrapulmonar con inclusión mediastinal anterior de 6x7 cm de diámetro (figura 1), de densidad homogénea en el rango sólido, un nódulo subpleural en el segmento apical del lóbulo pulmonar inferior derecho de 5mm y otro subpleural posterobasal izquierdo de 3 mm de diámetro respectivamente. Entonces se sometió a tomografía por emisión de positrones (PET CT): F18-FDG: que demostró una masa mediastinal hipermetabólica de 6.6 x 5.5 x 4.7 cm en sus diámetros longitudinal, transversal y anteroposterior (figura 2). Con estos hallazgos se realizó biopsia percutánea: que determinó mediante el estudio histopatológico: Linfoma No Hodgkin Inmunofenotipo T.

Con todos estos resultados fue confirmado el diagnóstico de SPS de etiología paraneoplásica. Durante su hospitalización recibió: baclofeno, clonazepam, ácido valproico,



**Figura 1.** TAC de tórax (A y B): muestra masa mediastinal anterior (flechas negras)

metilprednisolona 1 gr IV diario por 5 días, inmunoglobulina intravenosa (IVIG) a una dosis total de 2 mg/Kg de peso y al confirmar el Linfoma se sometió a quimioterapia con protocolo R-CHOP 6 ciclos y posteriormente radioterapia con 50 Gys. Con este tratamiento se consiguió una recuperación completa con remisión total de los síntomas y reincorporación del paciente a la actividad laboral. Seis meses posteriores se realizó un nuevo estudio de PET CT encontrándose: lesión de tejidos blandos en mediastino anterior, de aspecto residual, con bajo metabolismo glucídico. Criterios de Deauville: 2. Reducción morfometabólica de lesión conocida. Respuesta metabólica completa según criterios Percist (figura 3).

### Discusión

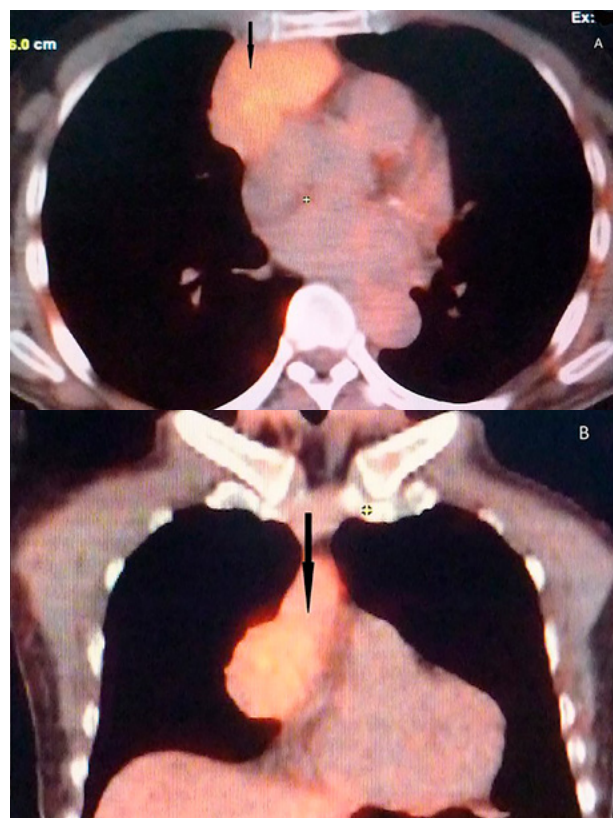
El SPS es un desorden neurológico raro con una base inmunológica en el cual anticuerpos ejercen un bloqueo funcional sobre la neurotransmisión inhibitoria sobre el sistema nervioso central<sup>8</sup>, este síndrome es más frecuente en mujeres que en hombres y se presenta entre la 4ta y 5ta década de la vida<sup>9,10,11</sup>

Nuestro caso es de un paciente de sexo masculino de 72 años que se presentó con rigidez muscular axial y en miembros inferiores, espasmos musculares dolorosos desencadenados por estímulos sonoros y táctiles; compatible con la forma clásica de SPS descrita en la literatura, la misma que inicia con rigidez muscular fluctuante en el tronco sigue a la región lumbar y luego se extiende a músculos de las regiones proximales de las extremidades principalmente piernas, además hiperlordosis lumbar<sup>3,7,12</sup> espasmos musculares dolorosos sobreañadidos catalogados como hiperekplexia adquirida (espasmos precipitados por estímulos externos)<sup>3,6,7,13</sup> en la literatura también se ha descrito una marcha hiper lordótica<sup>13,14</sup> y pseudo espástica como la reportada en el síndrome de rigidez de piernas;<sup>15</sup> este tipo de marcha también presentó nuestro paciente, lo que le ocasionó múltiples caídas. Otros síntomas que se presentan en el síndrome son: alteración del olfato y del gusto, prurito, dificultad en cambios de posición corporal al permanecer acostado,<sup>16,17</sup> síntomas psicológicos como desorden de ansiedad generalizada, depresión, trastorno obsesivo, fobias una de ellas expresada como miedo a caídas;<sup>8,11,12,16</sup> estos otros síntomas junto con las caídas actualmente se consideran como complicaciones del SPS<sup>18</sup> y también se encontraron en nuestro paciente.

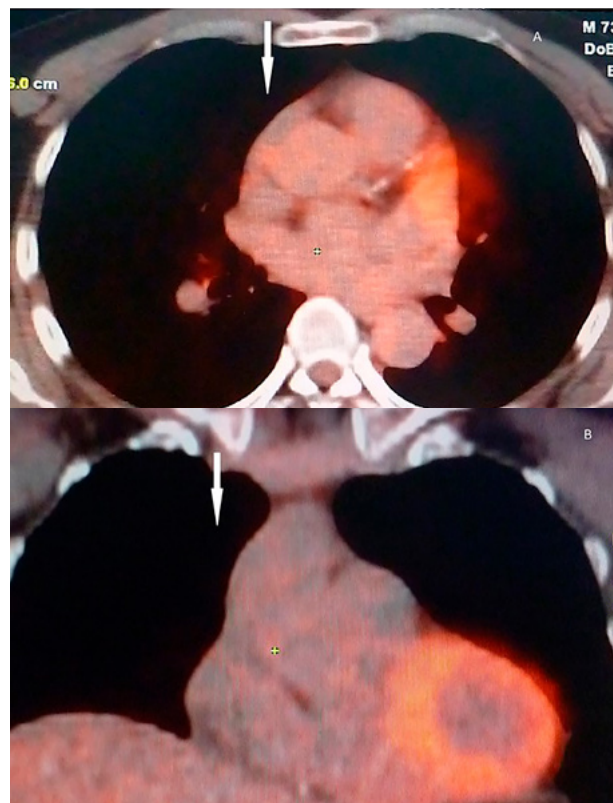
Los criterios diagnósticos establecidos para esta entidad son:

#### Criterios mayores:

1. Rigidez muscular en extremidades y musculatura axial en músculos paraespinales tóraco-lumbares que llevan a hiperlordosis,
2. Espasmos episódicos dolorosos sobreañadidos precipitados por estímulos táctiles, ruido inesperado o stress emocional,



**Figura 2.** PET-CT pre – QT (A y B): muestra masa mediastinal hipermetabólica (flechas negras)



**Figura 3.** PET-CT post – QT (A y B): Respuesta metabólica completa (ausencia de masa mediastinal) según criterios Percist (flechas blancas)

3. Electromiografía (EMG): confirmación de actividad continua de la unidad motora en músculos agonistas y antagonistas,
4. Ausencia de otros desórdenes neurológicos o deterioro cognitivo, que pudieran explicar los síntomas de rigidez;

*Criterios menores:*

1. Presencia de anticuerpos anti GAD 65 o anti-amifisina en suero evaluados por inmunocitoquímica, Western Blot o radioinmunoensayo,
2. Respuesta clínica a benzodiazepinas!<sup>19,20</sup> Todos estos criterios se cumplieron con nuestro paciente.

En el estudio electromiográfico de nuestro paciente se confirmó la presencia de actividad muscular continua en músculos paraespinales, como se encuentra reportado en la literatura, a pesar de alcanzar una relajación muscular durante el estudio, junto a otros parámetros como una relación Hmax/Mmax normal!<sup>21,22</sup>

En los estudios de laboratorio del caso presentado se encontró Ac anti GAD 65 en suero y en LCR. En la literatura se reporta que más del 80% de pacientes con SPS tienen Ac anti GAD 65 en suero o LCR!<sup>23,24</sup> éstos no se correlacionan con la severidad de los síntomas<sup>23</sup> y están asociados frecuentemente con causas autoinmunes!<sup>25</sup> sin embargo existen otros anticuerpos detectados, algunos con un rol patogénico potencial como es el caso de Ac Anti GABAA APR, Ac anti gephyrin, Ac anti receptores de glicina, Ac anti-amifisina, éstos 2 últimos asociados con linfoma, cáncer de mama y de pulmón!<sup>2,26,27,28</sup> Además, se ha reportado asociación del síndrome con otros tipos de cáncer como: timoma, carcinoma de células renales y adenocarcinoma de colon!<sup>2,6,7</sup>

Estos anticuerpos producen una respuesta inmuno mediada contra antígenos intracelulares, en el caso del GAD 65, a nivel de las terminales nerviosas presinápticas GABAérgicas disminuyendo la síntesis del GABA!<sup>3,8,24,29,30,31</sup> induciendo un estado de hiperexcitación neuronal por dos vías: 1. inhibición de las interneuronas a nivel de la médula espinal (vía GABAérgica) y a nivel supraespinal en el tronco cerebral (vía glicinérgica)<sup>14,20,25</sup> y 2. por facilitación intracortical a nivel del córtex motor (vía corticoespinal)<sup>32,33</sup>

Los anticuerpos anti GAD 65 pueden estar presentes en muchos otros síndromes neurológicos!<sup>27</sup> pero al constituir un criterio menor de SPS y junto con la clínica el diagnóstico se consideró realizado. No obstante, existen varios fenotipos que se superponen y no necesariamente se correlacionan con un anticuerpo específico por lo que la literatura recomienda realizar todo el panel de anticuerpos para definir la etiología del síndrome. Además, las pruebas paralelas de suero y LCR tienen la mayor sensibilidad y especificidad por lo que constituyen el estándar

de oro en el diagnóstico!<sup>28</sup> y puesto que en nuestro medio existe una completa limitación de testar todo el panel tanto por lo económico cuanto por lo tecnológico, el reto fue establecer la etiología sin tener la opción de solicitar otro marcador inmunológico (anticuerpo) en suero o en LCR y contando solo con claves clínicas y de laboratorio.

Los grupos etiológicos definidos según el estudio de Sarva H. et al son: autoinmune, paraneoplásico y criptogénico (éste último cuestionado por los propios autores)<sup>16</sup> en donde la edad de presentación fue la clave diagnóstica más importante. La mayor edad media de presentación fue de 59 años en el grupo de etiología paraneoplásica (hasta 81 años)<sup>16</sup> en nuestro caso, la edad es 73 años. La siguiente clave para el diagnóstico fue el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la presentación. El tiempo más corto o evolución más rápida fue de 3 meses en el mismo grupo etiológico!<sup>16</sup> en nuestro caso fueron 2 meses.

La siguiente clave diagnóstica fue de laboratorio. En el trabajo de Ariño H et al!<sup>34</sup> se analizaron retrospectivamente pacientes con diagnóstico definitivo o posible de síndromes paraneoplásicos sin anticuerpos onconeurales pero en quienes se identificó Ac anti GAD (en suero y en LCR) durante su investigación de etiología paraneoplásica. Se demostró que aquellos que tenían niveles de Ac anti GAD > 2000 U/ml, pacientes de género masculino y de mayor edad (la media de edad en el estudio fue 60 años) tienen un riesgo incrementado de tener un cáncer subyacente, por lo que el trabajo diagnóstico deberá ampliarse para encontrar la etiología. En nuestro paciente, el título de Ac anti GAD fue 4300 U/ml en LCR (valor normal 0-5) lo que motivó a ampliar el trabajo diagnóstico con estudios de imagen como body y pet scan (disponible en nuestra institución) encontrándose una masa mediastinal cuyo resultado histopatológico reveló un Linfoma No Hodgkin Inmunofenotipo T.

