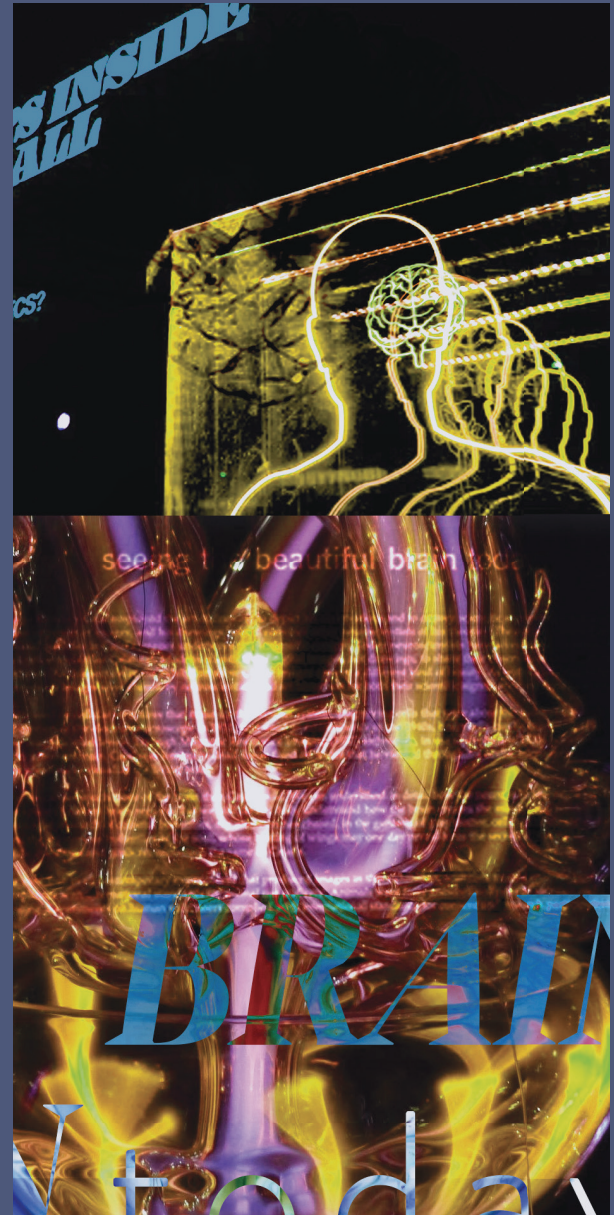


# Revista de Ecuatoriana de Neurología

FEDERACIÓN DE REVISTAS NEUROLÓGICAS EN ESPAÑOL

- Editorial
10. Con historia hacia el futuro  
*Fernando Estévez Abad*
- Cartas a la Editora
12. Trastorno del espectro autista y cursos masivos abiertos en línea: Tratando de disminuir la brecha del acceso a la información  
*Dayara Alejandra Barrios-Borjas, Karen Bravo-Pino*
14. Qué difícil concepto: El potencial de acción nervioso  
*Manuel E. Cortés, Isabel Llona, et al.*
16. Mareo, vértigo y COVID-19  
*Luis G. Escobar-Ronquillo, Paulina E. Bombón-Albán*
- Artículos Originales
18. Drip and ship: Una práctica usual en el tratamiento de ictus isquémico por oclusión de arterias proximales en países de altos ingresos pero anecdótica en Colombia  
*Pablo Amaya, Akemí Arango, et al.*
26. The association between pineal gland calcification and intracranial atherosclerotic disease in older adults  
*Oscar H. Del Brutto, Robertino M. Mera*
31. Niveles altos de hemoglobina glicosilada se asocian a hemorragia intracerebral espontánea: Estudio de casos y controles  
*Jennifer Pérez, Alex González, et al.*
38. Uso de la Escala de Inteligencia de Adultos de Wechsler-IV para la evaluación neuropsicológicas en Ecuador  
*Graham Pluck, Amalín Mayorga-Albán, et al.*
46. Cognición, afectividad y resiliencia en el perdón de una transgresión en la pareja  
*Mónica Bolaños-Pasquel, María Judith López-Cárdenas, et al.*
53. Estudio piloto sobre el funcionamiento sexual en mujeres con esclerosis múltiple en México  
*Francisco Paz-Rodríguez, María Alejandra Sánchez-Guzmán, et al.*
- Artículos de Revisión
59. Actualización y aproximación clínica a los modelos teóricos de la apraxia de extremidades  
*Roberta Ghedina, Patricia Martín-Casas, et al.*
- Artículo de Revisión Invitado
68. Estado Epiléptico Refractario de Aparición Reciente (NORSE): Revisión y actualización  
*Michael Palacios-Mendoza*
- Imágenes en Neurología
78. Síndrome de desmielinización osmótica (ODS): Tres reportes de caso  
Osmotic demyelination syndrome (ODS): Three case reports  
*José Luis Bustos-Sánchez, Mónica Alexandra Alonso-Niño, et al.*
80. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob  
*Rafael Peñarete-Nader, Laura Duque-Guidales, et al.*
- Casos Clínicos
82. Síndrome de Arlequín  
*Laura Alvis-Castaño, Israel Arellano-Lozano, et al.*
87. Asterix and dysarthria-clumsy hand originated of lacunar infarction: A series of six cases  
*Juan Montalvo-Herdoiza, Daiane Bittencourt-Fraga, et al.*
95. Giant bilateral open-lip schizencephaly  
*Karina Sarango-Amay, Alberth Muñoz-Gualan*
100. Aplicación móvil de realidad virtual para el entrenamiento de la mano espástica  
*Mónica Yamile Pinzón-Bernal, Brenda Díaz-López, et al.*



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





# Revista de Ecuatoriana de Neurología

Vol. 30, Nº 3, 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  
*Fernando Estévez Abad (Cuenca)*

Vicepresidente  
*Roberto Córdoba Castro (Quito)*

Secretario  
*Victor Paredes Gonzales (Quito)*

Tesorera  
*Guadalupe Bonilla Mejía (Cuenca)*

Vocales principales  
*Magdalena Gómez Guerrero (Quito)*  
*Gabriela Acuña Chong (Guayaquil)*  
*Patricio Correa Díaz (Quito)*

Vocales suplentes  
*Lupita Vergara Romero (Babahoyo)*  
*Galo Estrada Saltos (Quito)*  
*Franklin Meza Cruz (Portoviejo)*

## 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, Nº 3, 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 Espíritu 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, MEd*  
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

*Edgar Patricio Correa Díaz, MD*  
Neurólogo  
Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador



## Editorial

### 10 Con historia hacia el futuro

*Fernando Estévez Abad*

## Cartas a la Editora

### 12 Trastorno del espectro autista y cursos masivos abiertos en línea: Tratando de disminuir la brecha del acceso a la información

*Dayara Alejandra Barrios-Borjas, Karen Bravo-Pino*

### 14 Qué difícil concepto: El potencial de acción nervioso

*Manuel E. Cortés, Isabel Llona, Andrea A. Alfaro-Silva*

### 16 Mareo, vértigo y COVID-19

*Luis G. Escobar-Ronquillo, Paulina E. Bombón-Albán*

## Artículos Originales

### 18 Drip and ship: Una práctica usual en el tratamiento de ictus isquémico por oclusión de arterias proximales en países de altos ingresos pero anecdótica en Colombia

*Pablo Amaya, Akemi Arango, Carlos Pardo, Natalia Llanos-Leyton, Edgar Folleco, Hernán Mauricio Patiño-Rodríguez, Ángel Basilio Corredor-Quintero*

### 26 Asociación entre calcificaciones de la glándula pineal y enfermedad aterosclerótica intracraneal en adultos mayores

*Oscar H. Del Brutto, Robertino M. Mera*

### 31 Niveles altos de hemoglobina glicosilada se asocian a hemorragia intracerebral espontánea: Estudio de casos y controles

*Jennifer Pérez, Alex González, David Galarza Bernita, John A. Cuenca*

### 38 Uso de la Escala de Inteligencia de Adultos de Wechsler-IV para la evaluación neuropsicológica en Ecuador

*CGraham Pluck, Amalín Mayorga-Albán, José L. Hernandez-Rodríguez, María Sol Garcés, Patricia Bravo-Mancero*

### 46 Cognición, afectividad y resiliencia en el perdón de una transgresión en la pareja

*Mónica Bolaños-Pasquel, María Judith López-Cárdenas, Brenda Guerrero, Jorge Cruz-Cárdenas, Carlos Ramos-Galarza*

### 53 Estudio piloto sobre el funcionamiento sexual en mujeres con Esclerosis Múltiple en México

*Francisco Paz-Rodríguez, María Alejandra Sánchez-Guzmán, Teresa Corona Vázquez, Jaqueline Nava Adán*

## Artículo de Revisión

### 59 Actualización y aproximación clínica a los modelos teóricos de la apraxia de extremidades

*Roberta Ghedina, Patricia Martín-Casas, José Félix Mozo, Rocío Polanco Fernández*

## Artículos de Revisión Invitado

### 68 Estado Epiléptico Refractario de Aparición Reciente (NORSE): Revisión y actualización

*Michael Palacios-Mendoza*

## Imágenes en Neurología

### 78 Síndrome de desmielinización osmótica (ODS): Tres reportes de casos

*José Luis Bustos-Sánchez, Mónica Alexandra Alonso-Niño, Juan Pablo Ovalle-Rojas, María Paula Aguilera, Angie Carolina Salas-Niño, Álvaro Javier Granados-Alva*

### 80 Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

*Rafael Peñarete-Nader, Laura Duque-Guidales, Jorge Cifuentes-Behar, Luis Salcedo-Pérez*

## Casos Clínicos

### 82 Síndrome de Arlequín

*Laura Alvis-Castaño, Israel Arellano-Lozano, Tania L. Vieyra-Medina*

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.

### Casos Clínicos

- 87 Asterixis y disartria-mano torpe originado a partir de los infartos lacunares: Una serie de seis casos**  
*Juan Montalvo-Herdoíza, Daiane Bittencourt-Fraga, Gilberto Vizcaino, Aline Siteneski*
- 95 Esquizencefalia bilateral gigante de labio abierto**  
*Karina Sarango-Amay, Alberth Muñoz-Gualan*
- 100 Aplicación móvil de realidad virtual para el entrenamiento de la mano espástica**  
*Mónica Yamile Pinzón-Bernal, Brenda Díaz-López, Yarely Rocío Herrera-Sánchez, Luis Fernando Mendoza-Cardozo, Alexandra Zairabel López-Vázquez, Mairani Lizet Camacho-Pérez*

### Editorial

- 10 With a history to the future**  
*Oscar H. Del Brutto*

### Letters to the Editor

- 12 Autism spectrum disorder and massive open online courses: Trying to close the gap in access to information**  
*Dayara Alejandra Barrios-Borjas, Karen Bravo-Pino*
- 14 What a difficult concept: The nerve action potential**  
*Manuel E. Cortés, Isabel Llona, Andrea A. Alfaro-Silva*
- 16 Dizziness, vertigo and COVID-19**  
*Luis G. Escobar-Ronquillo, Paulina E. Bombón-Albán*

### Original Articles

- 18 Drip and ship: a prevalent practice in acute stroke with large vessel occlusion in high-income countries but anecdotal in Colombia**  
*Pablo Amaya, Akemi Arango, Carlos Pardo, Natalia Llanos-Leyton, Edgar Folleco, Hernán Mauricio Patiño-Rodríguez, Ángel Basilio Corredor-Quintero*
- 26 The association between pineal gland calcification and intracranial atherosclerotic disease in older adults**  
*Oscar H. Del Brutto, Robertino M. Mera*
- 31 High levels of glycated hemoglobin are associated with spontaneous intracerebral hemorrhage: A case control study**  
*Jennifer Pérez, Alex González, David Galarza Bernita, John A. Cuenca*
- 38 The Wechsler Adult Intelligence Scale-IV for use in Neuropsychological Assessments in Ecuador**  
*CGraham Pluck, Amalín Mayorga-Albán, José L. Hernandez-Rodriguez, María Sol Garcés, Patricia Bravo-Mancero*

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: revecuatneurol@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.

**46 Cognition, affectivity and resilience in the forgiveness of a transgression in the couple**

*Mónica Bolaños-Pasquel, María Judith López-Cárdenas, Brenda Guerrero, Jorge Cruz-Cárdenas, Carlos Ramos-Galarza*

**53 Pilot Study on Sexual Functioning in Women with Multiple Sclerosis in Mexico**

*Francisco Paz-Rodríguez, María Alejandra Sánchez-Guzmán, Teresa Corona Vázquez, Jaqueline Nava Adán*

Review Articles

**59 Approaching theoretical models of limb apraxia: a clinical update**

*Roberta Ghedina, Patricia Martín-Casas, José Félix Mozo, Rocío Polanco Fernández*

Invited Review Article

**68 New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE): Review and Update**

*Michael Palacios-Mendoza*

Images in Neurology

**78 Osmotic demyelination syndrome (ODS): Three case reports**

*José Luis Bustos-Sánchez, Mónica Alexandra Alonso-Niño, Juan Pablo Ovalle-Rojas, María Paula Aguilera, Angie Carolina Salas-Niño, Álvaro Javier Granados-Alva*

**80 Creutzfeldt-Jakob disease**

*Rafael Peñarete-Nader, Laura Duque-Guidales, Jorge Cifuentes-Behar, Luis Salcedo-Pérez*

Case Reports

**82 Harlequin syndrome**

*Laura Alvis-Castaño, Israel Arellano-Lozano, Tania L. Vieyra-Medina*

**87 Asterixis and dysarthria-clumsy hand originated of lacunar infarction: A series of six cases**

*Juan Montalvo-Herdoíza, Daiane Bittencourt-Fraga, Gilberto Vizcaino, Aline Siteneski*

**95 Giant bilateral open-lip schizencephaly**

*Karina Sarango-Amay, Alberth Muñoz-Gualan*

**100 Virtual reality mobile application for spastic hand training**

*Mónica Yamile Pinzón-Bernal, Brenda Díaz-López, Yarely Rocío Herrera-Sánchez, Luis Fernando Mendoza-Cardozo, Alexandra Zairabel López-Vázquez, Mairani Lizet Camacho-Pérez*

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: revecuatneurol@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.

## 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.

## Con historia hacia el futuro

### *With a history to the future*

Fernando Estévez Abad

Inició su publicación en 1992,<sup>1</sup> con la visión institucional de una sociedad que exigía conectarse con el mundo de la comunicación científica. Necesaria y siempre contemporánea con la medicina del momento, la Revista Ecuatoriana de Neurología está por cumplir tres décadas de actividad.

Llevada de la mano por reconocidos profesionales de la neurología ecuatoriana -el Dr. Óscar del Brutto y la Dra. Rocío Santibáñez- la REN, como órgano oficial de difusión de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología, en los últimos años ha alcanzado su mejor condición en medio de las dificultades que implica comunicar de forma organizada, pero sobre todo rigurosa, los avances locales y -ahora- regionales del trabajo de los profesionales neurólogos y de aquellos que contribuyen al avance de las neurociencias y su búsqueda de respuestas.

El marco actual de reflexión bioética sobre lo que se publica científicamente pone de relieve algunos preceptos que deben cumplirse para garantizar el carácter certero de las comunicaciones de hallazgos científicos. Con sentido de aporte, pero sobre todo con el objetivo de que sean presentados a la comunidad científica y a la población en general en un marco que respete la verdad y oriente la búsqueda de mejoras en la calidad de vida de los pacientes (uno de los fines de la medicina).<sup>2</sup> El inicio de cualquier medio de difusión científica implica grandes esfuerzos por quienes dan el primer paso, pero el trabajo tesonero se sustenta a lo largo del tiempo relacionando la dedicación de los profesionales y su necesidad de comunicar hallazgos con la seriedad del grupo humano de editores, revisores y diagramadores dedicados al mantenimiento de medios de difusión científica.

Los profesionales de la salud necesitamos comunicar nuestros hallazgos siguiendo estándares de calidad

que, con el paso del tiempo, han ido transformándose en verdaderos hitos. Hoy, cualquier revista de calidad debe cumplir exigencias que le permitan: mantener impacto y prestigio, conseguir visibilidad y fácil acceso a su contenido, mantener puntualmente la periodicidad, sujetarse a sistemas rigurosos auditables y transparentes, además de ética y compromiso del equipo editorial, entre otros.<sup>3</sup> Con estos esfuerzos cumplidos, se puede conseguir la indexación de la publicación en bases de datos reconocidas por la comunidad científica. Solamente manteniendo altos estándares de calidad puede sustentarse una permanencia que ofrezca al lector respaldo de calidad y ética en lo que se publica. Estos requerimientos ofrecen satisfacción a los autores; pero, sobre todo, contribuyen a mantener el sentido de responsabilidad en las publicaciones científicas como piedras angulares de la investigación. Son estos preceptos los que destacan y prevalecen en tiempos en los cuales hemos sido testigos de publicaciones falsas, incompletas o poco serias.

Este marco referencial de que es necesario comunicar y de que hay que hacerlo éticamente es el que ha construido la REN en casi treinta años de existencia. Las normas previstas incluso en documentos internacionales como la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (artículos 22, 23 y 24) rescatan la necesidad de que los avances científicos sean presentados a la comunidad, para que, además de que sean conocidos, puedan evaluarse y someterse a debate público.

En palabras del equipo del Observatorio de Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona (OBD-UB), la comunicación científica debe ser por naturaleza una comunicación bidireccional. Se sugiere que, en las publicaciones científicas, se note el compromiso con la sociedad, de tal forma que sean las necesidades sociales



las que marquen buena parte de la agenda científica y de investigación. En el documento sobre diálogo entre ciencia y sociedad del OBD-UB<sup>4</sup> se señala con claridad la intrínseca relación que debe mantener la comunidad científica con la sociedad. No se puede pensar que la comunicación científica es una mera transferencia pasiva de información. La comunicación seria y ética debe guiarse por la necesidad de aportar, de transformar, de facilitar la colaboración y de permitir la toma de decisiones, fines cuya trascendencia ha quedado desnudada globalmente por la pandemia de la COVID-19.

La REN ha alcanzado importantes logros en el contexto de las publicaciones científicas: el primero, sustentarse y sostenerse en el tiempo con seriedad y responsabilidad; el segundo, construir un sistema de comunicación serio, ético, con responsabilidad y compromiso de equipo; y el tercero, afrontar el siglo XXI como una de las pocas revistas ecuatorianas indexadas, conectadas con las necesidades de los autores y, fundamentalmente, con los de la sociedad. Publica hallazgos relevantes de patologías neurológicas prevalentes, pero se orienta también hacia las necesidades de la sociedad, permitiendo así el debate inclusivo e interactivo entre ciencia y sociedad.

La Sociedad Médica Ecuatoriana de Neurología tiene, pues, una medalla por delante: un medio serio de difusión científica en el ámbito de las neurociencias con impacto y alcance regional. Y tiene, sobre todo, una muestra de la calidad de sus miembros y de su compromiso con la sociedad ecuatoriana y latinoamericana.

## Referencias

1. Alarcón T. Evolución histórica de la Neurología Ecuatoriana. Revista Ecuatoriana de Neurología [Internet]. 1993 [cited 9 November 2021];2(1). Available from: <http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2015/06/Evolucion.pdf>
2. Los fines de la medicina (The Goals of Medicine) [Internet]. Fundacio Grifols. 2021 [cited 9 November 2021]. Available from: <https://www.fundaciogrifols.org/es/web/fundacio/-/11-los-fines-de-la-medicina-the-goals-of-medicine->
3. Romero L. Criterios de calidad de las publicaciones. Revista Comunicar [Internet]. 2018 [cited 9 November 2021];. Available from: <https://www.revista-comunicar.com/wp/escuela-de-autores/criterios-de-calidad-de-las-publicaciones/>
4. Casado M, Puigdomènech P. Document sobre els aspectes ètics del diàleg entre ciència i societat. [Place of publication not identified]: Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona; 2018.