En la serie de Sarva H. et al, en el grupo paraneoplásico, el 47% de pacientes tuvieron Ac anti GAD, mientras que la positividad para Ac anti-amifisina fue en el 30% de pacientes. De 19 pacientes en este grupo paraneoplásico, solo 1 (5%) tuvo linfoma de Hodgkin. De los 19 pacientes, 16 (84%) mejoraron con alguna forma de tratamiento oncológico!<sup>16</sup>

Nuestro paciente recibió tratamiento sintomático a base de benzodiazepinas asociado a otros GABAérgicos como ácido valproico y baclofeno, todos en vía de administración oral, con lo que tuvo una mejoría parcial. Se inició también inmunoterapia de primera línea a base de metilprednisolona + IVIG por el tiempo de evolución subagudo, tal como lo recomienda en la literatura!<sup>12,18,28,35</sup> con lo que mejoró de forma importante. Recibió además tratamiento oncológico con lo que su mejoría fue completa con remisión total de los síntomas a los 6 meses.

## Conclusión

Este caso es reportado porque al ser el SPS una entidad rara, requiere un alto grado de sospecha etiológica hacia las causas neoplásicas por lo inhabitual que pueden ser (5% de casos) y porque la curación dependerá en gran medida de que el manejo oncológico se instaure en forma temprana. Por tal razón, quizá en nuestro medio, se podría simplificar el diagnóstico y la búsqueda etiológica con títulos de Ac anti GAD 65 > 2000 U/ml que a más de confirmar el diagnóstico clínico brinda altas posibilidades de sospechar un cáncer subyacente como causa del síndrome.

## Referencias

- Moll JW, Henzen-Logmans SC, Splinter TA, van der Burg ME, Vecht CJ. Diagnostic value of anti-neuronal antibodies for paraneoplastic disorders of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(11):940-3. <https://doi.org/10.1136/jnnp.53.11.940>
- Lancaster E. Paraneoplastic Disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2017;23(6):1653-79. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000542>
- Lim TT. Paraneoplastic autoimmune movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;44:106-9. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.08.017>
- Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(7):380-90. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.99>
- Panzer J, Dalmau J. Movement disorders in paraneoplastic and autoimmune disease. *Curr Opin Neurol*. 2011;24(4):346-53. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328347b307>
- Balint B, Vincent A, Meinck H-M, Irani SR, Bhatia KP. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. *Brain*. 2018;141(1):13-36. <https://doi.org/10.1093/brain/awx189>
- McKeon A. Paraneoplastic and Other Autoimmune Disorders of the Central Nervous System. *The Neurohospitalist*. 2013;3(2):53-64. <https://doi.org/10.1177/1941874412453339>
- Dalakas MC. Stiff person syndrome: Advances in pathogenesis and therapeutic interventions. *Curr Treat Options Neurol*. 2009;11(2):102-10. <https://doi.org/10.1007/s11940-009-0013-9>
- Dayalu P, Teener JW. Stiff Person syndrome and other anti-GAD-associated neurologic disorders. *Semin Neurol*. 2012;32(5):544-9. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1334477>
- Meinck H-M, Thompson PD. Stiff man syndrome and related conditions. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2002;17(5):853-66. <https://doi.org/10.1002/mds.10279>
- Dalakas MC, Fujii M, Li M, McElroy B. The clinical spectrum of anti-GAD antibody-positive patients with stiff-person syndrome. *Neurology*. 2000;55(10):1531-5. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.10.1531>
- Bhatti AB, Gazali ZA. Recent Advances and Review on Treatment of Stiff Person Syndrome in Adults and Pediatric Patients. *Cureus*. 2015;7(12):e427. <https://doi.org/10.7759/cureus.427>
- Hadavi S, Noyce AJ, Leslie RD, Giovannoni G. Stiff person syndrome. *Pract Neurol*. 2011;11(5):272-82. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2011-000071>
- Termsarasab P, Thammongkolchai T, Frucht SJ. Spinal-generated movement disorders: a clinical review. *J Clin Mov Disord*. 2015; 2:18. <https://doi.org/10.1186/s40734-015-0028-1>
- Duwicquet C, Biberon J, de Toffol B, Corcia P. Pseudo spastic gait can reveal a Stiff Leg Syndrome (SLS). *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;147:108-9. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.05.026>
- Sarva H, Deik A, Ullah A, Severt WL. Clinical Spectrum of Stiff Person Syndrome: A Review of Recent Reports. *Tremor Other Hyperkinetic Mov*. 2016;6:340. <https://doi.org/10.7916/D85M65GD>
- Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, Benarroch EE, Mokri B, Stephan CL, et al. Amphiphysin autoimmunity: Paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol*. 2005;58(1):96-107. <https://doi.org/10.1002/ana.20529>
- El-Abassi R, Soliman MY, Villemarette-Pittman N, England JD. SPS: Understanding the complexity. *J Neurol Sci*. 2019;404 (November 2018):137-49. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.06.021>
- Dalakas MC. The role of IVIg in the treatment of patients with stiff person syndrome and other neurological diseases associated with anti-GAD antibodies. *J Neurol*. 2005;252 Suppl 1:119-25. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-1105-4>
- Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Stiff-person syndrome: insights into a complex autoimmune disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(8):840-8. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309201>
- Floeter MK, Valls-Solé J, Toro C, Jacobowitz D, Hallett M. Physiologic studies of spinal inhibitory circuits in patients with stiff-person syndrome. *Neurology*. 1998;51(1):85-93. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.1.85>
- Meinck HM, Ricker K, Hülser PJ, Solimena M. Stiff man syndrome: neurophysiological findings in eight patients. *J Neurol*. 1995;242(3):134-42. <https://doi.org/10.1007/BF00936885>
- Rakocevic G, Raju R, Dalakas MC. Anti-glutamic acid decarboxylase antibodies in the serum and cerebrospinal fluid of patients with stiff-person syndrome: correlation with clinical severity. *Arch Neurol*. 2004;61(6):902-4. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.6.902>

26. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain J Neurol*. 2008;131 (Pt 10):2553-63. <https://doi.org/10.1093/brain/awn183>
27. McKeon A, Tracy JA. GAD65 neurological autoimmunity. *Muscle Nerve*. 2017;56(1):15-27. <https://doi.org/10.1002/mus.25565>
28. Murinson BB, Guarnaccia JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies. Distinctive features of a rare disease. *Neurology*. 2008;71(24):1955-8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000327342.58936.e0>
29. Baizabal-Carvallo JF. The neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Autoimmun*. 2019;101(April):35-47. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.04.007>
30. Balint B, Meinck HM. Pragmatic Treatment of Stiff Person Spectrum Disorders. *Mov Disord Clin Pract*. 2018;5(4):394-401. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12629>
31. Vianello M, Tavolato B, Giometto B. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies and neurological disorders. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2002;23(4):145-51. <https://doi.org/10.1007/s100720200055>
32. Levy LM, Dalakas MC, Floeter MK. The stiff-person syndrome: an autoimmune disorder affecting neurotransmission of gamma-aminobutyric acid. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):522-30. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00008>
33. Ciccotto G, Blaya M, Kelley RE. Stiff Person Syndrome. *Neurol Clin*. 2013;31(1):319-28. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2012.09.005>
34. Levy LM, Levy-Reis I, Fujii M, Dalakas MC. Brain  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Changes in Stiff-Person Syndrome. *Arch Neurol*. 2005;62(6):970-4. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.6.970>
35. Rakocevic G, Floeter MK. Autoimmune stiff person syndrome and related myelopathies: Understanding of electrophysiological and immunological processes: Stiff Person Syndrome. *Muscle Nerve*. 2012;45(5):623-34. <https://doi.org/10.1002/mus.23234>
36. Ariño H, Höftberger R, Gresa-Arribas N, Martínez-Hernández E, Armangue T, Kruer MC, et al. Paraneoplastic Neurological Syndromes and Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies. *JAMA Neurol*. 2015;72(8):874-81. <https://doi.org/10.1001/jama-neurol.2015.0749>
37. Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B. High-Dose Intravenous Immune Globulin for Stiff-Person Syndrome. *N Engl J Med*. 2001;345(26):1870-6. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa01167>

# Síndrome de Joubert Asociado a Apnea Central del Sueño en un Adulto de Colombia

## *Joubert Syndrome Associated With Central Sleep Apnea In An Adult From Colombia*

Juan Felipe Quintero-Moreno,<sup>1</sup> Jhon Darbi Ramirez-Diossa<sup>2</sup>

### Resumen

**Introducción:** El síndrome de Joubert es una ciliopatía de transmisión autosómica recesiva. Las cilias primarias cumplen funciones en la proliferación neuronal, migración axonal en cerebelo y tallo cerebral. Marie Joubert y colaboradores en 1969 publicaron 4 casos con agenesia total o parcial del vermis cerebeloso y episodios de apnea-hiperpnea neonatal. Desde edades tempranas las principales manifestaciones son: trastornos del patrón respiratorio, nistagmus, anormalidades en la deglución, hipotonía, la ataxia y discapacidad intelectual. Clásicamente se ha descrito que al crecer los pacientes mejoran de las alteraciones respiratorias.

**Caso clínico:** Se describe el caso de un paciente de 39 años hombre adulto, con retardo mental e historia de desorden del movimiento de miembros inferiores al dormir, ronquidos, pausas respiratorias y somnolencia diurna. Segundo hijo, con embarazo a término, sin escolaridad, al examen físico: disartria, falla de memoria a corto plazo y semántica, escala de Epworth: 9/24. Con hallazgo en resonancia magnética cerebral (RMN) de hipoplasia del vermis cerebeloso y de los hemisferios formando el “signo del molar.” Además, con polisomnografía que demostró apnea central del sueño.

**Conclusión:** Es fundamental visibilizar este tipo de síndromes para establecer el diagnóstico en edad prenatal o edades tempranas, lo cual permite una consejería genética oportuna y una atención multidisciplinaria temprana. El tratamiento adecuado de los trastornos del sueño que tienen los pacientes es crucial para una mejor calidad de vida.

**Palabras clave:** Ciliopatías, Síndrome de Joubert, Signo del molar, vermis cerebeloso, apnea central del sueño, Colombia

### Abstract

**Introduction:** The Joubert syndrome is an autosomal recessive disorder, classified as a ciliopathy. The primary cilia have a role in neuronal proliferation and axonal migration in the cerebellum and brainstem. Marie Joubert and colleagues in 1969 published four cases with partial or total agenesis of the cerebellar vermis and apnea-hyperpnea neonatal episodic disorder. From an early age the principal manifestations are: abnormal breathing pattern, nystagmus, swallowing alterations, hypotonia, ataxia and intellectual disability. Classically, the neonatal breathing disorder improve with age.

**Clinical case:** A 39 years old, with intellectual disability and a history of a movement disorder involving a lower extremity, snoring, episodes of central apnea, hypotonia and nystagmus. He was the second child, with an uncomplicated, full-term gestation. In the clinical exam was found dysarthria, short term and semantic memory loss, Epworth scale: 9/24. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed cerebellar vermis hypoplasia and elongation of the hemispheres as the “molar tooth sign.” Moreover, a polysomnography study found a central sleep apnea disorder.

**Discussion:** It is fundamental to recognize this syndrome to establish a prenatal or an early age diagnosis, for a multidisciplinary approach and an early genetic counseling. The treatment of the sleep disorder in these patients is crucial for a better quality of life.