Trastorno del espectro autista y cursos masivos abiertos en línea:  
Tratando de disminuir la brecha del acceso a la información  
*Autism spectrum disorder and massive open online courses: Trying to close  
the gap in access to information*

Dayara Alejandra Barrios-Borjas,<sup>1</sup> Karen Bravo-Pino<sup>2</sup>

Señora Editora:

El trastorno de espectro autista engloba a un grupo de trastornos del desarrollo neurológico que incluye al autismo, Síndrome de Asperger y trastornos generalizados no clasificados en otra parte, enfocándose como criterios diagnósticos el deterioro de interacción social, intereses restringidos y conductas repetitivas.<sup>1,2</sup> Se estima que 1 de cada 36 niños lo padecen, con tendencia a incremento en las últimas décadas.<sup>1,3</sup> Se ha evidenciado que tanto los pacientes con este trastorno y sus cuidadores, a menudo se enfrentan al estigma debido a estereotipos, conceptos erróneos y discriminación sobre su diagnóstico, ejercido por la sociedad dominante, sobre todo en entornos educativos y comunitarios.<sup>3,4</sup> Los padres deben luchar diariamente contra el estigma que sus hijos sufren en diversas culturas a nivel mundial, señalando como puntos claves de su abordaje la implementación de intervenciones sociales, educativas, interculturales y biomédicas.<sup>4</sup>

Ante esta problemática, los cursos en línea podrían considerarse una alternativa costo-efectiva para incrementar el acceso a conocimientos sobre este trastorno. Los Cursos Masivos en Línea, con sus siglas en inglés MOOCS (Masive Open Onlines Courses), han tomado gran popularidad en los últimos años en cuanto a una alternativa sencilla y económica de educación a distancia. Numerosas instituciones proveedoras de renombre mundial ofertan cursos de toda índole académica, en su mayoría con la emisión de certificados al finalizar el proceso educativo. Debido a sus ventajas: fácil accesibilidad, no restricción de horarios y amoldamiento de acuerdo a las necesidades del estudiante, ofrecen recursos complementarios a las necesidades insatisfechas de capacitación

en sector salud, sobre todo en países en vías de desarrollo, tanto para profesionales de salud como para el público en general. Ofrecen además la posibilidad de tener acceso a información acerca de temas poco abordados o considerados “tabú” en ciertas regiones del mundo, generando mayor alfabetización digital y empoderamiento a la población beneficiada.<sup>5</sup>

Se realizó una búsqueda sistemática de cursos virtuales sobre Autismo y sus diversas implicancias en plataformas MOOCS como Coursera, edX, MiríadaX, FutureLearn OpenCourseWare, Global Health eLearning, Formación Alcalá, FunMOOC, Alison, Canvas Network, Eduonix, Cybrary, entre otras. Se utilizaron los términos claves: [Autismo] [EspectroAutista] y sus traducciones al inglés, se registraron aquellos que abordaban el autismo como tema principal y que fueran proveídas por instituciones académicas. Se identificaron 12 MOOCS que cumplieron con los criterios de búsqueda, todos de acceso gratuito y emisión de certificados al finalizar el curso, las instituciones proveedoras fueron en su mayoría de origen europeo, sólo encontramos 2 en español como idioma principal (ver Tabla 1).

Encontramos que diversas instituciones han apostado por los MOOCS como alternativa para ofrecer conocimientos en los diversos ámbitos que engloba el autismo, destacando aquellos centrados en ayudar a entender las implicancias de este trastorno y a mejorar la calidad de vida tanto de aquellos que lo padecen como de las personas que conviven con ellas, dirigidos con lenguaje claro y sencillo para el público en general. Aun se observa que la mayoría de cursos encontrados tienen como idioma principal el inglés, lo que podría considerarse como una limitación para su acceso en países latinoamericanos, lo

---

<sup>1</sup>Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

<sup>2</sup>Ministerio de Salud, Dirección Regional de Salud Ayacucho, Red Lucanas. Ayacucho, Perú.

Correspondencia:

Dayara Alejandra Barrios-Borjas, MD  
Calle Independencia 143, Ica, Perú  
E-mail: dayale139@gmail.com

**Tabla 1.** Características de Cursos masivos abiertos en línea (Moocs) sobre Trastorno del Espectro Autista

| PLATAFORMA        | TÍTULO                                                                                                | INSTITUCIÓN                                 | IDIOMA PRINCIPAL /SUBTÍTULOS | DURACIÓN PROMEDIO | PÚBLICO DIRIGIDO                                |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------|
| Coursera          | Troubles du Spectre de l'autisme: Diagnostic                                                          | Universidad de Ginebra                      | Francés                      | 27 horas          | Profesionales de la salud                       |
|                   | Troubles du spectre de l'autisme : interventions                                                      | Universidad de Ginebra                      | Francés                      | 19 horas          | Profesionales de la salud                       |
|                   | Troubles du spectre de l'autisme : biologie et neurosciences                                          | Universidad de Ginebra                      | Francés                      | 14 horas          | Profesionales de la salud                       |
|                   | Managing ADHD,Austism, Learning Disabilities and Concussion in School                                 | Universidad de Colorado                     | Inglés                       | 9 horas           | Profesiones de educación y salud.               |
| MiríadaX          | Acompañar en la vida. Una mirada inclusiva                                                            | Universidad de Burgos                       | Español                      | 20 horas          | Público general y profesionales de la salud     |
| Future Learn      | Supporting and Engaging People with Autism                                                            | Universidad Tecnológica de Swinburne        | Inglés                       | 6 semanas         | Público general                                 |
|                   | Good Practice in Autism Education                                                                     | Universidad de Bath                         | Inglés                       | 4 semanas         | Público General y profesionales de la educación |
|                   | Understanding Autism                                                                                  | Universidad de Kent                         | Inglés                       | 4 semanas         | Público General y profesiones de la salud       |
| EDX               | Autism and Neurodiversity: Building Your Child's Strengths                                            | Curtin University                           | Inglés                       | 12 horas          | Público en general                              |
|                   | Oral Health Care for Autistic Children                                                                | Universidad de Hong Kong                    | Inglés                       | 20 horas          | Profesionales de la salud y público en general  |
| Open Class        | El aula inclusiva hoy en día. Cómo afrontar el Trastorno del Espectro Autista y las Altas Capacidades | Universidad Jaim I                          | Español                      | 5 semanas         | Profesionales de educación                      |
| MITOPENCOURSEWARE | Autism Theory and Technology                                                                          | Massachusetts Institute Of Technology (MIT) | Inglés                       | 8 semanas         | Público en general                              |

que debería dar paso a reflexión a que más instituciones hispanohablantes generen las herramientas necesarias para impartir estos conocimientos en nuestra región.

Finalmente, consideramos que se debe seguir evaluando el impacto y la efectividad de apostar por nuevos métodos de educación, que en conjunto a la concienciación de la población general, se logre en un futuro cercano, mayor empatía y disminuir el estigma que se tiene hacia los pacientes que conviven con este trastorno.

### Referencias

- Hervás A. Un autismo, varios autismos. Variabilidad fenotípica en los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol.* 2016; 62 (1): S9-S14. <https://doi.org/10.33588/rn.62S01.2016068>
- SR Sharma, Xenia G, Tarazi F. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacology & Therapeutics.* 2019; 190:91–104. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.007>
- Mitter N, Ali A, Scior K. Stigma experienced by families of individuals with intellectual disabilities and autism: A systematic review. *Res Dev Disabil.* 2019;89:10-21. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2019.03.001>
- Liao X, Lei X, Li Y. Stigma among parents of children with autism: A literature review. *Asian J Psychiatr.* 2019;45:88-94. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.09.007>
- Liyanagunawardena TR, Aboshady OA. Massive open online courses: a resource for health education in developing countries. *Glob Health Promot.* 2018;25(3):74-6. <https://doi.org/10.1177/1757975916680970>

**Palabras clave:** Autismo, cursos abiertos en línea, educación, estigma, internet, MOOCS

**Keywords:** Autism, open online courses, education, stigma, internet, MOOCS

## Qué difícil concepto: El potencial de acción nervioso

### *What a difficult concept: The nerve action potential*

Manuel E. Cortés,<sup>1</sup> Isabel Llona,<sup>2</sup> Andrea A. Alfaro-Silva<sup>3</sup>

Señora Editora:

La conducción de los impulsos nerviosos ha llamado la atención de los científicos por décadas.<sup>1,2</sup> Éstos se generan gracias al desencadenamiento de un potencial de acción (PA), definido como una reversión transitoria en la polaridad del potencial de reposo de la membrana neuronal que se propaga a lo largo del axón desde su punto de inicio hasta los terminales axónicos, constituyendo así uno de los más fascinantes fenómenos biológicos.<sup>3</sup> Los eventos subyacentes al PA, su naturaleza «todo o nada» así como su capacidad de codificar información mediante la frecuencia con que éste se produce son tópicos clave para aquellos estudiantes que desean comprender los fundamentos de la neurofisiología y otras neurociencias.<sup>3,4</sup> No obstante, tales conceptos están entre los más difíciles de comprender.<sup>2,4</sup> Por otra parte, varios textos en el área lamentablemente presentan los conceptos relacionados con el PA de una manera equivocada

y confusa.<sup>1</sup> En vista de lo anterior, esta Carta a la Editora reporta la opinión de estudiantes universitarios del área salud acerca del uso para enseñanza de un módulo de autoaprendizaje sobre el PA.

Considerando lo preceptuado por el Diseño de Sistemas Instruccionales,<sup>5</sup> se confeccionó un Módulo de Autoaprendizaje de 23 páginas acerca del PA. Este recurso didáctico incluyó varias actividades basadas en el uso de tecnologías de la información y comunicación, e.g., simulaciones.<sup>3,5</sup> El estudio involucró 28 voluntarios (18-24 años) inscritos en el curso Fisiología de la Facultad de Salud, Universidad Bernardo O'Higgins (UBO), Chile. Todos los participantes cursaban carreras de salud (enfermería, fonoaudiología, kinesiología, nutrición y dietética, educación física y terapia ocupacional).<sup>3,5</sup> Al ser encuestados sobre su opinión luego de haber estudiado en profundidad el Módulo, los estudiantes tuvieron, en general, una percepción bastante positiva de este recurso didáctico.

**Tabla 1.** Resultados de la encuesta aplicada a los estudiantes universitarios (N = 28) acerca del uso del Módulo de Autoaprendizaje del PA.

| Afirmaciones de la encuesta post aplicación del Módulo                                          | TD<br>n (%) | D<br>n (%) | NAND<br>n (%) | A<br>n (%) | TA<br>n (%) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|---------------|------------|-------------|
| 1. La organización del Módulo de Autoaprendizaje permite comprender bien los conceptos.         | 1 (3,6)     | 1 (3,6)    | 4 (14,2)      | 15 (53,6)  | 7 (25,0)    |
| 2. Pienso que el nivel de contenidos del Módulo de Autoaprendizaje es el adecuado.              | 1 (3,6)     | 4 (14,3)   | 4 (14,3)      | 13 (46,4)  | 6 (21,4)    |
| 3. El lenguaje de escritura y el estilo fue claro y cercano.                                    | 0 (0,0)     | 2 (7,2)    | 3 (10,7)      | 13 (46,4)  | 10 (35,7)   |
| 4. Las actividades planteadas facilitaron la comprensión de los conceptos.                      | 1 (3,6)     | 0 (0,0)    | 5 (17,9)      | 15 (53,5)  | 7 (25,0)    |
| 5. Considero apropiado contar con módulos de autoaprendizaje para otras unidades de Fisiología. | 0 (0,0)     | 2 (7,2)    | 3 (10,7)      | 10 (35,7)  | 13 (46,4)   |
| 6. Considero apropiado contar con módulos de autoaprendizaje en otros cursos de la Facultad.    | 0 (0,0)     | 1 (3,6)    | 3 (10,7)      | 12 (42,9)  | 12 (42,9)   |

Abreviaciones: TD: Totalmente en Desacuerdo; D: En Desacuerdo; Ni de Acuerdo Ni en Desacuerdo; NAND; A: De Acuerdo; TA: Totalmente de Acuerdo. PA: Potencial de Acción

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Pedagógicas y Escuela de Educación Inicial, Universidad Bernardo O'Higgins, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Laboratorio de Sistemas Neurales, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile, Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Programa de Doctorado en Educación, Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación, Santiago, Chile.

Correspondencia:

Dr. Manuel E. Cortés

Decano y Profesor Titular, Facultad de Educación, Universidad Bernardo O'Higgins. Avda. Viel # 1497, Santiago, Chile.

E-mail: cortesmanuel@docente.ubo.cl

Teniendo en cuenta lo anterior y considerando las problemáticas de comunicación y de conexión que se han generado en ciertas localidades a nivel nacional o internacional debido a la pandemia COVID-19, este tipo de estrategias de autoaprendizaje podrían contribuir como un excelente aporte complementario a las clases en virtualidad para fortalecer los conocimientos en esta área, en particular, del PA y conceptos asociados.

#### **Agradecimientos**

*Al Octavo Concurso de Investigación de Apoyo a la Docencia, UBO.*

#### **Referencias**

1. Odom AL. Action Potentials & Biology Textbooks: Accurate, misconceptions or avoidance? *Am Biol Teacher*. 1993; 55(8): 468–72. <https://doi.org/10.2307/4449717>
2. Giuliadori MJ, Zuccolilli G. Postsynaptic potential summation and action potential initiation: Function following form. *Adv Physiol Ed*. 2004; 28(2): 79–80. <https://doi.org/10.1152/advan.00051.2003>
3. Cortés ME. El uso de un módulo de autoaprendizaje sobre potencial de acción mejora la comprensión de este entre estudiantes de Kinesiología y otras carreras de la salud. *Kinesiología (Santiago)*. 2013; 32(3): 42–6.
4. Machado RS, Mello-Carpes PB. The use of an open-ended, student-led activity to aid in the learning and understanding of action potential. *Adv Physiol Ed*. 2018; 42(2): 324–8. <https://doi.org/10.1152/advan.00101.2017>
5. Cortés ME, Llona I. Elaboration of Science Self-Learning Modules from the Perspective of Instructional Design: A Pilot Study. *Adv Sci Lett*. 2017; 23(2): 1162–6. <https://doi.org/10.1166/asl.2017.7529>

**Palabras clave:** *Estudiantes Universitarios, Potencial de Acción, Módulo de Autoaprendizaje*

**Keywords:** *University Students, Action Potential, Self-Learning Module*

## Mareo, vértigo y COVID-19

### *Dizziness, vertigo and COVID-19*

Luis G. Escobar-Ronquillo,<sup>1</sup> Paulina E. Bombón-Albán<sup>2</sup>

Estimada Editora

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una entidad nueva que ha provocado muchos desafíos entre los médicos debido a su naturaleza y rápida evolución. El mareo o vértigo se ha descrito recientemente como una manifestación clínica de COVID-19. Innumerables estudios, que surgen a diario de diversas partes del mundo, han revelado que el mareo es una de las principales manifestaciones clínicas de COVID-19. Esto no es sorprendente, ya que históricamente el mareo se ha asociado con infecciones virales.<sup>1</sup> El mareo es un término general en el diagnóstico médico, que tradicionalmente se clasifica en cuatro categorías según el historial del paciente, que incluyen vértigo, desequilibrio, presíncope y aturdimiento. En el vértigo, el paciente percibe una falsa sensación de giro o rotación que se origina en el sistema vestibular<sup>2</sup> y es preciso que el paciente se encuentre siempre consciente, lo que lo diferencia de otras situaciones que a veces causan desconcierto como el evento vascular cerebral (EVC), síncope o lipotimias.<sup>3</sup> El vértigo es causado principalmente por vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB), enfermedad de Ménière, neuritis vestibular y laberintitis.<sup>2</sup> La evidencia publicada actualmente sobre el mareo o el vértigo, no los diferencian entre sí, solo los consideran como manifestaciones neurológicas de COVID-19.

Un estudio retrospectivo de pacientes con COVID-19 para manejo hospitalario, demostró, que los pacientes presentaron algún tipo de manifestación neurológica en el 36,4%, que fue categorizada como afectación del sistema nervioso central (SNC) en el 24,8%, periférico en el 8,9% y musculoesquelético en el 10,7% y el síntoma común más reportado fue el mareo.<sup>5</sup> En otro estudio prospectivo de pacientes con COVID-19 no hospitalizados reveló la presencia de mareo en el 47% y el tinnitus en el 29%.<sup>6</sup> Y final-

mente un estudio informó, que el mareo fue la presentación inicial de COVID-19 en el 2,1%.<sup>1</sup>

Además, un estudio propuso que el mareo se produce como consecuencia del potencial neuroinvasivo del Síndrome Respiratorio Agudo Severo CoronaVirus-2 (SARS-CoV-2). Baig y cols., postularon que el virus ingresa al tejido neural desde la circulación y se une a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 que se encuentran en el endotelio capilar. La invasión directa, la hipoxia, la hipercoagulopatía, así como la agresión inmunomediada se encuentran entre los mecanismos postulados de neuroinvasión que producen el mareo.<sup>1</sup> Se debe tener presente que el efecto citopático directo del virus, respuesta inflamatoria, tormenta de citocinas y el EVC especialmente en la circulación posterior y fármacos ototóxicos como la azitromicina, la hidroxiclороquina que se usaron ampliamente durante la pandemia como agentes terapéuticos pueden contribuir a los trastornos del equilibrio como el vértigo asociados con COVID-19.<sup>7</sup> Asimismo, el VPPB se ha informado clínicamente en pacientes con COVID-19, aunque los datos aún no se han publicado, se podría plantear la hipótesis de que la hospitalización prolongada y el reposo en cama pueden ser responsables del desprendimiento de otolitos.<sup>8</sup> Se recomienda la terapia de rehabilitación vestibular, que ha revelado resultados prometedores, que se llevan a cabo en pacientes con COVID-19 estables con mareo.<sup>1</sup>

En conclusión, la infección por el SARS-CoV-2 está asociada a compromiso neurológico. Sin embargo, aún no hay suficiente evidencia que cause daño a nivel del sistema vestibular. Los estudios son pocos y de baja calidad, se necesitan estudios para investigar los efectos agudos y crónicos de COVID-19 en el sistema vestibular, hasta el momento la atención se concentra exclusivamente en los

---

<sup>1</sup>Clínica San Francisco, Unidad de Otorrinolaringología. Daule, Ecuador.

<sup>2</sup>Neuromedicenter, Unidad de Trastornos Cognitivos. Quito, Ecuador.

Correspondencia:

Dr. Luis Escobar Ronquillo.

Clínica San Francisco Daule. Unidad de Otorrinolaringología. Avenida 9 de octubre N111 y Juan León Mera, Daule, Guayas, Ecuador.

Teléfono: +593969215234.

E-mail: drluisescobar@hotmail.com

síntomas potencialmente mortales de esta enfermedad. No obstante, el mareo, aunque es un síntoma inespecífico de COVID-19, requiere una investigación exhaustiva, en particular para determinar su causa principal, que incluye laberintitis aguda, neuritis vestibular, otitis media aguda o secundaria a un EVC después de COVID-19. Se debe enfatizar que el mareo no debe tomarse a la ligera, ya que se ha demostrado que es una manifestación clínica notable entre los pacientes con COVID-19. Paralelamente, se recomienda determinar la asociación con otras manifestaciones audiovestibulares como la pérdida de audición y el tinnitus.

### Referencias

1. Saniasiaya J, Kulasegarah J. Dizziness and COVID-19. *Ear Nose Throat J.* 2021;100(1):29-30. <https://doi.org/10.1177/0145561320959573>
2. Jafari Z, Kolb B, Mohajeran M. Hearing Loss, Tinnitus, and Dizziness in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian J Neurol Sciences / J Canadian Des Sciences Neurol.* 2021:1-12. <https://doi.org/10.1017/cjn.2021.63>
3. Baloh RW. Vertigo. *Lancet.* 1998;352(9143):1841-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)05430-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)05430-0)
4. Mehmet T, Deniz U, İsmail D, Sümeyye D, Sanem C, Oğuz K, et al. Effects of Covid-19 on the audio-vestibular system. *American Journal of Otolaryngology*, Volume 43, Issue 1, 2022, 103173, ISSN 0196-0709, <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.103173>.
5. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
6. Graham E, Clark J, Orban Z, Lim P, Szymanski A, Taylor C, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. *Ann Clin Transl Neurol.*, 8 (2021), pp. 1073-1085. <https://doi.org/10.1002/acn3.51350>
7. Karimi-Galougahi M, Naeini AS, Raad N, Mikaniki N, Ghorbani J. Vertigo and hearing loss during the COVID-19 pandemic - is there an association? *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2020;40(6):463-5. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N0820>
8. Viola P, Ralli M, Pisani D, Malanga D, Sculco D, Messina L, et al. Tinnitus and equilibrium disorders in COVID-19 patients: preliminary results. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06440-7>

**Palabras clave:** *Vértigo, mareo, COVID-19, síntomas vestibulares*

**Keywords:** *Vertigo, dizziness, COVID-19, vestibular symptoms*



# Drip and ship: Una práctica usual en el tratamiento de ictus isquémico por oclusión de arterias proximales en países de altos ingresos pero anecdótica en Colombia

## *Drip and ship: a prevalent practice in acute stroke with large vessel occlusion in high-income countries but anecdotal in Colombia*

Pablo Amaya,<sup>1,2</sup> Akemi Arango,<sup>3</sup> Carlos Pardo,<sup>1</sup> Natalia Llanos-Leyton,<sup>1</sup> Edgar Folleco,<sup>1,4</sup> Hernán Mauricio Patiño-Rodríguez,<sup>5</sup> Ángel Basilio Corredor-Quintero<sup>6</sup>

### Resumen

El Drip and Ship consiste en administrar trombolisis endovenosa en centro primario y remisión para trombectomía mecánica.