**Keywords:** Ciliopathy, Joubert Syndrome, Molar tooth sign, cerebellar vermis, sleep apnea central, Colombia

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

<sup>1</sup>Universidad Tecnológica de Pereira, Facultad de Ciencias de la Salud, Programa de Medicina. Grupo de Fisiología Celular y Aplicada.

<sup>2</sup>Universidad El Bosque. Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia:

Juan Felipe Quintero-Moreno

E-mail: juafelquintero@utp.edu.co

Dirección: Carrera 27 #10-02 Barrio Álamos - Risaralda - Colombia - AA: 97 -

Código postal: 660003, Facultad de Ciencias de la Salud.

## Introducción

El síndrome de Joubert (SJ) (OMIM 213300) es una malformación congénita autosómica recesiva clasificada dentro de las Ciliopatías genéticas. Existen alrededor de 13 genes asociados: AHI1, CPLANE1, CSPP1, INPP5E, KIAA0586, MKS1, TCTN2, NPHP1, CEP290, TMEM67, TMEM 216 RPGRIP1L, ARL13B y CC2D2A. Estos codifican proteínas estructurales relacionadas con los cilios primarios que cumplen funciones en los fotorreceptores, proliferación neuronal, células del túbulo renal y conductos biliares.<sup>1,2</sup> A su vez, cumplen funciones en el desarrollo del cerebelo, vermis y tallo encefálico, regulando algunas vías embrionarias implicadas en procesos de proliferación del neuroblasto, en la migración, diferenciación de las células de Purkinje y neuronas granulares.<sup>2-4</sup>

Esta condición fue descrita en 1969 en 4 individuos de una misma familia que presentaban agenesia del vermis cerebelar, apnea-hiperpnea, ataxia, movimientos oculares anormales y retraso psicomotor.<sup>5</sup> La prevalencia de este síndrome se encuentra entre 1:80.000 a 1:100.000 nacidos vivos<sup>2,6,7</sup> que puede estar subestimada.<sup>6</sup> Clínicamente, se identifica desde la etapa neonatal con trastornos en el ritmo respiratorio, nistagmus y alteraciones en la deglución; posteriormente predomina la hipotonía, la ataxia y la discapacidad intelectual.<sup>7</sup> Al examen físico se encuentra: frente prominente, epicanto, ptosis palpebral y baja implantación de pabellones auriculares.<sup>1</sup> Otras manifestaciones que se pueden encontrar son: tubulopatía renal, inmunodeficiencia y, a nivel cerebral, trastornos de la migración neuronal en tronco encefálico.<sup>7</sup>

En la resonancia magnética nuclear cerebral se han descrito, en el corte axial, la elongación de los pedúnculos cerebelosos superiores, displasia cerebelosa y fosa interpeduncular ensanchada o “signo del molar”, el cual está dado por la ausencia de las fibras decusadas del tracto peduncular superior del cerebelo.<sup>8,9</sup> Pueden presentarse alteraciones de forma extensa y difusa en los hemisferios cerebelosos, el vermis poco desarrollado dentro de una fosa posterior pequeña, el cuarto ventrículo en comunicación con una gran cisterna magna, hipoplasia del tronco encefálico y agenesia del cuerpo calloso.<sup>8</sup> Algunos autores han propuesto clasificaciones clínicas donde se correlacionan el genotipo-fenotipo con las manifestaciones clínicas y la imagenología.<sup>7</sup>

Presentamos este reporte con el fin de dar a conocer el caso de un paciente adulto con SJ, las características con las cuales se estableció su diagnóstico, complicaciones y resaltar un problema para tener en cuenta en estos pacientes: los trastornos del sueño en la vida adulta. Al momento de la revisión, este era el primer caso reportado con SJ en Colombia.

## Caso clínico

Paciente de 39 años de sexo masculino, diestro, natural y procedente de Pereira en Risaralda – Colombia, con discapacidad intelectual de severidad indeterminada. Acude al Servicio de Neurología, acompañado de su madre, por presentar un cuadro clínico de varios años de evolución, caracterizado por movimientos incesantes de los miembros inferiores al dormir acompañado de ronquidos ocasionales no perturbadores, pausas respiratorias y somnolencia diurna excesiva. Realiza siesta de aproximadamente 60 minutos.

**Antecedentes personales:** Segundo hijo, nacido a término por vía vaginal y sin complicaciones; la madre refiere llanto demorado y retraso en el desarrollo psicomotor. Paciente que no tuvo acceso a servicios educativos, pero sabe leer y escribir su nombre. Antecedentes patológicos: hernia hiatal, asma y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Farmacológicos: Montelukast 10 mg cada noche, Loratadina 20 mg cada 12 horas y Omeprazol 100mg al día.

**Examen físico:** presión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca a 72 latidos por minuto, peso de 63.3 Kg, talla de 1.66 m, IMC de 23.05 Kg/m<sup>2</sup> y circunferencia del cuello de 40 cm. Obtuvo una puntuación de 9/24 en la escala de Epworth. Paciente con habla disártrica, falla de memoria a corto plazo y alteración en la semántica. Función del lenguaje está conservada.

**Paraclínicos:** Al paciente se le realizó una polisomnografía basal con oximetría de pulso (Ver Tabla 1) la cual fue interpretada según los criterios de la Academia

**Tabla 1.** Parámetros de la polisomnografía del paciente adulto con apnea central de sueño y síndrome de Joubert.

Arquitectura del sueño	
Variable	Valor
Tiempo total registro (min) <sup>1</sup>	431
Tiempo total sueño (min)	333
Eficiencia sueño (%)	77,26
Inicio de MOR <sup>2</sup> (min)	168
Etapas N1 (%)	6
Etapas N2 (%)	81
Etapas N3 (%)	7
MOR (%)	6
Movimiento total de miembros	15
Eventos respiratorios	
Variable	Valor
Apnea central	128
Hipopnea central	0
AHI <sup>3</sup> central	22,8
Apnea obstructiva	1
Promedio saturación de oxígeno	92%

<sup>1</sup>min: minutos.

<sup>2</sup>MOR: movimientos oculares rápidos.

<sup>3</sup>AHI: índice apnea-hipopnea.

Americana de Sueño.<sup>10</sup> Se estableció el diagnóstico de Síndrome de Apnea Central del Sueño del Adulto. Se sugirió ampliar estudios para precisar la etiología de este trastorno respiratorio y la realización de un estudio de titulación de presión aire positivo.

En imagen por Resonancia Magnética se describe un “aspecto hipoplásico de los lobulillos cefálicos del vermis y de los hemisferios cerebrales, adoptando el signo del molar, cambios displásicos en el cuerpo caloso con aspecto engrosado de su cuerpo e hipoplasia del pico”; por ende, se debe descartar síndrome de Joubert.



**Figura 1.** Resonancia magnética cerebral del paciente con Síndrome de Joubert. A: Se observa en un corte axial a nivel del puente el signo del molar.

### Discusión

En el caso clínico se describe un paciente diagnosticado de SJ en la edad adulta por medio de imagenología y estudios paraclínicos del sueño. El diagnóstico se basa en la clasificación propuesta por Brancati et al. y se describió un SJ puro, catalogado como una patología de mutación poligénica.<sup>7</sup> Para establecer cuál de los 6 subtipos presenta el paciente, es necesario estudiar mutaciones genéticas puntuales, cuya descripción excede los límites de esta presentación.

Resaltar que el paciente en cuestión ha convivido con alteraciones del sueño y de la respiración, contrario a lo descrito en la literatura que indica que las alteraciones respiratorias mejoran con la edad del paciente.<sup>7,11</sup> Otros reportes en población pediátrica han resaltado que estas alteraciones del sueño se han asociado a diferentes síndromes, especialmente en el SJ, se incluye la apnea central del sueño de forma periódica que empeora en fases no

MOR. Por ende, se sugiere control con polisomnografía desde los 12 meses de edad.<sup>12</sup>

Un paciente de 15 años en Japón fue diagnosticado con SJ y presentó somnolencia diurna y alteración del patrón respiratorio relacionado con el sueño. Le realizaron una polisomnografía donde identificaron apnea de tipo central con un índice apnea-hipopnea de 16 eventos/hora. Un año después, con terapia suplementaria de oxígeno, mejoró su condición de base.<sup>11</sup> Otro estudio, reportó un individuo de 25 años con diagnóstico tardío de SJ, apnea central severa y respiración periódica con saturación baja. Fue tratado con BiPAP en modo ST, con mejoría en su calidad de sueño y saturación de oxígeno.<sup>9</sup> Estos casos coinciden en algunos de los hallazgos de nuestro paciente como lo son: la edad tardía en el diagnóstico del síndrome de Joubert, la apnea central del sueño explicada por una actividad refleja del tronco cerebral y que llevó al uso de dispositivos externos para mejorar la capacidad respiratoria y el sueño.

Un estudio que siguió a 29 pacientes con SJ que presentaron el signo del molar, con una edad promedio de 8 años 5 meses, reportó que 13 (44,8%) presentaron apnea en el tiempo de seguimiento;<sup>13</sup> lo que demuestra la presencia de apneas en la adolescencia y adultez, llevando a complicaciones graves del sueño como en el caso de nuestro paciente y lo descrito en otros reportes.<sup>9,11</sup> Por otro lado, en Argentina se describieron 4 casos de SJ puro en adultos de una misma familia, la madre consultó para conocer la causa de discapacidad intelectual y visual de sus hijos. En la descripción reportaron episodios de apnea hiperpnea que mejoraron progresivamente; no reportan si este síntoma persistió hasta la adultez o si presentaban alteraciones del sueño.<sup>2</sup>

En conclusión, son pocos los casos descritos de SJ en la adultez. Es importante tener en cuenta este síndrome para que, en edades gestacionales tempranas, se realice con rigurosidad la ultrasonografía de detalle anatómico para detectar las anomalías de la fosa posterior que permitan sospechar SJ. De esta manera, se justifica la realización de resonancia magnética nuclear craneal que ofrece más información para establecer el diagnóstico.<sup>14</sup> Con el propósito de realizar la detección precoz de posibles alteraciones en otros órganos, es necesario garantizar una atención oportuna por un grupo multidisciplinar de profesionales. La asociación entre SJ y alteraciones del sueño, aunque infrecuente, afecta la calidad de vida del paciente. Por esa razón se hace necesario reunir más información respecto a este síndrome y definir mejor su manejo.

### Referencias

1. Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the “molar tooth”. *Lancet neurology*. 2013;12(9):10.1016/S1474-4422(13)70136-4. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70136-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70136-4).