**Objetivo:** Describir la experiencia Drip and Ship como intervención del ictus isquémico en dos regiones de Colombia.

**Métodos:** Serie de casos retrospectiva de pacientes tratados con Drip and Ship durante 2019 y primer cuartil de 2021. Se compararon variables como puerta-imagen, puerta-aguja, puerta-ingle y desenlaces clínicos. Se calcularon medidas de tendencia central y estadísticas descriptivas.

**Resultados:** Se registraron seis pacientes con ictus isquémico y oclusión proximal. Mediana de 60 minutos de inicio de síntomas, puerta-aguja 75 minutos, tiempo door-in door-out 167.5 minutos, tiempo de traslado 91.5 minutos para remisión desde otra ciudad. Cinco pacientes recibieron trombectomía mecánica con TICI 2c-3. 50% de los pacientes con Rankin modificado favorable al egreso y 84% a tres meses.

**Conclusiones:** En el registro RES-Q entre 2019 y el primer cuartil de 2021, se consignaron 5954 casos de ictus isquémico en Colombia, 20 pacientes tratados con Drip and Ship (0,33%). Los tiempos de puerta-aguja y de remisión fueron mayores a lo recomendado en guías internacionales, siendo mayor en los pacientes provenientes de otras ciudades. Se requiere estructurar redes de atención para mejorar tiempos de tratamiento y número de pacientes tratados.

**Palabras clave:** Ictus isquémico, trombectomía, trombólisis, país de medianos ingresos

### Abstract

The Drip and Ship consists of giving intravenous thrombolysis in the primary center and referral for mechanical thrombectomy.

**Objective:** To describe the experience of Drip and Ship in acute ischemic stroke in two regions of Colombia.

**Methods:** We conducted a retrospective case series study of patients undergoing Drip and Ship from 2019 to first quartile of 2021. We compared times: door-to-image, door-to-needle, door-to-groin and clinical outcomes. Measures of central tendency and descriptive statistics were calculated.

**Results:** Six patients with ischemic stroke and large vessel occlusion were registered. Median of 60 minutes of the onset of symptoms, 75 minutes for door-to-needle, 167.5 minutes for door-in door-out time, and 91.5 minutes for travel time referred from another city. Five patients received mechanical thrombectomy with TICI 2c-3. 50% of patients with favorable modified Rankin scale at discharge and 84% at three months.

**Conclusions:** According to the RES-Q registry, between 2019 and the first quartile of 2021, there were 5954 cases of ischemic stroke cases in Colombia, and 20 patients received Drip and Ship strategy (0.33%). In agreement to international guidelines, door-to-needle and remission times were longer than recommended, especially in patients from other cities. It is necessary to structure care networks to improve treatment times and the number of patients treated.

**Keywords:** Ischemic stroke, thrombectomy, thrombolysis, middle income countries

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 3, 2021

<sup>1</sup>Universidad Icesi, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Neurología, Calle 18 No. 122-135, Cali, Colombia

<sup>2</sup>Fundación Valle del Lili, Programa ACV, Departamento de Neurología, Cra 98 No 18-49, Cali 760032, Colombia.

<sup>3</sup>Centro de Investigaciones Clínicas (CIC), Fundación Valle del Lili, Cali. Cra 98 No 18-49, Cali 760032, Colombia

<sup>4</sup>Fundación Valle del Lili, Departamento de Radiología, Cra 98 No 18-49, Cali 760032, Colombia.

<sup>5</sup>Departamento de Neurología y Neurointervencionismo, Hospital Universitario Infantil de San José, Bogotá, Colombia.

<sup>6</sup>Departamento de Neurología, Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios, Armenia, Colombia.

Correspondencia:

Pablo Amaya, MD.

Fundación Valle del Lili, Cra 98 No 18-49, Cali 760032, Colombia.

Teléfono: 3319090 Ext. 4022.

E-mail: pablo.ricardo@fvl.org.co



## Introducción

Se conoce como “Drip and Ship” al proceso de tratamiento con trombolisis endovenosa en un centro primario y posteriormente el traslado a un centro sub-especializado en ictus para trombectomía mecánica.<sup>1</sup> Esta estrategia busca ofrecer tratamiento endovascular a pacientes de áreas distantes a centros de alta complejidad donde los especialistas y recursos, como salas de angiografías, son limitados.<sup>2</sup> En países de medianos ingresos como Colombia se cuenta con una escasa cantidad de centros de trombectomía, concentrados en ciudades capitales, limitando el acceso a tratamiento agudo del ictus isquémico a los pacientes de ciudades pequeñas o zonas rurales. En Colombia, solo 13 ciudades de los 1103 municipios cuentan con centros de trombectomía y de los 34 centros habilitados para realizar esta intervención, solo 14 de ellos prestan servicios las 24 horas los 7 días de la semana.<sup>3</sup>

Ensayos clínicos controlados han demostrado que la combinación de trombolisis endovenosa con rt-PA (TE) y trombectomía mecánica (TM) es efectiva en los pacientes con ictus isquémico con oclusión de vaso proximal.<sup>4</sup> Las guías internacionales recomiendan la administración de alteplasa en pacientes en los que se considera la realización de (TM) en aquellos con tiempos de ventana (tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al centro primario) de 0 a 4,5 horas y adicionalmente el uso de stent retriever o trombectomía de aspiración directa. Para aquellos pacientes con tiempos de ventana de 6 a 16 horas con oclusión de vaso proximal y que cumplan otros criterios de elegibilidad DAWN u DEFUSE 3, se recomienda TM. En pacientes con tiempos de ventana de 16 a 24 horas con oclusión de arteria proximal, y que cumplan otros criterios DAWN, la trombectomía es razonable.<sup>5</sup>

La estrategia “Drip and Ship” en el marco de una red de ictus isquémico que incluya el uso de telemedicina aumenta el uso de rt-PA en centros de primer nivel y optimiza la selección de pacientes para transferencia a centros sub-especializados de manejo de ictus isquémico, logrando mejores desenlaces.<sup>6</sup>

A continuación se presentan seis casos de Drip and Ship realizados en dos centros sub-especializados en ictus isquémico del centro y suroccidente de Colombia remitidos de centros primarios sin disponibilidad de trombectomía. Adicionalmente, se hace una revisión narrativa sobre esta modalidad de tratamiento y las barreras de acceso a terapia endovascular en nuestro país.

## Métodos

Se realizó una recolección retrospectiva, multicéntrica de una serie de casos de pacientes que recibieron trombolisis con alteplasa a dosis de 0,9mg/kg y fueron

remitidos para trombectomía mecánica en un centro sub-especializado. La búsqueda de los casos se realizó a través de una convocatoria del comité vascular de la Asociación Colombiana de Neurología a los centros con programa de ictus y capacidad de trombectomía mecánica durante el periodo de tiempo comprendido entre 2019 y el primer cuartil del año 2021. Adicionalmente, se revisaron los datos entregados en la estadística nacional de los centros participantes en el Registry of Stroke Care Quality (RES-Q), un registro internacional multicéntrico financiado por la European Stroke Organization y avalado por la World Stroke Organization de calidad de la atención, que busca mejorar el sistema de atención de ictus, para identificar los casos señalados en el país que se sometieron a la estrategia Drip and Ship. Se obtuvieron los datos en cada centro del registro institucional de ictus isquémico previamente aprobado por el comité de ética local y se incluyeron los casos de los centros que respondieron a la convocatoria, contaron con diligenciamiento completo del formato de recolección de datos y desearan participar en el desarrollo del manuscrito.

Se incluyeron variables demográficas como: edad, sexo, antecedentes patológicos, factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, fibrilación auricular. Se incluyó el registro de las variables de evolución y atención, tiempo desde inicio de los síntomas hasta el ingreso a urgencias, el tiempo transcurrido en minutos desde el ingreso del paciente hasta la administración de trombolítico (puerta-aguja), tiempo de tratamiento en centro primario (door in - door out), tiempo de traslado y tiempo transcurrido en minutos desde llegada al centro sub-especializado hasta el momento de inicio de la intervención endovascular (puerta-ingle). Mediante la escala National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) se evaluó la severidad del ictus (0 - 42, puntajes más elevados indican déficit neurológico más severo) y desenlace funcional con la escala modificada de Rankin (mRS). Con la escala de Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) se evaluaron los cambios isquémicos evidenciados en neuroimágenes como tomografía computarizada (TC) de cráneo simple (no contrastada). Se realizó TC de cráneo simple a todos los pacientes en el centro primario y en el centro avanzado. El grado de recanalización post trombectomía, se midió basado en la escala de Thrombolysis In Cerebral Infarction (TICI). Para el análisis estadístico se usó el programa SPSS versión 21 (IBM Corporation E.E.U.U), se calcularon las medidas de tendencia central y estadísticos descriptivos, para reportar las principales características demográficas de los pacientes y los tiempos de atención incluyendo tiempo de inicio a puerta de síntomas.

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes.