2. Angemi JA, Zuccotti JC. Joubert syndrome: report of four adult siblings affected. *Revista de neurologia*. 2012;54(10):609-12. <https://doi.org/10.33588/rn.5410.2011651>.
3. Basson MA, Wingate RJ. Congenital hypoplasia of the cerebellum: developmental causes and behavioral consequences. *Frontiers in neuroanatomy*. 2013;7:29. <https://doi.org/10.3389/fnana.2013.00029>.
4. Millen KJ, Gleeson JG. Cerebellar development and disease. *Current opinion in neurobiology*. 2008;18(1):12-9. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.05.010>.
5. Joubert M, Eisenring J-J, Preston J, Andermann F. Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. 1969;19(9):813-. <https://doi.org/10.1212/wnl.19.9.813>.
6. Parisi MA, Doherty D, Chance PF, Glass IA. Joubert syndrome (and related disorders) (OMIM 213300). *European Journal Of Human Genetics*. 2007;15:511. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201648>.
7. Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010;5:20-. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-20>.
8. McGraw P. The molar tooth sign. *Radiology*. 2003;229(3):671-2. <https://doi.org/10.1148/radiol.2293020764>.
9. Wolfe L, Lakadamyali H, Mutlu GM. Joubert syndrome associated with severe central sleep apnea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2010;6(4):384-8. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27882>.
10. Berry RB, Gamaldo CE, Harding SM, Brooks R, Lloyd RM, Vaughn BV, et al. AASM Scoring Manual Version 2.2 Updates: New Chapters for Scoring Infant Sleep Staging and Home Sleep Apnea Testing. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2015;11(11):1253-4. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5176>.
11. Nozaki F, Kumada T, Shibata M, Hayashi A, Hiejima I, Mori M, et al. A patient with Joubert syndrome who developed sleep-related breathing disorder at 15 years of age. *No to hattatsu = Brain and development*. 2016;48(6):430-3. <https://doi.org/10.11251/ojjsn.48.430>.
12. Yates JF, Troester MM, Ingram DG. Sleep in Children with Congenital Malformations of the Central Nervous System. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2018;18(7):38. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0850-6>.
13. Hodgkins PR, Harris CM, Shawkat FS, Thompson DA, Chong K, Timms C, et al. Joubert syndrome: long-term follow-up. *Developmental medicine and child neurology*. 2004;46(10):694-9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2004.tb00983.x>.
14. Xiang J, Zhang L, Jiang W, Zhang Q, Wang T, Li H, et al. Prenatal Diagnosis and Genetic Analysis of a Fetus with Joubert Syndrome. *BioMed research international*. 2018;2018:7202168. <https://doi.org/10.1155/2018/7202168>.

**Conflicto de interés:** Ninguno que declarar.

**Agradecimientos:** A Diana Marcela Diaz Hoyos MD por su ayuda con la revisión del manuscrito.

## Cómo Reconocer el Meningioma Intraóseo: Etiología y Hallazgos por Imagen

### *How To Recognize Intraosseous Meningioma: Etiology And Imaging Findings*

María del Mar Torrecillas-Cabrera,<sup>1</sup> Elena Moya-Sánchez,<sup>1</sup> Jade García-Espinosa,<sup>2</sup> Jorge Pastor-Rull<sup>2</sup>

#### Resumen

Los meningiomas son los tumores cerebrales primarios más comunes, si bien el meningioma intraóseo primario constituye un subtipo de meningioma extradural infrecuente. Normalmente son asintomáticos pero pueden causar proptosis o síntomas neurológicos en función del tamaño y de la localización. El hallazgo más común en pruebas de imagen es la hiperostosis aunque también se puede observar un patrón lítico o incluso mixto, por lo que debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de tumores óseos escleróticos craneales. Aunque la mayoría son benignos, son más propensos a desarrollar malignidad que los meningiomas intradurales.

Las técnicas de imagen (TC y RM) son muy útiles en el diagnóstico preoperatorio y valoración de estructuras anatómicas adyacentes. La resección quirúrgica seguida de reconstrucción craneal es el tratamiento de elección.

**Palabras clave:** meningioma, intraóseo, extradural, cráneo, tumor óseo, osteolítico

#### Abstract

Meningiomas are the most common primary brain tumors. Primary intraosseous meningioma is a rare extradural meningioma subtype. They are usually asymptomatic but may cause proptosis or neurological symptoms depending on size and location. The most common finding in imaging tests is hyperostosis although a lytic or even mixed pattern can also be observed, so it should be considered in the differential diagnosis of cranial sclerotic bone tumors. Although most are benign, they are more likely to develop malignancy than intradural meningiomas. Imaging techniques (CT and MRI) are very useful in preoperative diagnosis and evaluation of adjacent anatomical structures. Surgical resection followed by cranial reconstruction is the treatment of choice.

**Keywords:** meningioma, intraosseous, extradural, skull, bone tumor, osteolytic

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

#### Introducción

El meningioma intraóseo constituye un tipo infrecuente de meningioma englobado dentro de los meningiomas extradurales. Su presentación clínica es variable y aunque la mayoría son benignos, son más propensos a desarrollar malignidad que los meningiomas intradurales.

El objetivo de este artículo es presentar el caso clínico de un meningioma primario intraóseo así como los hallazgos por la imagen más frecuentes de esta patología, para poder llevar a cabo un diagnóstico preciso teniendo en cuenta tanto la clínica como la histología del tumor.

#### Caso clínico

Paciente de 49 años sin antecedentes clínicos de interés, que consultó por presentar cefalea hemicraneal y retroocular izquierda de unos 9 meses de evolución con sensación punzante y de protrusión del globo ocular. No refiere otra sintomatología.

A la exploración destaca exoftalmos de ojo izquierdo con pupilas y movimientos oculares conservados, sin diplopía. Resto de exploración neurológica y oftalmológica normal.

Ante estos hallazgos clínicos se solicitó TC de órbita para descartar lesiones orbitarias, en el que se apreció

<sup>1</sup>Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada. España.

<sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

Correspondencia:

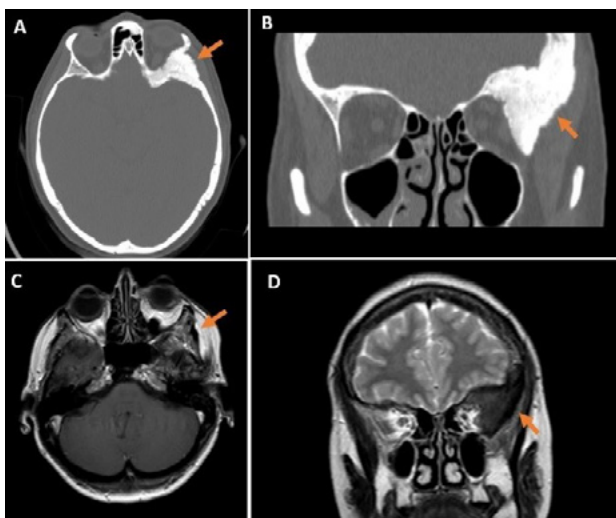
Elena Moya-Sánchez

Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Avda/ de la Investigación S/N. 18016. Granada. España.

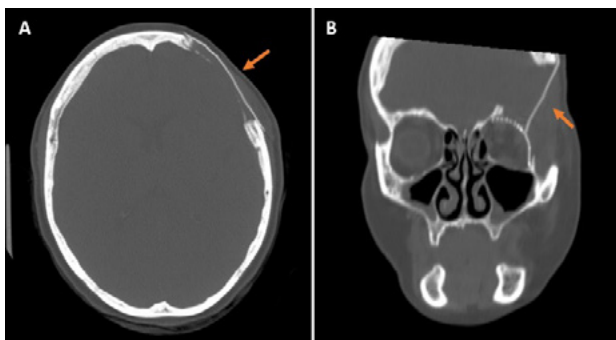
E-mail: elemoya89@gmail.com

una lesión esclerótica de márgenes irregulares, que condiciona aumento de volumen del ala mayor esfenoidal izquierda, afectando a la porción anterior del suelo de la fosa media, pared orbitaria externa, margen externo del techo orbitario y a la calota pterional adyacente. Protruye internamente hacia la órbita con desplazamiento medial del músculo recto externo y proptosis del globo ocular izquierdo. Tras estos hallazgos sugerentes de meningioma intraóseo, se realizó RM craneal con contraste intravenoso en el que se confirmó dicho hallazgo, apreciándose la lesión esclerótica del ala esfenoidal con realce homogéneo tras la administración de contraste (Figura 1).

Se decidió intervención quirúrgica con resección lesional y reparación de la pared lateral y techo orbitarios mediante craneotomía frontotemporal centrada en pterion



**Figura 1.** Meningioma intraóseo. TC craneal axial (A) y reconstrucción coronal (B) en el que se aprecia aumento de volumen y esclerosis del ala mayor esfenoidal izquierda que protruye internamente hacia la órbita con desplazamiento medial del músculo recto externo y proptosis del globo ocular izquierdo. Los hallazgos se confirman mediante RM secuencia axial potenciada en T1 tras la administración de gadolinio (C) y secuencia coronal potenciada en T2 TSE, donde se observa la lesión esclerótica con realce tras la administración de contraste (flechas).



**Figura 2.** TC adquisición axial (A) y reconstrucción coronal (B) postquirúrgico, apreciándose cambios tras craneotomía en el área del pterion y huesos temporal y frontal izquierdos y en pared lateral y techo de la órbita con plastia quirúrgica de cierre en la zona de defecto óseo (flechas).

con inclusión del ala mayor del esfenoides. Se procedió a la reconstrucción del defecto óseo orbitario con una placa de titanio y del defecto frontoesfenotemporal con malla y tornillos (Figura 2).

## Discusión

Los meningiomas son los tumores cerebrales primarios más frecuentes y constituyen entre un 15-20% de las neoplasias cerebrales. La mayoría son intradurales primarios.<sup>1,2</sup> Los extradurales se originan en otras localizaciones distintas a la duramadre y comprenden entre un 1-2%.<sup>1,3-5</sup>

El término “meningioma intraóseo” denota tumores que se originan en los huesos de la calota o de la base del cráneo<sup>1</sup> y representan aproximadamente dos tercios de los meningiomas extradurales,<sup>1,5</sup> su localización más frecuente es la región frontoparietal y orbitaria.<sup>1,3,4</sup>

Aunque los meningiomas intradurales son dos veces más frecuentes en mujeres que en hombres<sup>3</sup> y se presentan con más frecuencia en personas mayores, los extradurales se dan con la misma frecuencia en ambos sexos y tienen un pico de incidencia en la segunda década.<sup>2,3</sup>

La mayoría de los meningiomas son benignos pero existe una gran variabilidad en la presentación clínica, histología, comportamiento y recurrencia tras el tratamiento.<sup>2</sup>

En cuanto a la patogenia del meningioma intraóseo existen diversas teorías. Se ha propuesto que puede desarrollarse mediante el atrapamiento de células de estirpe aracnoidea en las suturas craneales durante el desarrollo pre y postnatal del cráneo o durante el parto.<sup>1-4,6,7</sup> Otra de las teorías es que las células aracnoideas pueden quedar atrapadas en sitios de fractura después de un traumatismo<sup>1-4,6,7</sup> sin embargo solo un 8% de los meningiomas intraóseos están relacionados con una sutura craneal y el porcentaje de pacientes presentan un antecedente traumático previo es aún menor.<sup>2,3</sup>

Existe una tercera teoría que habla sobre un posible origen en células mesenquimales multipotenciales, que podría explicar la existencia de este tumor en localizaciones más alejadas de la cabeza y cuello como pueden ser el pulmón, el mediastino o la piel.<sup>4,6,7</sup>

La presentación clínica de los meningiomas extradurales es muy variable, en primer lugar está relacionada con la localización de la lesión.<sup>1,3</sup> Los meningiomas intraóseos de la bóveda craneal suelen presentarse como masas de crecimiento lento en el cuero cabelludo no dolorosas que no provocan síntomas neurológicos a no ser que la lesión se extienda y comprima estructuras intracraneales.<sup>1-3</sup>

Por el contrario, los meningiomas intraóseos de la base del cráneo pueden presentarse con déficits neurológicos como oftalmoplejía, defectos del campo visual o signos secundarios a afecto masa como proptosis.<sup>1,4</sup>

El hallazgo más común en pruebas de imagen es la hiperostosis<sup>1-5,7</sup> aunque también se puede observar osteólisis o un patrón mixto en un porcentaje menor de los casos.<sup>1,3,5,7</sup>

Para llevar a cabo el diagnóstico, la radiografía convencional tiene un valor limitado en el diagnóstico debido a la superposición de estructuras.<sup>1,3</sup>

La TC con ventana ósea es necesaria para la detección del tumor, en ella se aprecia una lesión hiperdensa<sup>1,5,7</sup> que provoca destrucción de la cortical así como extensión intra y extraósea<sup>1-3,7</sup> y realza tras la administración de contraste intravenoso.<sup>1,5</sup>

La RM es útil para delimitar el tumor y evaluar el componente de partes blandas de la lesión así como la extensión extradural.<sup>1-3,7</sup> Se presenta como una lesión hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 que presenta realce homogéneo tras la administración de gadolinio.<sup>1,5</sup>

Un estudio reciente evaluó los hallazgos angiográficos del meningioma intraóseo en 10 pacientes, encontrando en la mayoría una arteria de alimentación prominente y tortuosa, un rubor denso en el tumor y un drenaje venoso temprano. En la mayoría de los pacientes el tumor es irrigado por ramas de la carótida externa.<sup>1</sup>

Aunque la mayoría de los meningiomas intraóseos son benignos, son más propensos a desarrollar malignidad que los intradurales.<sup>2-4</sup>

Algunos estudios sugieren que los meningiomas intraóseos que presentan lesión osteolítica asociada a masa de partes blandas extracranial deben considerarse sospechosos de malignidad hasta que se demuestre lo contrario.<sup>1,3,7</sup> Del mismo modo, hay estudios que sugieren que el subtipo mixto asociado a masa de partes blandas resulta más agresivo que los subtipos líticos o escleróticos.<sup>5</sup>

El diagnóstico diferencial está basado principalmente en los hallazgos radiológicos.