|                                                                         | Caso 1                                            | Caso 2                                | Caso 3                                                            | Caso 4                      | Caso 5                      | Caso 6                    |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| <b>Procedencia</b>                                                      | Armenia                                           | Popayán                               | Bogotá                                                            | Bogotá                      | Bogotá                      | Bogotá                    |
| <b>Distancia recorrida desde centro primario a centro integral (Km)</b> | 192                                               | 141                                   | 9.9                                                               | 9.9                         | 8.6                         | 8.6                       |
| <b>Tiempo de traslado (min)</b>                                         | 175                                               | 182                                   | 80                                                                | 60                          | 45                          | 60                        |
| <b>Sexo</b>                                                             | Femenina                                          | Masculino                             | Femenina                                                          | Femenina                    | Femenina                    | Femenina                  |
| <b>Edad</b>                                                             | 40                                                | 75                                    | 76                                                                | 62                          | 65                          | 52                        |
| <b>Antecedentes</b>                                                     | ACV                                               | HTA, diabetes mellitus, HPB           | HTA                                                               | FA no anticoagulada         | Ninguno                     | FA no anticoagulada       |
| <b>mRS previo</b>                                                       | 1                                                 | 0                                     | 0                                                                 | 0                           | 0                           | 0                         |
| <b>Cuadro Clínico</b>                                                   | Afasia y hemiparesia derecha                      | Síncope, afasia y monoparesia derecha | Afasia, desviación forzada de la mirada y paresia fascio braquial | Afasia y hemiplejía derecha | Afasia y hemiplejía derecha | Plejía Hemicuerpo derecho |
| <b>NIHSS ingreso</b>                                                    | 28                                                | 12                                    | 19                                                                | 16                          | 17                          | 12                        |
| <b>Ventana</b>                                                          | 28                                                | 180                                   | 60                                                                | 30                          | 180                         | -                         |
| <b>Imagen de remisión</b>                                               | TC simple                                         | TC simple                             | CTA                                                               | CT                          | CTA                         | DWI/FLAIR                 |
| <b>ASPECTS centro primario</b>                                          | 10                                                | 10                                    | 10                                                                | 10                          | 10                          | 8                         |
| <b>Manejo agudo centro primario</b>                                     | Trombolisis IV                                    | Trombolisis IV                        | Trombolisis IV                                                    | Trombolisis IV              | Trombolisis IV              | Trombolisis IV            |
| <b>Tiempo puerta -aguja</b>                                             | 90                                                | 180                                   | 100                                                               | 50                          | 45                          | 60                        |
| <b>Tiempo door in door out (Min)</b>                                    | 135                                               | 340                                   | 200                                                               | 100                         | 120                         | 300                       |
| <b>NIHSS de ingreso centro integral</b>                                 | 16                                                | 19                                    | 19                                                                | 16                          | 12                          | 12                        |
| <b>Imagen centro integral</b>                                           | CTA                                               | CTP                                   | CT                                                                | CTA                         | CTP                         | CTP                       |
| <b>Arteria ocluida</b>                                                  | ACMI porción M1                                   | ACMI porción M1                       | ACMI porción M1                                                   | ACMI porción M1             | ACMI porción M1             | ACMI porción M1           |
| <b>ASPECTS centro avanzado</b>                                          | 6                                                 | 3                                     | 7                                                                 | 8                           | 7                           | 8                         |
| <b>Trombectomía mecánica / TICl</b>                                     | Sí / 2C                                           | No / NA                               | SI / 3                                                            | SI / 3                      | SI / 3                      | SI / 3                    |
| <b>Exámenes de extensión / hallazgos relevantes</b>                     | Eco TT: Foramen oval permeable + aneurisma septal | EKG: fibrilación auricular            | Eco-TT, Holter, AngioTAC                                          | Eco-TT, Holter, AngioTAC    | Eco-TT, Holter, AngioTAC    | Eco-TT, Holter, AngioTAC  |
| <b>Etiología ACV</b>                                                    | Cardioembólico                                    | Cardioembólico                        | Cardioembólico                                                    | Cardioembólico              | Desconocido                 | Cardioembólico            |
| <b>Días de estancia hospitalaria</b>                                    | 5                                                 | 4                                     | 5                                                                 | 6                           | 7                           | 6                         |
| <b>mRS al egreso</b>                                                    | 2                                                 | 6                                     | 3                                                                 | 3                           | 1                           | 1                         |
| <b>mRS a los 3 meses</b>                                                | 2                                                 | 6                                     | 2                                                                 | 1                           | 1                           | 1                         |

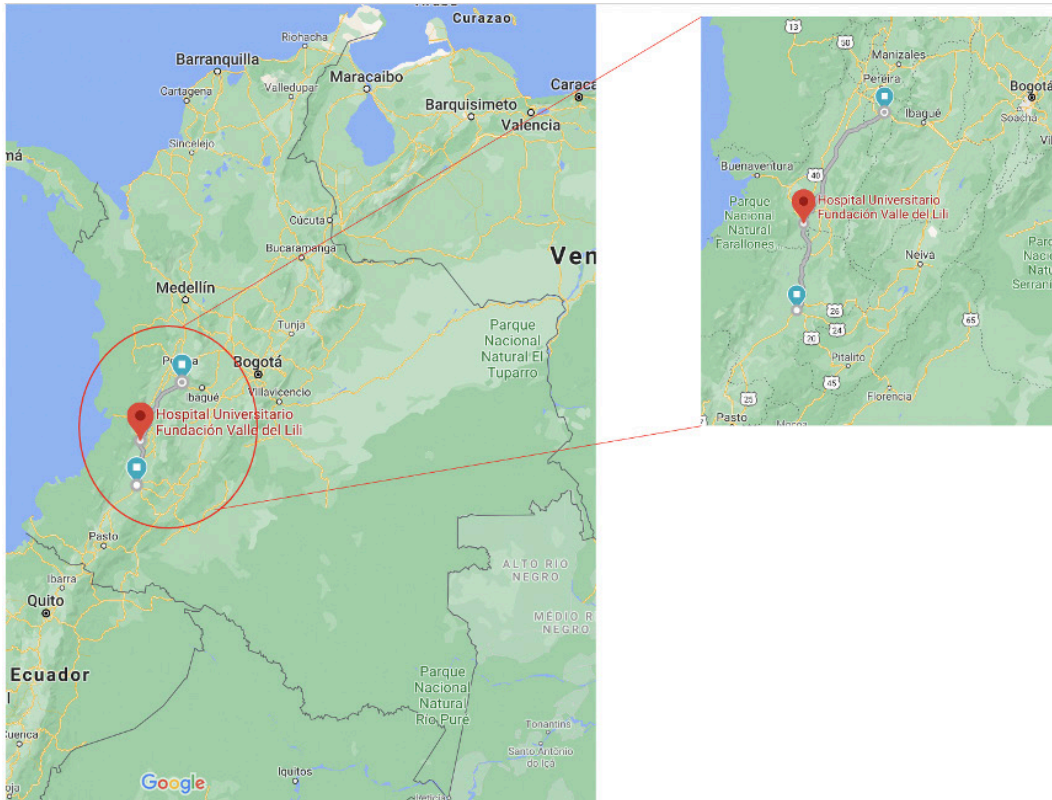
HTA: Hipertensión arterial. HPB: hiperplasia prostática benigna. FA: Fibrilación auricular. ACM: Arteria cerebral media. Eco TT: Ecocardiograma transtorácico. EKG: Electrocardiograma. NIHSS: escala National Institutes of Health Stroke Scale. mRS: modified rankin scale. Km: Kilómetros. Min: minutos. Kg: kilogramo. mg: miligramo. IV: intravenosa. ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score. TICl: Thrombolysis In Cerebral Infarction. TC: tomografía computarizada. CTA: Angiografía por tomografía computarizada. CTP: tomografía computarizada con perfusión. DWI: diffusion-weighted imaging. FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery.

**Tabla 2.** Comparación de grupos. Grupo A: centros de diferentes ciudades (Cali-Popayán-Armenia) y grupo B: centros de 1 sola ciudad (Bogotá)

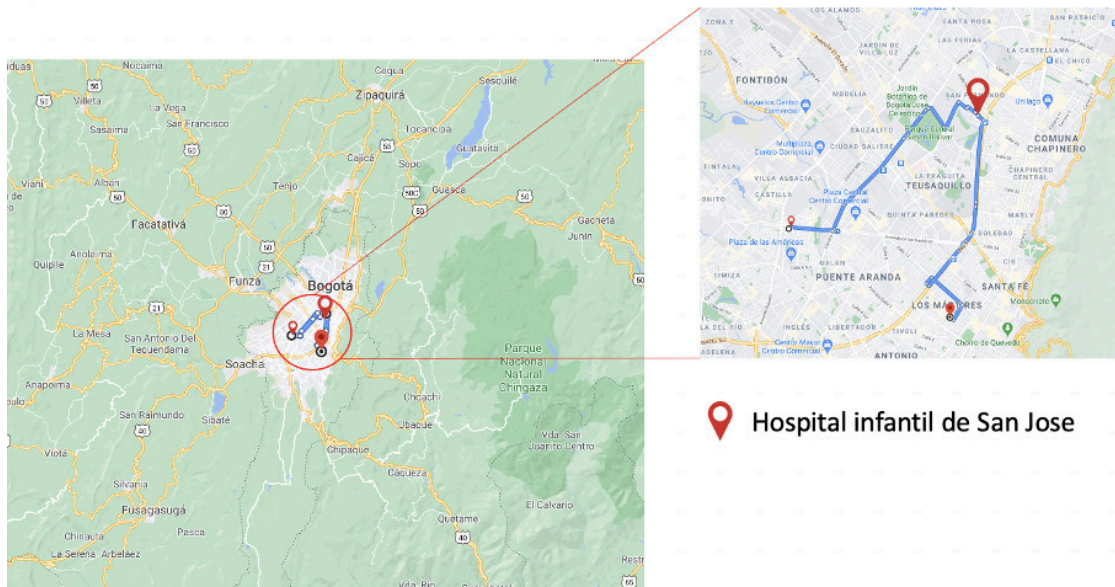
| Variable mediana (Q1-Q3)                  | GRUPO A (n=2)          | GRUPO B (n=4)                        | TOTAL CASOS (n=6)   |
|-------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|---------------------|
| <b>Edad en años</b>                       | 57.5 (48.75-66.25)     | 63.5 (59.5-67.75)                    | 63.5 (54.5-72.5)    |
| <b>Sexo femenino*</b>                     | 1 (50%)                | 4 (100%)                             | 5 (83,5%)           |
| <b>Comorbilidades*</b>                    | 50% Antecedente de ACV | 25% HTA y 50% FA sin anticoagulación |                     |
| <b>Tiempo ventana en minutos</b>          | 104 (66-142)           | 60(45-120)                           | 60 (30-180)         |
| <b>ASPECTS en centro primario*</b>        | 10                     | 10                                   | 10                  |
| <b>Distancia recorrida en Km</b>          | 166.5 (153.75-179.25)  | 9.25(8.6-8.6)                        | 9.9 (153.75-179.25) |
| <b>Tiempo de traslado en minutos</b>      | 178.5 (176.75-180.25)  | 60(56.25-65)                         | 70 (60-151.25)      |
| <b>Tiempo puerta-aguja en minutos</b>     | 135 (112.5-157-5)      | 55(48.75-70)                         | 75 (52.5-97-5)      |
| <b>Arteria ocluida*</b>                   | ACMI M1 (100%)         | ACMI M1(100%)                        | ACMI M1(100%)       |
| <b>ASPECTS en centro integral</b>         | 4.5 (3.75-5.25)        | 7.5 (7-8)                            | 7 (6.25-7.75)       |
| <b>Tiempo door in door out en minutos</b> | 237.5 (186.25-288.75)  | 160(115-225)                         | 167.5 (123.75-275)  |
| <b>Días de estancia hospitalaria</b>      | 4.5(4.25-4.75)         | 6(5.75-6.25)                         | 5.5 (5-6)           |
| <b>mRs al egreso</b>                      | 4 (3-5)                | 2 (1-3)                              | 2.5 (1.25-3)        |
| <b>mRs a los 3 meses</b>                  | 4 (3-5)                | 1(1-1.25)                            | 1.5 (1-2)           |
| <b>*Promedio y DE</b>                     |                        |                                      |                     |

HTA: Hipertensión arterial. FA: Fibrilación Auricular. ACV: Ataque cerebrovascular. Km: Kilómetros. ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score. mRS: modified rankin scale.