En el caso de encontrarse una lesión osteosclerótica debe llevarse a cabo el diagnóstico diferencial con otras lesiones que se presentan como una lesión focal hiperdensa como: quiste óseo aneurismático, osteoma, enfermedad de Paget, displasia fibrosa,<sup>1,2,5</sup> metástasis,<sup>2,5</sup> plasmocitoma, osteomielitis crónica.<sup>2</sup> Los meningiomas intraóseos osteolíticos plantean un diagnóstico diferencial con: hemangioma, hemangiopericitoma, tumor epidermoide, mieloma múltiple, granuloma eosinófilo, tumor de células gigantes, metástasis, sarcoma osteogénico.<sup>1,5</sup>

Histológicamente se encuentran hallazgos patognomónicos para meningiomas intradurales como cuerpos de psamomma, células tumorales eosinofílicas y pseudoinclusiones nucleares agrupadas en un patrón en espiral. El hueso puede parecer normal con la sustitución de la médula por grasa, fibrosis y células tumorales. Las células son de origen meningotelial.<sup>1</sup> La inmunotinción de las células tumorales de los meningiomas intraóseos suele ser positiva para vimentina.<sup>1</sup>

Partigton et al reportaron un caso<sup>3</sup> de meningioma intraóseo que presentaba patrón osteolítico así como masa de partes blandas, se trataba de un meningioma atípico el cual secretaba antígeno carcinoembrionario.<sup>1,3</sup>

Para reducir la confusión causada por la variedad de términos para designar este tipo de tumor Lang et al desarrollaron una clasificación para unificar la nomenclatura utilizada diferenciando los tumores que surgen separados de la duramadre de los que se originan en la duramadre, pero tienen extensión extracranial.<sup>1</sup>

Tumores que son puramente extracalvariales se consideran tipo 1, los puramente calvariales son tipo 2 y tumores calvariales con extensión extracalvarial son tipo 3. Cada tipo está dividido en subtipos según si están localizados en la convexidad (C) o en la base del cráneo (B).<sup>1,3,5</sup>

En meningiomas intraóseos primarios sintomáticos la resección quirúrgica seguida de reconstrucción craneal es el tratamiento de elección.<sup>1-4,6</sup>

Si el tumor invade estructuras críticas como senos paranasales, base del cráneo o la órbita se hace resección subtotal. En este caso si el tumor se considera histológicamente benigno y no provoca síntomas se realiza seguimiento radiológico del tumor residual.<sup>1-3</sup>

El tratamiento adyuvante está indicado en pacientes con lesiones residuales sintomáticas<sup>1-3</sup> o en los que se demuestren cambios histológicos atípicos<sup>1</sup> y puede incluir radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia.

## Referencias

1. Chen TC. Primary intraosseous meningioma. *Neurosurg Clin N Am* 2016; 27:189-193. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2015.11.011>
2. Vlychou M, Inagaki Y, Stacey R, Athanasou NA. Primary intraosseous meningioma: an osteosclerotic bone tumour mimicking malignancy. *Clin Sarcoma Res* 2016; 6:14. <https://doi.org/10.1186/s13569-016-0054-2>
3. Tokgoz N, Oner YA, Kaymaz M, Ucar M, Yilmaz G, Tali TE. Primary Intraosseous Meningioma: CT and MRI Appearance. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26:2053-2056. PMID: 16155159.
4. Kyoung Wook Choi, Kyu Jin Chung, Yong-Ha Kim. Primary intraosseous meningioma. *Archives of Plastic Surgery* 2015; 42:378-380. <https://doi.org/10.5999/aps.2015.42.3.378>
5. Ilica AT, Mossa-Basha M, Zan E, Vikani A, Pillai JJ, Gujar S, et al. Cranial intraosseous meningioma: spectrum of neuroimaging findings with respect to histopathological grades in 65 patients. *Journal of Clinical Imaging* 2014; 38:599-604. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2014.05.013>
6. Al-khawaja D, Murali R, Sindler P. Primary calvarial meningioma. *J Clin Neurosci* 2007;14:1235-1239. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2006.08.010>
7. Zakhari N, Torres C, Castillo M, Thanh B, Nguyen. Uncommon Cranial Meningioma: Key Imaging Features on Conventional and Advanced Imaging *Clin Neuroradiol* 2017; 27:135-144. <https://doi.org/10.1007/s00062-017-0583-y>

# Razonamiento Clínico: Mujer de 38 Años de Edad en Puerperio Alejado con Debilidad Muscular en Hemicara Derecha

## *Clinical Reasoning: 38-Year-Old Woman In Remote Puerperium With Weakness In Right Side Of The Face*

Jorge Armando Torres-Ortiz, Daniella Alejandra Bustamante-Mieles

---

### Resumen

Se presenta el caso de una mujer de 38 años de edad con debilidad muscular en hemicara derecha durante su puerperio alejado. Revisamos la historia clínica, exploración física, y analizamos el diagnóstico diferencial, etiológico y final.

**Palabras clave:** Diagnóstico diferencial, Puerperio, Debilidad Muscular

### Abstract

A case of 38-year-old woman is presented with muscular weakness in right side of the face during her remote puerperium. We reviewed the history, physical examination, and analyze the differential diagnosis, etiology and the final diagnosis.

**Keywords:** Differential Diagnosis, Puerperium, Muscular Weakness

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

---

### Introducción

Una mujer de 38 años de edad acude a consulta externa en un centro de salud rural, el día 21 de agosto por debilidad muscular en hemicara derecha. La paciente se encontraba cursando el día 49 de puerperio de un embarazo a término (41 Semanas de gestación) finalizado por cesárea. La paciente refiere que la debilidad comenzó de manera súbita 7 días antes de la consulta y continuó con muy poca mejoría, por lo que acudió al centro de salud.

Se exploraron cuidadosamente todos los sistemas en los cuales no se encontró alteraciones, neurológicamente en el momento niega otalgia, mareos, vértigos o disgeusia.

Como antecedentes la paciente había finalizado su tercer gestación (G3A1P1C1) sin complicaciones a excepción de la cesárea practicada por distocia de presentación donde se utilizó anestesia general, no tuvo alteraciones en los signos vitales durante el mismo, lo único llamativo durante los controles pregestacionales fue una proteinuria leve (+/+++) que presentó en las últimas semanas de gestación, las pruebas de tamizaje infeccioso fueron negativas (VIH, VDRL-sífilis, virus hepáticos, malaria), la

paciente relata que el día de aparición del cuadro acudió a consulta odontológica donde se realizó un procedimiento de baja complejidad.

El examen físico general incluyendo signos vitales fue normal, sin palpar masas ni adenomegalias, el examen neurológico demostró estado mental conservado, la debilidad muscular a nivel facial tenía las siguientes características: 0/3 en escala de Lacotte, con borramiento de pliegues faciales, desviación de la comisura labial contralateral a la parálisis, con visible asimetría facial desfigurante sin movimiento, sin lograr oclusión ocular ni siquiera con esfuerzo máximo, que coincidían con lo que refería la paciente al momento inicial del cuadro, resto de examen de pares craneales, sensitivo, estuvo conservado. Marcha normal.

### Preguntas a considerar

*¿Dónde localizaría la lesión?*

*¿Qué exámenes consideraría en este caso?*

---

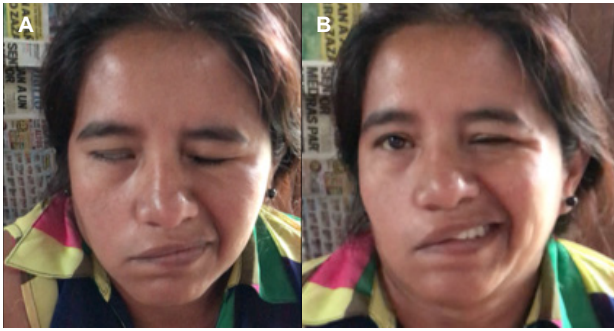
<sup>1</sup>Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador.

<sup>2</sup>Ministerio de Salud Pública, Centro de Salud "La Unión", Jipijapa, Manabí, Ecuador

Correspondencia:

Jorge Armando Torres-Ortiz, Md.

Dirección: Cdla. Bellavista Mz. 26 Villa 25



**Imagen 1.** A. Intento de oclusión máxima. B. Intento de sonreír.

### Segunda parte

El examen neurológico (alteración facial brusca, espontánea, <72 H, sin síntomas acompañantes) es consistente con la afectación del séptimo par craneal (nervio facial), donde tendríamos que diferenciar entre una parálisis central, periférica o una afectación miopática, las características y la examinación física de la parálisis hacen más probable que la causa sea una afección del séptimo par que alguna miopatía, ya que las miopatías suelen ser bilaterales, y las parálisis faciales muy raramente son bilaterales; al tener alteración de los pliegues frontales de la cara, la incapacidad de elevar la ceja o la falta de oclusión ocular nos orienta hacia una ubicación infranuclear (periférica). (Imagen 1) Recordando que, aunque la mayoría de las pacientes con ictus y hemiparesia tendrá debilidad muscular en la cara, su presentación aislada es poco probable, incluyendo presentaciones raras imitando parálisis periférica en la protuberancia donde se acompañaría de síntomas vertebrobasilares.<sup>2,3</sup>

Al tener una característica periférica no se considera necesario realizar estudios complementarios.<sup>4</sup> De existir sospechas de causas secundarias se recomendaría realizar otros estudios para determinar la etiología del cuadro, infecciosas (Herpes, Varicela, Lyme, meningitis), neoplásicas, o miopáticas, incluyendo en algunos casos imágenes la resonancia magnética (hallazgo: refuerzo ipsilateral del nervio) o electrodiagnóstico recomendado sólo en parálisis completa (hallazgo: disminución de la amplitud en la respuesta motora).

*¿Cuál o cuáles serían los diagnósticos etiológicos del cuadro?*

*¿Cuál sería el manejo agudo?*

### Tercera Parte

En este caso, tomando en cuenta la edad de la paciente, el no tener antecedentes de picaduras de insectos, masas o adenopatías, cambios en su clínica, ni un cuadro clínico similar al presente entre sus antecedentes, nos hace descartar las patologías secundarias, en consecuencia se procede al tratamiento empírico con el diagnóstico de Parálisis de Bell.



**Imagen 2.** A. Posición primaria sin desfiguración evidente. B. Intento de sonreír. C-D: Intento de oclusión y oclusión máxima con movimiento de musculatura periocular.

Durante el seguimiento del cuadro la paciente presenta otalgia de moderada intensidad, sin una mejoría notoria; podría hacernos pensar en el síndrome de Ramsay Hunt, pero en la exploración no se observa dermatitis (vesículas) en el pabellón auricular ni el conducto auditivo externo, la otalgia debería ser de carácter más intenso, además existen casos de parálisis de Bell que cursan con otalgia,<sup>5</sup> y en gestantes en las que aparecen como pró-dromo de la enfermedad.<sup>6</sup>

Ya con la sospecha clínica, se realizaron pruebas infecciosas se obtuvieron resultados negativos con los que se descarta la presencia de ésta y otras patologías infecciosas, incluyendo el virus del Herpes. Así que tenemos dos posibles diagnósticos etiológicos; el procedimiento odontológico ipsilateral como detonante de la parálisis, que, aunque raro, ha sido descrito en otras series;<sup>7</sup> y, la parálisis también puede ser explicada como una complicación del puerperio la cual normalmente se asocia a preeclampsia, antecedente que no se encuentra en nuestro caso. Se le añadió al tratamiento corticoides, y se indicó seguir con ejercicios de rehabilitación. En su tercer control durante la cuarta semana de evolución se evidenció mejoría (Imagen 2).

### Discusión

La parálisis de Bell (PB) es la mononeuropatía más frecuente, a pesar de haber sido descrita como una afectación del séptimo par craneal hace ya 2 siglos por el anatomista escocés Sir Charles Bell (1821) aún se mantiene sin causa clara que precipite su aparición, más allá de su demostrada relación etiopatogénica viral presenta múltiples factores relacionados que varían entre pacientes.<sup>3</sup>

El presente caso con características clínicas tradicionalmente descritas pero, que atípicamente enlaza diversos factores que se encuentran relacionados con el riesgo de PB, ejemplifica bien la diversidad de condiciones necesarias para su aparición.

La PB es un trastorno frecuente, mundialmente llega a fluctuar en su incidencia entre 11-40/100.000 casos, según la revisión de De-Diego et al., con un ligero predominio en su presentación en climas tropicales y mediterráneos sobre los climas templados, en latinoamérica datos de Brasil y Colombia coinciden con la presentación global. (con 18 y 20/100.000 habitantes respectivamente)<sup>8</sup>

### **Factores de Riesgo**

La activación del virus del herpes simple es una de las causas a las que más se atribuye la parálisis facial; luego de que se resuelve la primoinfección, el virus queda en estado de latencia y se puede alojar en el ganglio geniculado del nervio facial produciéndose una reactivación durante un estado de inmunodepresión o de gran estrés que en este caso sería explicado por la gestación y el parto.<sup>9,10</sup> En el caso presentado todas las pruebas virales fueron no reactivas.

Durante el embarazo ocurren cambios fisiológicos que predisponen a las gestantes, uno de estos el aumento del volumen extracelular, es por esto que la incidencia de parálisis facial ocurre 3,3 veces más en mujeres gestantes que en la población no gestante con 45,1/100.000 casos.<sup>11</sup> La mayoría de los casos ocurren durante el tercer trimestre etapa que coincide con la mayor ocurrencia de preclampsia (2,7% casos) después de las 34 semanas de gestación, lo cual podría ser explicado por el extra-edema que se produce en ella; no siendo este el único mecanismo ya que durante la preclampsia existe un estado de hipercoagulabilidad el cual puede producir trombosis en la vasa nervorum produciendo isquemia del nervio y parálisis.<sup>10,11</sup> En este caso nunca se evidenció niveles de tensión arterial alterados o edema durante su gestación y no se obtuvieron valores llamativos de proteinuria.

En relación a los procedimientos dentales existen varias hipótesis que explicarían su aparición, tales como: la infiltración anestésica, procesos inflamatorios, traumáticos o infecciosos a nivel dental, extracciones dentales, incluso cualquier procedimiento dental podría reactivar una infección viral, un vasoespasmo reflejo de ramas de la carótida externa u otros factores concomitantes como diabetes o el embarazo, lo cual se ajusta al presente caso. Un procedimiento dental de baja complejidad, junto con reciente estado gestacional, y actual puerperio con todo lo que implica justificaría la presencia de la parálisis de Bell al haber descartado, ya sea por laboratorios o clínica otras etiologías.<sup>7,9,12-16</sup> De otros factores se resume que no

hay diferencia entre sexos, excepto en población menor de 18 años donde hay un ligero predominio en mujeres, otros ya más establecidos como la obesidad, hipertensión y trastornos hipertensivos en el embarazo, Diabetes y; otros en estudio como, la migraña.<sup>5,17</sup> Al inicio del caso se llegó a pensar como posible factor la anestesia durante la cesárea, pero no se encontró diferencias significativas entre su aplicación o no, en la frecuencia de la PB.<sup>18,19</sup>

### Tratamiento general y tratamiento en poblaciones especiales.

*Adultos:* La PB suele resolverse espontáneamente incluso sin tratamiento (70%), pero las guías recomiendan el inicio de corticoterapia en las primeras 72 horas hasta un máximo de 7 días después, con comprobado beneficio, por su efecto sobre el edema del nervio que junto con la estrechez por donde transcurre es el principal postulado para el desarrollo de la PB, llegando casi al 95% de recuperación completa a los 9 meses después de 10 días de tratamiento con prednisolona.<sup>20</sup> El uso de antivirales (aciclovir o valaciclovir) en monoterapia no se recomiendan por no demostrar beneficio en comparación con corticoides solos, mientras que en combinación con esteroides puede ser una opción válida según las guías, por no haber descartado su beneficio clínico, recientemente una revisión de Gagyor et al., publicada en Cochrane coincide y resalta un potencial beneficio en secuelas tardías.<sup>5,21,22</sup> Entre las medidas generales se recomienda la protección ocular con lágrimas artificiales, uso de gafas, oclusión con parche o la combinación de estos. La resolución quirúrgica (descompresión del nervio) no cuenta con suficiente evidencia para recomendarse, con muy pocos potenciales pacientes.<sup>5,23</sup> La selección del tipo de rehabilitación depende del profesional sanitario, ya que a la fecha no hay evidencia clara de superioridad de alguno.<sup>23-26</sup>

*Niños (<16 años):* La población infantil tiene mejores porcentajes de recuperación sin tratamiento que los adultos, haciendo el uso de corticoides controvertido, mientras que el uso de antivirales o de cirugías no está recomendado.<sup>5</sup>

*Embarazo y Lactancia:* El manejo sugerido en la guía es de individualizar casos. Los corticoides están excluidos en el uso en el primer trimestre por su mayor riesgo de tener defectos congénitos, no así en el tercer trimestre que es el momento de mayor presentación de PB, por lo que se puede recurrir a su uso, en lactancia su uso es compatible y se aconseja descartar la leche producida en las posteriores 4 horas a la ingesta del corticoide.<sup>25</sup> En cambio, los antivirales sin evidencia aún en mujeres embarazadas con PB al ser categoría B constituyen una alternativa válida, sin claros beneficios aún, ya que en lactancia es excretado en cantidades muy bajas.<sup>27</sup>

## Conclusión

La Parálisis de Bell es el trastorno mononeuropático más frecuente con etiología desconocida, con varios factores de riesgo que aumentan su incidencia, en donde hay que tener en cuenta los procedimientos odontológicos con o sin uso de anestesia, estrés periparto y puerperio. Su manejo debe incluir corticoides en las primeras 72 horas y una protección ocular adecuada, mientras que no se puede recomendar otros tratamientos por la falta de información actual, en el embarazo y lactancia el manejo debe ser individualizado pero muy similar al de un adulto, haciendo falta estudios para clarificar efectos y beneficios.

## Referencias

1. Gulati A, Virangna T, Sayal A. Simultaneous Bilateral Facial Nerve Palsy- Case Series and Review of Literature. *British Journal of Research*. 2018 Marzo 31; 5(1:39): p. 1-4. <https://doi.org/10.21767/2394-3718.100039>
2. Boodaie B, Amin M, Sabetian K, Quesada D, Torrico T. Medial Pontomedullary Stroke Mimicking Severe Bell's Palsy: A Case Report. *Clinical Practice and Cases in Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.5811/cpcem.2020.5.46965>
3. Reich SG. Bell's Palsy. *Continuum*. 2017 Abril; 23(2): p. 447-466. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000447>
4. Gilden DH. Bell's Palsy. *N Eng J Med*. 2004 Septiembre 23; 351: p. 1323-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMc041120>
5. Baugh R, Basura G, Ishii L, Schwartz S, Murray C, Burkholder R, et al. Clinical Practice Guideline: Bell's Palsy. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2013 Noviembre 4; 149(3): p. 1-27. <https://doi.org/10.1177/0194599813505967>
6. Cabrera S, Olarte C, Vargas C. Parálisis de Bell y Preeclampsia. Reporte de Caso. *Rev Per de Gin y Obst*. 2012; 58: p. 137-140. ISSN:2304-5132
7. Gaudin R, Remenschneider A, Phillips K, Knipfer C, Smeets R, Heiland M, et al. Facial Palsy after Dental Procedures - Is Viral Reactivation Responsible? *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2016 Noviembre; S1010-5182(16). <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.11.002>
8. De Diego-Sastre J, Prim-Espada M, Fernandez-Garcia F. Epidemiología de la parálisis facial de Bell. *Revista Neurología*. 2005 Febrero; 41(5): p. 287-290. <https://doi.org/10.33588/rn.4105.2004593>
9. Leon-Arcilla M, Benzur-Alalus D, Alvarez-Jaramillo J. Parálisis de Bell, reporte de un caso. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*. 2015 Febrero 15; 35(4): p. 162-166. <https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2011.10.009>
10. Foguet Q, Mascaro O, Aragones JM, Moros S. Parálisis facial posparto. *Med Clin*. 2008; 131(1): p. 35-9. <https://doi.org/10.1157/13123042>
11. Hilsinger R, Adour K, Doty HE. Idiopathic Facial Paralysis Pregnancy, and the Menstrual Cycle. *Ann Otol*. 1975 Abril 11; 84: p. 433-442. <https://doi.org/10.1177/000348947508400402>
12. Gray R. Peripheral Facial Nerve Paralysis of Dental Origin. *British Journal of Oral Surgery*. 1978 Agosto 2; 16(1): p. 143-150. [https://doi.org/10.1016/0007-117x\(78\)90024-0](https://doi.org/10.1016/0007-117x(78)90024-0)
13. Miles PG. Facial palsy in the dental surgery. Case report and review. *Australian Dental Journal*. 1992 Agosto; 37(4). <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.1992.tb04741.x>
14. Shuaib A, Lee MA. Recurrent peripheral facial nerve palsy after dental procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990 Diciembre; 70(6). [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(90\)90011-g](https://doi.org/10.1016/0030-4220(90)90011-g)
15. Tazi M, Soichot P. Facial Palsy Following Dental Extraction: Report of 2 Cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61: p. 840-844. [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(03\)00162-9](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(03)00162-9)
16. Tolstunov L, Belaga G. Bell's Palsy and Dental Infection: A Case Report and Possible Etiology. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68: p. 1173-1178. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.12.021>
17. Kontorinis G, Tyagi A. Potential association between recurrent facial nerve palsy and migraines. *J Laryngol Otol*. 2020 Junio 2;: p.14. <https://doi.org/10.1017/S0022215120001905>
18. Dorsey D, Camann W. Obstetric anesthesia in patients with idiopathic facial paralysis (Bell's palsy): a 10-year survey. *Anesth Analg*. 1997 Julio; 77(1): p. 81-3. PMID: 8317752
19. Zhang W, Xu L, Luo T, Wu F, Zhao B, Li X. The etiology of Bell's palsy: a review. *Journal of Neurology*. 2020 Marzo; 267: p. 1896-1905. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09282-4>
20. Sullivan F, Swan I, Donnan PT, Morrison JM, Smith B, McKinstry B, et al. Early Treatment with Prednisolone or Acyclovir in Bell's Palsy. *N Eng J Med*. 2007 Octubre 18; 357(16): p. 1598-1607. Octubre 18; 357(16): p. 1598-1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072006>
21. Vrabec J, Isaacson B, Van Hook JW. Bell's Palsy and pregnancy. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2007 Septiembre 10; 137(6): p. 858-861. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.09.009>
22. Gagyor I, Madhok VB, Daly F, Sullivan F. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis) (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019; 9(CD001869). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001869.pub9>
23. Shokri T, Saadi R, Schaefer EW, Lightball JG. Trends in the Treatment of Bell's Palsy. *Facial Plast Surg*. 2020 Agosto 13. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713808>



24. Agostini F, Mangone M, Santilli V, Paoloni M, Bernetti A, Saggini R, et al. idiopathic facial palsy: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*. 2020 Julio; 34(4): p. 1245-1255. <https://doi.org/10.23812/20-339-a>
25. Bermas BL. UpToDate. Safety of rheumatic disease medication use during pregnancy and lactation. [Online].; 2020 [cited 2020 Septiembre 24. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/safety-of-rheumatic-disease-medication-use-during-pregnancy-and-lactation>.
26. Gronseth GS, Paduga R. Evidence-based guideline update: Steroids and antivirals for Bell palsy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *American Academy of Neurology*. 2012 Noviembre 7; 79: p. 2209-2213. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318275978c>
27. NCBI. Acyclovir. Drugs and Lactation Database. [Online].; 2018 [cited 2020 Septiembre 24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501195/>.