**Figura 1.** Mapas de Colombia y Bogotá con distancias recorridas por los pacientes desde centro primario de ACV hasta el centro de trombectomía. **Figura 1a.** Recorrido desde centros primarios a centro de trombectomía en Cali. **Figura 1b.** Recorrido desde centro primario de ACV a centro de trombectomía en Bogotá. (fuente Google maps).



1a



1b

## Resultados

De acuerdo con el Global Burden Of Disease, la incidencia de ictus isquémico en Colombia fue de 25.359 casos en el año 2019, generando 8.295 muertes (6.266-10.477) y un número absoluto de 137.162 DALYs (Disability Adjusted Life Years) (11.328 - 166.980).<sup>7</sup> A nivel nacional, solo 32 hospitales distribuidos en 19 ciudades participan en el Registry of Stroke Care Quality (RES-Q), que durante el año 2019 incluyó 3352 pacientes con ictus de los cuales 2191 correspondieron a ictus isquémico, 20.5% recibió terapia de reperfusión y de estos, en 7 casos (0.32%) se aplicó la estrategia “Drip and ship”. Con los datos anteriormente consignados podemos estimar que el registro RES-Q, recoge aproximadamente un 8,6% del total de casos de ictus isquémico en Colombia.

En el año 2020 se registraron en el RES-Q 4200 pacientes con ictus, de los cuales 3017 correspondían a ictus isquémico (71.83%), de estos pacientes el 18.93% se sometió a terapia de reperfusión, y de estos el 0.3% (9 casos) se hicieron bajo la estrategia de “Drip and ship”. En el primer cuartil de 2021 se han registrado 1042 ictus, de los cuales 746 son de etiología isquémica, de estos el 23.59% se sometió a terapia de reperfusión, siendo el 0.54% (4 casos) de los casos realizada con la estrategia de “Drip and ship”.<sup>8</sup>

De los 20 casos que se reportaron en el registro RES-Q que recibieron “Drip and ship” durante el periodo de tiempo seleccionado, solo se incluyeron los casos de los centros que respondieron a la convocatoria realizada a través de la Asociación Colombiana de Neurología: tres casos del 2019, dos del 2020 y uno del 2021.

La mediana de edad fue de 63.5 años (RIC, 54.5-72.5), todos presentaban un mRs previo favorable (0-2) y el sexo femenino representó el 84% de los casos. Dentro de las comorbilidades, dos pacientes tenían fibrilación auricular (FA) sin anticoagulación y otro de los pacientes debutó con FA, una paciente tenía hipertensión arterial, otro paciente con antecedente de ictus y una paciente sin comorbilidades previas. Dos de los pacientes fueron tratados en un centro sub-especializado de ictus en Cali, de los cuales uno fue remitido de Armenia (192 km, tiempo de traslado 175 min) con prenotificación y 1 caso desde Popayán (141 km, tiempo de traslado de 182 min) sin prenotificación (Figura 1). En Bogotá, los 4 casos fueron remitidos de centros primarios de la misma ciudad a una distancia promedio de 9.5 Km y un tiempo de 61.25 min. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al centro sub-especializado (tiempo de ventana) fue de 60 minutos (RIC: 30-180) sin embargo, en el 16.66% de los casos el tiempo de ventana fue desconocido y fue superior en los pacientes provenientes de otras ciudades. La mediana de puntaje NIHSS de ingreso al centro primario fue de 16.5 puntos, compatible con oclusión pro-

ximal y la mediana de ASPECTS en la imagen de remisión fue de 10, a tres pacientes se les realizó TC simple, a 2 casos de angiografía por tomografía computarizada (CTA) y al restante RMN con DWI/FLAIR. La mediana de tiempo puerta-aguja fue de 75 minutos (52.5-97.5); el 75% de los pacientes fueron trasladados dentro de la misma ciudad, en este grupo el tiempo puerta aguja fue  $\leq$  a 60 minutos. El tiempo door-in door-out fue superior en pacientes provenientes de otras ciudades con una mediana de 237.5 min en comparación con los pacientes dentro de la misma ciudad con mediana de 160 min. Al llegar al centro sub-especializado a todos los pacientes se les realizó nuevamente neuroimágenes; a tres pacientes se les realizó tomografía computarizada con perfusión (CTP), a dos se le realizó TC + CTA y solo a uno se le realizó TC de cráneo simple, la mediana de la escala ASPECTS fue de 7 puntos, evidenciando la progresión del infarto. Al 83.3% se les realizó trombectomía mecánica, el caso # 2 al llegar al centro sub-especializado se realizó imagen con ASPECTS 3 puntos descartando manejo con TM. De los pacientes llevados a trombectomía se obtuvo un TICI score de 3 en 66.66% casos y el restante, TICI 2c. La etiología del ictus isquémico fue cardioembólico en 5 de los 6 pacientes. Los días de estancia hospitalaria en el centro de alta complejidad en Cali fue de 4.5 días mientras que en el centro de Bogotá fue de 6. Finalmente, el 50% de los pacientes presentaron un mRs favorable (0-2) al egreso y a los 3 meses fue favorable en el 84%, la mayoría de estos pacientes pertenecientes al grupo que se desplazó dentro de la misma ciudad.

## Discusión

La estrategia Drip and Ship ha demostrado su eficacia en diferentes estudios.<sup>9,10</sup> En la revisión narrativa de la literatura no encontramos reportes de trombolisis en centro primario y remisión a trombectomía en Colombia, sin embargo, usando datos de retroalimentación del registro RES-Q solamente se registró “drip and ship” en el 0.32% de los casos en nuestro país. En Latinoamérica se ha reportado su práctica en Chile en el registro de un programa de tele-trombolisis donde se remitió al 7% de los pacientes que recibieron trombolisis para TM.<sup>10</sup>

En Brasil un estudio que incluyó 300 pacientes, estudió la eficacia de la trombectomía en 12 hospitales públicos en pacientes con oclusión intracraneal proximal de la circulación anterior que podía tratarse dentro de las 8 horas del inicio de los síntomas, se aleatorizaron en razón 1:1 para recibir manejo estándar con alteplasa vs manejo estándar versus TM y se midieron los desenlaces con la mRS. De los 300 pacientes, aproximadamente el 70% recibió alteplasa en ambos grupos. El estudio se detuvo de manera prematura por eficacia temprana cuando 221 de 690 pacientes se aleatorizaron (111 al grupo de trombectomía y 110 al grupo control). El odds ratio (OR) para



una mejor distribución de las puntuaciones en la mRS a los 90 días fue de 2.28 (intervalo de confianza [IC] de 95% 1.41-3.69;  $P=0.001$ ), favoreciendo la trombectomía. De los pacientes con mRS 0-2 el 35.1% recibieron terapia con TM, el 20% fueron asignados al grupo control. La hemorragia intracraneal asintomática sucedió en 51.4 % de los casos del grupo de trombectomía y 24.5 % en el grupo control.<sup>11</sup>

En Estados Unidos la estrategia Drip and Ship es común, se emplea en 1 de cada 4 pacientes incluyendo casos sin oclusión de vaso proximal que son trombolizados y son trasladados a centros sub-especializados para cuidados especiales, y aquellos que se remiten para TM.<sup>12</sup>

Los dos centros sub-especializados a los que ingresaron los pacientes son hospitales universitarios, con un programa de ictus establecido y están ubicados en dos de las principales ciudades del país. La prenotificación de los pacientes no se realizó en todos los casos y en aquellos que se realizó, se hizo de manera informal entre los médicos tratantes de los pacientes.

En nuestro grupo de pacientes, el 83.3% de los casos fueron de etiología cardioembólica. Con una proporción mayor a lo reportado en un subanálisis del estudio Mr CLEAN donde el 33% correspondió a cardioembolismo y 49% con etiología desconocida,<sup>11</sup> 2 casos tenían antecedente conocido de fibrilación auricular y no estaban recibiendo anticoagulantes, por motivos desconocidos, un caso se diagnosticó con FA de novo. En el caso #5 no se logró establecer la etiología del ictus a pesar de realizar estudios de extensión. Los pacientes que tuvieron que ser trasladados a una ciudad diferente a su origen, tuvieron que desplazarse una mayor distancia y durante un mayor tiempo. La poca disponibilidad de centros de TM en varias regiones del país dificulta el acceso de un porcentaje importante de la población de nuestro país a tratamientos combinados (TE y TM).

En nuestra serie, 3 pacientes tuvieron un desenlace favorable al egreso definido como mRs (0-2), 2 pacientes presentaron mRS moderado de 3 y un paciente falleció anotando que tenía un infarto establecido con ASPECTS 3 a la llegada al centro sub-especializado y no fue candidato a TM. Previamente se ha publicado que los desenlaces de los pacientes con ictus sometidos a la estrategia de Drip and Ship son mejores. Un estudio evidenció que estos pacientes tenían NIHSS más bajos, menor mortalidad intrahospitalaria y menos hemorragia intracraneal sintomática comparados con los pacientes que fueron trasladados directamente a centros primarios.<sup>12</sup> En el estudio citado el tamaño de la muestra fue de 44.667 por lo que no es comparable con nuestra serie de casos.

En nuestro país existen varios retos que dificultan la atención de los pacientes con ictus. Existe un flujo escaso de información entre el centro primario y el centro sub-especializado el cual podría mejorarse mediante la noti-

ficación sistemática del traslado de los pacientes pues un retraso de 20 minutos en el tratamiento puede reducir hasta en un 20% la probabilidad de un desenlace favorable.<sup>13</sup> La falta de implementación y uso rutinario de escalas que permiten sospechar oclusión proximal en la atención pre hospitalaria o centros primarios de atención, como la escala RACE y FAST-ED, han demostrado identificar de forma exitosa obstrucciones arteriales proximales en el contexto prehospitalario.<sup>14,15</sup> Además, puede existir una disparidad marcada en la atención prestada a los pacientes con ictus provenientes de países de bajos y medianos recursos como el nuestro principalmente por infraestructura insuficiente, donde cobran gran importancia las unidades de ictus.<sup>16</sup>

Desde 2011 hay reportes de casos exitosos en el que manejan de forma rutinaria el “Drip and Ship”, por lo general mediante el uso de tecnologías como teleconsulta.<sup>17</sup> Estas estrategias pueden mejorar los desenlaces de los pacientes con ictus en zonas rurales, aumentando el uso de rt-PA. Dada la evidencia científica que soporta este tipo de intervenciones en beneficio de los pacientes y la costo efectividad de la trombolisis para Colombia<sup>18</sup> se deben fortalecer las redes nacionales de ictus e implementar en el sistema de salud la atención del ictus como una emergencia médica que permita acceso a la atención oportuna, implementación de centros primarios y sub-especializados de atención para ictus así como ampliar el uso de telemedicina y garantizar un transporte óptimo<sup>19</sup> pueden ofrecer desenlaces favorables en la población. La atención integral a los pacientes plantea un reto enorme para el Sistema de Salud colombiano dadas las condiciones geográficas, las múltiples barreras de acceso a la red prestadora de servicios para ciertas poblaciones, y la ausencia de una red de atención para el paciente con ictus isquémico en Colombia puesto que en la mayoría de los casos, no se cuenta con la infraestructura especializada ni personal calificado disponible 24 horas.<sup>20</sup>

Es importante mencionar que dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra la recolección de datos de forma retrospectiva, mediante invitación o revisión de registros, posiblemente excluyendo la participación de centros de práctica privada en la serie, lo cual no permitió recolectar información de los pacientes tratados con esta estrategia durante el periodo de tiempo descrito. Además, este registro incluye un porcentaje reducido del total de casos en el país, un estimado del 8,6% de los casos de ictus nacionales, donde además se estima que hay un subregistro de los casos, especialmente en los hospitales sin un programa de atención de enfermedades vasculares cerebrales.