# Tuberculosis Meníngea en un Paciente Pediátrico: Reporte de un Caso Clínico

## *Meningeal Tuberculosis In A Pediatric Patient: A Case Report*

Gilda Yáñez-Lema, Byron Toapanta-Guayta, Erika Ramírez-Jaramillo, Mildred Zambrano-Leal

### Resumen

La tuberculosis constituye un problema mundial de salud pública. En edades pediátricas representa entre el 3% y el 40% del total de la enfermedad. En países con alta incidencia, como Ecuador, la presencia de casos de tuberculosis infantil siempre indica la circulación de *Mycobacterium tuberculosis* o el contacto con un enfermo no tratado o no diagnosticado. En nuestro país se presenta un alto porcentaje de subdiagnóstico de tuberculosis infantil y una carga menor a la esperada, principalmente en menores de 5 años. La tuberculosis meníngea es la forma más grave de presentación de infección por *M. tuberculosis* en la edad pediátrica, ya que ocasiona una gran parte de muertes y discapacidad. El diagnóstico de la meningitis tuberculosa se logra teniendo en cuenta criterios epidemiológicos, estudios de laboratorio en sangre, líquido cefalorraquídeo y neuroimágenes. El tratamiento temprano mejora el pronóstico, pero el problema radica en hacer el diagnóstico temprano, ya que tiene diferentes formas de presentación clínica que van desde síntomas inespecíficos hasta afectación neurológica grave.

**Palabras clave:** *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis infantil, tuberculosis meníngea, sistema nervioso central

### Abstract

Tuberculosis is a global public health problem. In pediatric ages it represents between 3% and 40% of the total disease. In countries with high incidence, such as Ecuador, the presence of cases of childhood tuberculosis always indicates the circulation of *Mycobacterium tuberculosis* or contact with an untreated patient or undiagnosed. In our country there is a high percentage of underdiagnosis of childhood tuberculosis and a lower burden than expected, mainly in children under 5 years of age. Meningeal tuberculosis is the most serious form of presentation of infection by *M. tuberculosis* in pediatric age since it causes many deaths and disability. The diagnosis of tuberculous meningitis is achieved considering epidemiological criteria, laboratory studies in blood, cerebrospinal fluid, and neuroimaging. Early treatment improves the prognosis, but the problem lies in making an early diagnosis, since it has different forms of clinical presentation ranging from nonspecific symptoms to severe neurological involvement.

**Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis*, childhood tuberculosis, meningeal tuberculosis, central nervous system

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 1, 2021

### Introducción

La tuberculosis continúa siendo un problema global de salud pública con gran impacto en países en vías de desarrollo, donde esta entidad constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes pediátricos.<sup>1,2</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS), estimó para el 2018 que 10 millones de personas enfermaron de tuberculosis, de los cuales 1 millón eran niños.<sup>2,3</sup> En Ecuador -en 2015- la red integral de salud

notificó 5212 casos de tuberculosis.<sup>4</sup> A pesar de las políticas de salud implementadas para el diagnóstico y tratamiento oportuno en varios países, la tuberculosis sigue siendo un problema social y sanitario subestimada debido a las dificultades en el diagnóstico y el escaso reporte de casos en niños.<sup>2,5</sup> La tuberculosis infantil representa entre el 3% y el 40% del total de la enfermedad. En países con alta incidencia, la presencia de casos de tuberculosis infantil siempre indica la circulación de *Mycobacterium*

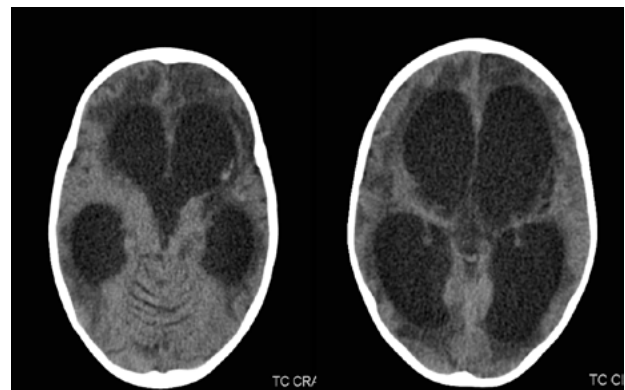
tuberculosis o el contacto con un enfermo no tratado o no diagnosticado.<sup>6</sup> La edad de presentación muestra un comportamiento bimodal, con una mayor incidencia en los menores de dos años, disminución de la incidencia entre los 5 y 10 años y un nuevo incremento durante la adolescencia.<sup>1,2,6</sup> Si bien la tuberculosis pulmonar representa la manifestación clínica más frecuente de la enfermedad y la tuberculosis ganglionar es la expresión extrapulmonar más frecuente, el paciente pediátrico presenta un mayor riesgo de que la enfermedad progrese a las formas diseminadas miliar y meníngea, lo que adquiere gran relevancia debido a su elevada morbilidad y mortalidad.<sup>7</sup> Presentamos a continuación el caso de un paciente pediátrico con tuberculosis meníngea enfatizando en las pistas clínicas que nos llevaron al diagnóstico y tratamiento, su evolución y contraste con casos reportados en otros países.

### Caso clínico

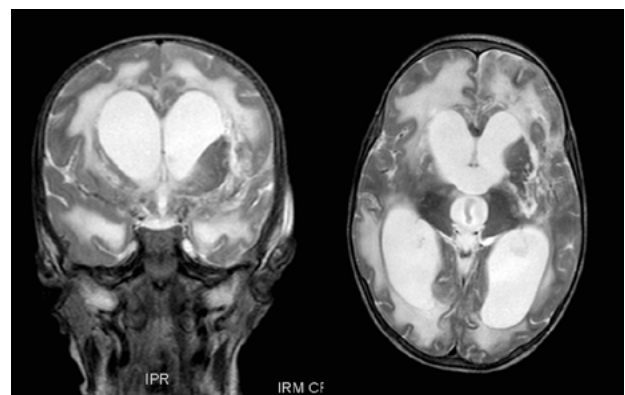
Se trata de un lactante mayor sexo femenino de 1 año 8 meses que acude al servicio de urgencias por presentar cuadro clínico de 5 días caracterizado por vómitos alimentarios abundantes que se acompañan de fiebre cuantificada hasta 38,5 °C y movimientos clónicos de extremidades superiores e inferiores de pocos minutos de duración seguidos de periodos de somnolencia sin recuperación de su estado habitual de conciencia. A su llegada a urgencias con palidez de mucosas, con periodos fluctuantes de somnolencia e irritabilidad, signos de deshidratación, lateralización cervical hacia la derecha y rigidez de nuca, pupilas isocóricas, foto reactivas, adenopatías retroauriculares, tono muscular conservado, reflejos presentes, campos pulmonares ventilados, ruidos cardiacos normofonéticos, abdomen sin signos de irritación peritoneal, extremidades con movilidad conservada pero disminución de la fuerza 4/5 en la escala de fuerza muscular. Estudios iniciales reportan biometría con leucocitos normales, anemia microcítica hipocrómica, trombocitosis, elevación de proteína C reactiva, hiperglicemia, electrolitos séricos y examen general de orina normales. Ante cuadro de alteración del sensorio, movimientos anormales y fiebre se integra el diagnóstico de neuroinfección. Se realiza punción lumbar que reporta líquido xantocrómico, de aspecto turbio, 1121 células de predominio monocítico, glucosa 26 mg/dl consumido y proteínas elevadas 1181, PANDY positivo, Zhiel de líquido cefalorraquídeo (LCR) negativo para BAAR, gram de LCR sin microorganismos, cultivo de LCR sin crecimiento bacteriano. Al interrogar al familiar refiere que es un paciente nacido por cesárea sin antecedentes de hipoxia neonatal, con esquema completo de inmunizaciones, desarrollo psicomotor acorde a la edad, estado nutrición eutrófico.

Como antecedente, su abuelo materno tuvo diagnóstico de tuberculosis pulmonar por baciloscopia positiva en 2018 y realizó tratamiento durante 9 meses con

esquema HRZE; su madre y hermano mayor de 6 años recibieron tratamiento profiláctico por contacto directo con abuelo materno y tuvieron controles de baciloscopia negativos. Se realiza tomografía de cráneo simple (Figura 1) en la que se evidencia ventriculomegalia con presencia de imágenes hipodensas difusas en región frontal y paraventricular, con áreas de isquemia e hidrocefalia. Test de HIV no reactivo, toxoplasma, citomegalovirus y rubéola negativos, dosaje de inmunoglobulinas y complemento normales. Se solicita valoración por Departamento de Neurología que indica tratarse de cuadro de neuroinfección, con imágenes compatibles con hidrocefalia obstructiva de evolución temprana sugestiva de tuberculosis meníngea y solicita resonancia magnética (Figura 2). Además, es valorada por Departamento de Infectología que indica -ante sospecha de tuberculosis meníngea- iniciar tratamiento con esquema antifímico y solicitar nuevo estudio de LCR en 48 horas para ampliar estudios con ADN/PCR para *Mycobacterium tuberculosis* y además realizar ADN/PCR para Tuberculosis en sangre. En criterio multidisciplinario Pediatría, Neurología e Infectología indican diagnóstico de Tuberculosis meníngea por



**Figura 1.** Tomografía de cráneo simple presenta aumento de tamaño de los ventrículos laterales, imágenes hipodensas difusas en región frontal y paraventriculares compatibles con hidrocefalia y áreas de isquemia.



**Figura 2.** Resonancia magnética de cerebro en paciente con meningitis tuberculosa complicada con aracnoiditis en la base de cráneo e imagen sugestiva de absceso cerebral frontal izquierdo.

criterio clínico, imagenológico y epidemiológico. Se inicia esquema 2HRZE/10HR para pacientes pediátricos con sospecha o confirmación de tuberculosis meníngea, asociado a prednisona a 2mg/kg/día por 4 semanas.

Durante su estancia hospitalaria, se observa paciente con secuelas neurológicas importantes, recibe fenitoína como soporte anticonvulsivo, presenta múltiples comorbilidades a pesar de medidas de soporte entre las que destacan colocación de válvula de derivación ventrículo peritoneal y técnica antirreflujo, con evolución tórpida. Tras 149 días hospitalizado, fallece.

### Discusión

La tuberculosis meníngea es la forma más grave de esta patología, con un alto índice de morbilidad y mortalidad. Según reportes de la OMS, los casos de tuberculosis extrapulmonar abarcan alrededor de 30-40% del total de enfermos.<sup>5,8</sup> La tuberculosis meníngea es una enfermedad muy agresiva, pues a pesar del diagnóstico precoz y tratamiento óptimos, entre el 15 al 32% de los afectados muere y aproximadamente el 80% de los sobrevivientes tendrán secuelas neurológicas importantes como ceguera, sordera, paraplejía, diabetes insípida, retraso mental, alteración en el desarrollo cognitivo, motor y déficit de atención e hiperactividad.<sup>5,7</sup> El diagnóstico temprano y el manejo de la enfermedad, aunque difícil, pues en su mayoría los casos son paucibacilares, es esencial para evitar la muerte o discapacidad neurológica.<sup>2,8</sup>

La tuberculosis meníngea es la causa más común de meningitis subaguda en países en vías de desarrollo. En países endémicos como el nuestro, la edad de presentación más frecuente suele ser entre el año y los 4 años; usualmente los pacientes pediátricos que desarrollan enfermedad tuberculosa, lo hacen durante el primer año luego de haberse infectado, por lo que la presencia de tuberculosis en un niño, es un indicador de reciente transmisión de *Mycobacterium tuberculosis* en la comunidad.<sup>5,8</sup> Algunos factores de riesgo conocidos son la desnutrición infantil, ser hijo de madre portadora del virus de la inmunodeficiencia humana, no inmunización contra tuberculosis y convivir con pacientes bacilíferos.<sup>8,9</sup>

En el 50% de los casos se relaciona a tuberculosis miliar, lo que justifica la realización de radiografía en tórax en todos los casos de sospecha.<sup>10</sup> Las formas más comunes descritas de tuberculosis del sistema nervioso central son la meningitis en 95% de los casos, tuberculomas 5% y abscesos cerebrales en menos del 1%.<sup>7</sup> El daño cerebral es producto de la elevación de la presión intracraneana causada por la hidrocefalia obstructiva y a la injuria isquémica cerebral resultante de la periarteritis. Se describen tres estadios de la enfermedad, el primero con síntomas constitucionales inespecíficos como hiporexia, cefalea, náuseas, cambios en la personalidad, irri-

tabilidad y fiebre, el segundo con compromiso de pares craneanos (principalmente III, VI y VII), convulsiones, opistótonos y rigidez de nuca, siendo este, el estadio en el que mayormente se diagnostican los pacientes y finalmente en el tercer estadio con notoria afectación del estado de conciencia, signos de hipertensión endocraneana y en ocasiones muerte.<sup>5,9,11</sup>

Para realizar el diagnóstico se debe tener en cuenta el antecedente epidemiológico de contacto con un paciente con tuberculosis, la sospecha clínica, prueba de tuberculina que puede ser positiva en el 50% de los casos, el estudio citoquímico y bacteriológico del líquido cefalorraquídeo característico con pleocitosis linfomonocitaria, hipoglucoorraquia, elevación de las proteínas y aumento de la adenosina desaminasa (ADA) > 5 U/L, con resultados variables de obtención de la micobacteria por baciloscopia directa o por cultivo, además de la detección de ADN de la micobacteria por técnicas de PCR, imágenes diagnósticas como radiografía de tórax con adenomegalias mediastinales, infiltrados alveolares o miliares y la tomografía o resonancia cerebral que demuestran hidrocefalia mayormente obstructiva o con zonas de isquemia, calcificaciones, tuberculomas o absceso cerebral.<sup>5,7,10</sup>

La confirmación bacteriológica presenta un gran reto por su dificultad, el cultivo se debe realizar en todos los casos, el estudio histopatológico puede ser de utilidad ya que logra identificar a la micobacteria en las tinciones o cultivo, aunque solamente en una minoría de los casos.<sup>1,5,6</sup>

Nuestro caso se trata de un lactante mayor con clínica de vómitos, fiebre, somnolencia y convulsiones, con contacto positivo, que presentó punción lumbar con pleocitosis linfomonocítica, hipoglucoorraquia y proteínas elevadas, ADA aumentado y tomografía con hidrocefalia obstructiva de aparición temprana, test de tuberculina negativa, cultivo de LCR sin crecimiento bacteriano y aspirado gástrico negativo para tuberculosis, que acorde a los criterios vigentes de ministerio de salud pública nacional corresponde a un caso de tuberculosis extrapulmonar clínicamente diagnosticado.<sup>4</sup> Al contrastar el caso con reportes recientes encontramos que Ramírez et al. 2018 presentan el caso de un paciente de 11 meses, previamente sano, con inmunización contra tuberculosis, que presentó cuadro febril de 30 días y regresión de los hitos del desarrollo acompañado de irritabilidad, movimientos tónicos y opistótonos, radiografía de tórax con infiltrado miliar, tomografía de cráneo con dilatación ventricular, líquido cefalorraquídeo con pleocitosis linfomonocitaria, hipoglucoorraquia y proteínas elevadas, con ADN/PCR para Tuberculosis en LCR y prueba de tuberculina negativos pero con biopsia de una lesión cerebelar que reporta inflamación granulomatosa crónica necrosante y tinción de Ziehl-Neelsen positiva para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) y que en estudio de

los contactos, la madre tuvo baciloscopias positivas, sin sintomatología respiratoria.<sup>11</sup> Reyes Florián et al. 2020 reportan el caso de un preescolar masculino de 2 años con cuadro clínico de 12 días con vómitos, somnolencia, alza térmica y alteración de la marcha, con una primera tomografía de cráneo normal, punción lumbar con pleocitosis linfomonocitaria, hipoglucorraquia y proteínas elevadas, segunda tomografía de cráneo a las 48 horas revela ventriculomegalia, aspirado gástrico y prueba de tuberculina positivos, con resultado fatal a las 48 horas del diagnóstico, padre reveló prueba de tuberculosis positiva cuando el paciente tenía 3 meses, no tratada.<sup>2</sup>

Considerando las dificultades para el aislamiento microbiológico, el diagnóstico se realiza con base en las características clínico-epidemiológicas, radiológicas, epidemiológicas y de laboratorio.<sup>7,8,12</sup>

**A. Criterio clínico:** Al menos 2 semanas de fiebre acompañada de alguno de los siguientes síntomas: cefalea, irritabilidad, pérdida de peso, pérdida del apetito, vómito, signos meníngeos, convulsiones, déficit focal o estado mental alterado. Asociado a un contacto con adulto con diagnóstico de TB (opcional).

**B. Criterio laboratorio:** Pleocitosis con más de 20 células/ul, linfocitos más del 60%, proteínas mayores de 100 mg/ml y glucosa menor del 60% del valor sérico.

**C. Criterio radiológico:** Tomografía cerebral con 2 o más de las siguientes características realce gangliobasal, hidrocefalia, tuberculomas o infartos cerebrales.

Con relación a la inmunización, la recomendación es la vacunación sistemática con BCG, pues ha demostrado que reduce el riesgo de tuberculosis miliar y meníngea hasta en el 86% de los casos.<sup>4,6</sup> Finalmente con respecto al tratamiento la guía actual del manejo de casos de tuberculosis recomienda que ante diagnóstico presuntivo de tuberculosis meníngea se debe iniciar tratamiento anti-tuberculoso de forma inmediata, mediante el esquema 2HRZE/10HR para los casos de tuberculosis del SNC, asociada a prednisolona en dosis de 2mg/kg/día, incrementándose a 4 mg/ kg/día, en los casos más graves con una dosis máxima de 60 mg/día por cuatro semanas.<sup>4,5,12</sup>

### Conclusión

La meningitis tuberculosa es una patología de mucho riesgo y de alta probabilidad en pacientes pediátricos. Deja secuelas importantes que afectan varias esferas de la sociedad, directamente el estado de salud del paciente y su familia. Debido a la alta incidencia de infecciones por Mycobacterium Tuberculosis en nuestro país, es una condición que debemos siempre tener en cuenta en nuestro diagnóstico diferencial de meningitis subaguda, siendo las claves diagnósticas: el contacto reciente, la hidrocefalia obstructiva y el líquido cefalorraquídeo compatible, con ADA elevado. No debe demorarse el tratamiento anti-

fímico, teniendo en cuenta que a pesar de iniciarlo adecuadamente podemos tener fracasos terapéuticos; nunca olvidar los cultivos, la radiografía de tórax y el test por PCR para TB en la muestra de LCR, así como siempre enfatizar en la identificación de pacientes sintomáticos y la inmunización con vacuna BCG.

### Referencias

1. Macías M. Tuberculosis pediátrica. Bol Med Hosp Infant Mex. 2017; 71 (1): 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2017.01.003>
2. Reyes-Florián G., Seminario-Aliaga M. Tuberculosis meníngea de expresión grave en pediatría. Rev Fac Med Hum. 2020; 20(3):512-517. <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v20i3.3053>.
3. Martínez de Cuellar C, Lovera D, Gatti L, Ojeda L, Apodaca S, Zarate C, Tuberculosis: Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes ≤19 años hospitalizados en el Instituto de Medicina Tropical. Pediatr (Asunción), Vol. 46(2):77–81. <https://doi.org/10.31698/ped.46022019002>
4. Ministerio de salud pública. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de práctica clínica. Ministerio de salud pública del Ecuador 2018. Disponible en: [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2018/03/GP\\_Tuberculosis-1.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2018/03/GP_Tuberculosis-1.pdf)
5. Cornejo J., Pérez J., Meningitis tuberculosa en niños: una revisión de aspectos clínicos, de laboratorio, epidemiológicos y terapéuticos y de la utilidad de la vacunación con BCG. 2010;23(3):250-258. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180518994007>
6. Salvador G., Basso A., Barbieri P., Leitao CA, Teixeira B., Neto A., Central nervous system and spinal cord tuberculosis: Revisiting an important disease. Clinical Imaging; 2021.69 p. 158–68. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.07.020>
7. Niederbacher J., Tuberculosis extrapulmonar en niños. Neumol Pediatr 2015; 10 (4): 160 - 168. Disponible en: [https://www.savynet.ec/revistas/neumo\\_ped\\_octubre\\_2015/files/assets/common/downloads/NEUMOLOG.pdf](https://www.savynet.ec/revistas/neumo_ped_octubre_2015/files/assets/common/downloads/NEUMOLOG.pdf)
8. Henao A., Vivas R., Cornejo W., Tuberculous meningitis in childhood: prognostic features for sequelae and mortality. Acta Neurol Colomb 2011;27:211-221. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-87482011000400004#:~:text=Dentro%20de%20los%20factores%20pron%C3%B3sticos,secuelas%20neu%2Drol%C3%B3gicas%20y%20muerte](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482011000400004#:~:text=Dentro%20de%20los%20factores%20pron%C3%B3sticos,secuelas%20neu%2Drol%C3%B3gicas%20y%20muerte).
9. Coria J., Lozano F., Juárez M., Rosales R., Tuberculosis meníngea en el Hospital Infantil de México: Análisis de las características clínicas

- en 47 casos. *Rev Enfermedades Infecc en Pediatría*. 2007;20.21(81):18–25. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=25370>
10. López G., Hawith K. La gran simuladora: tuberculosis meníngea: caso clínico. *Acta pediátr hondu*. 2017;8(2):785–90. Available from: <http://www.bvs.hn/APH/pdf/APHVol8/pdf/APHVol8-2-2017-2018-5.pdf>
  11. Ramírez M., Cortés E., Betancur J., Garcés C. Cerebral tuberculosis without meningitis in a immunocompetent child. *Rev Chil Infectol*. 2018;35(2):207–12. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000200207>
  12. Vergara E., Restrepo J., Hormaza N. Tuberculosis meníngea. Reporte de caso y revisión de literatura. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 2008; 8(4): 330-335.



Revista  
de Ecuatoriana  
de Neurología