En conclusión, a partir de la experiencia descrita en otros países en la implementación de la estrategia Drip and Ship, aumenta el porcentaje de pacientes que reciben terapias de reperfusión. En Colombia, el chance de ser

sometido a Drip and Ship es casi anecdótico, sin embargo, se podría considerar el desarrollo de una estrategia para su implementación. Para ello, es importante mejorar el flujo de información entre el centro primario y el centro sub-especializado de forma que se reduzcan los tiempos de manejo en centro primario y de traslado. Se requieren estrategias de planeación para la creación de lineamientos nacionales, departamentales y regionales que permitan una adecuada estructuración de la ruta de atención para la creación de la red de ictus. Además fortalecer el uso de registros regionales y nacionales de información para evaluar la calidad de atención y el impacto de políticas públicas de salud como lo han logrado otros países del continente.

### Referencias

1. Ferri, C. P., Schoenborn, C., Kalra, L., et al. Prevalence of stroke and related burden among older people living in Latin America, India and China. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2011; 82(10), 1074–1082. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.234153>
2. Ishihara, H., Oka, F., Oku, T., et al. Safety and Time Course of Drip-and-Ship in Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017; 26(11), 2477–2481. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.03.008>
3. Bayona-Ortiz H, Useche J, Yanez N, Velasco S. Availability of stroke units in Colombia. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):988. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30332-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30332-1)
4. Goyal, M., Menon, B. K., van Zwam, W. H., et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*. 2016; 387(10029), 1723–1731. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00163-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00163-x)
5. Powers, W., Rabinstein, A., Chair, V., Ackerson, T., & Adeoye, O. (2019). Correction to: Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 50(12). doi: 10.1161/str.0000000000000215
6. Müller-Barna, P., Hubert, G. J., Boy, S., et al. TeleStroke Units Serving as a Model of Care in Rural Areas. *Stroke*. 2014; 45(9), 2739–2744. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.006141>
7. Vizhub.healthdata.org. 2021. GBD Compare | IHME Viz Hub. [online] Available at: <<https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>> [Accessed 09 September 2021].
8. Registry for Stroke Care Quality (RES-Q). National reports 2019. Disponible en: [https://www.qualityregistry.eu/data/login/?next=/data/dashboard\\_home/](https://www.qualityregistry.eu/data/login/?next=/data/dashboard_home/)
9. Martin-Schild, S., Morales, M. M., Khaja, A. M., et al. Is the Drip-and-Ship Approach to Delivering Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke Safe? *The Journal of Emergency Medicine*. 2011; 41(2), 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2008.10.018>
10. Mansilla E, Mazzon E, Cárcamo D, Jurado F, et al. Telestroke en Chile: resultados de 1 año de experiencia de la Unidad de TeleACV del Servicio de Salud Metropolitano Sur en 7 hospitales ejecutores. *Revista Médica de Chile*. 2019;147(9):1107-1113. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872019000901107>
11. Martins, S., Mont'Alverne, F., Rebello, et al. Thrombectomy for Stroke in the Public Health Care System of Brazil. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(24), pp.2316-2326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2000120>
12. Sheth, K. N., Smith, E. E., Grau-Sepulveda, M. V., et al. Drip and Ship Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015; 46(3), 732–739. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.007506>
13. Kim, Y. S., Kim, B. J., Noh, et al. Distal versus Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion: Different Mechanisms. *Cerebrovascular Diseases*. 2019; 1–7. <https://doi.org/10.1159/000500947>
14. Tekle, W. G., Chaudhry, S. A., Hassan, et al. Drip-and-Ship Thrombolytic Treatment Paradigm Among Acute Ischemic Stroke Patients in the United States. *Stroke*. 2012; 43(7), 1971–1974. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.112.657817>
15. Kim, S. K., Lee, S. Y., Bae, H. J., Lee, et al. Pre-hospital notification reduced the door-to-needle time for iv t-PA in acute ischaemic stroke. *European Journal of Neurology*. 2009; 16(12), 1331–1335. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02762.x>
16. Pérez de la Ossa, N., Carrera, D., Gorchs, M., et al. Design and Validation of a Prehospital Stroke Scale to Predict Large Arterial Occlusion: The Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale. *Stroke*. 2013; 45(1), 87–91. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.003071>
17. Lima, F. O., Silva, G. S., Furie, K. L., et al. Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination. *Stroke*. 2016; 47(8), 1997–2002. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.013301>
18. Chimatiro, G. L., & Rhoda, A. J. Scoping review of acute stroke care management and rehabilitation in low and middle-income countries. *BMC Health Services Research*. 2019; 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4654-4>
19. Gallerini, S., Marsili, L., Groccia, V., et al. Appropriateness, safety, and effectiveness of “drip and ship” teleconsultation model in Southeastern Tuscany: a feasibility study. *Neurological Sciences*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04446-x>
20. Moreno E, Rodríguez J, Bayona-Ortiz H. Trombó-

lisis endovenosa como tratamiento del ACV isquémico agudo en Colombia: una revisión sistemática de la literatura. *Acta Neurológica Colomb* [Internet]. 2019 Sep 18 [cited 2020 Sep 24];35(3):156–66. <https://doi.org/10.22379/24224022262>

**Conflictos de interés:** *Los autores declaran que no tienen conflictos de interés o relaciones personales que puedan influenciar el trabajo reportado en este manuscrito. Pablo Amaya ha recibido honorarios como conferencista de Boehringer Ingelheim, Abbott Structural Heart y Boston Scientific. Ángel Corredor ha recibido honorarios como conferencista de Boehringer Ingelheim.*



# The association between pineal gland calcification and intracranial atherosclerotic disease in older adults

## *Asociación entre calcificaciones de la glándula pineal y enfermedad aterosclerótica intracraneal en adultos mayores*

Oscar H. Del Brutto,<sup>1</sup> Robertino M. Mera<sup>2</sup>

### Abstract

**Background:** This study assesses whether pineal gland calcification (PGC) – a surrogate for reduced endogenous melatonin production – is associated with significant stenosis of large intracranial arteries – a biomarker of intracranial atherosclerotic disease (ICAD).

**Methods:** Individuals aged  $\geq 60$  years enrolled in the Three Villages Study received head CT to assess PGC and MRA to estimate stenosis of large intracranial arteries. Multivariate logistic regression models were fitted to assess the association between PGC and ICAD, after adjusting for relevant confounders. Inverse probability of exposure weighting was used to estimate the effect of PGC on ICAD.

**Results:** A total of 581 individuals were enrolled. PGC and ICAD were associated in a fully-adjusted logistic regression model ( $p=0.032$ ). Inverse probability of exposure weighting showed an estimate for the proportion of ICAD among those without PGC of 3.7% and the adjusted-effect coefficient was 5.7% higher among those with PGC ( $p=0.031$ ).

**Conclusions:** PGC is associated with ICAD. Study results provide grounds for evaluating the role of melatonin deficiency in ICAD progression.

**Keywords:** Pineal gland calcification, intracranial atherosclerosis, stenosis of large intracranial arteries, melatonin; population study, older adults

### Resumen

**Antecedentes:** Este estudio evalúa si las calcificaciones de la glándula pineal (CGP), un biomarcador de deficiencia de producción de melatonina endógena, se asocia con estenosis significativa de las arterias intracraneales grandes, un biomarcador de enfermedad aterosclerótica intracraneal.

**Métodos:** Individuos de 60 años o más enrolados en el “Estudio de las Tres Villas” fueron sometidos a TC craneal evaluar el CGP y MRA para estimar la estenosis de las arterias intracraneales de mediano calibre. Se computaron modelos de regresión logística multivariada para evaluar la asociación entre PGC y enfermedad aterosclerótica intracraneal, luego de ajustar por covariables de relevancia. Se utilizaron modelos de ponderación de probabilidad inversa de la exposición para estimar el efecto de PGC sobre enfermedad aterosclerótica intracraneal.

**Resultados:** Un total de 581 personas estuvieron enroladas en este estudio. PGC y enfermedad aterosclerótica intracraneal se asociaron en un modelo de regresión logística ajustado por todas las covariables investigadas ( $p=0,032$ ). La ponderación de probabilidad inversa de la exposición mostró una estimación de la proporción de enfermedad aterosclerótica intracraneal entre los que no tenían CGP del 3,7% y el coeficiente de efecto ajustado fue un 5,7% más alto entre los que tenían CGP ( $p=0,031$ ).

**Conclusiones:** La presencia de CGP se asocia a enfermedad aterosclerótica intracraneal. Los resultados del estudio proporcionan una base racional para evaluar el papel de la deficiencia de melatonina en la progresión de la enfermedad aterosclerótica intracraneal.

**Palabras clave:** Calcificación de la glándula pineal, aterosclerosis intracraneal, estenosis de arterias cerebrales de mediano calibre, estudio poblacional, adultos mayores

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 3, 2021

<sup>1</sup>School of Medicine, Universidad Espíritu Santo – Ecuador, Samborondón, Ecuador.

<sup>2</sup>Biostatistics/Epidemiology, Freenome, Inc., South San Francisco, CA, USA.<sup>3</sup>

Correspondencia:

Oscar H. Del Brutto, MD.

Urbanización Toscana, Apt 3H, Km 4.5 vía Puntilla-Samborondón, 092301, Samborondón, Ecuador.

E-mail: oscardelbrutto@hotmail.com

## Introduction

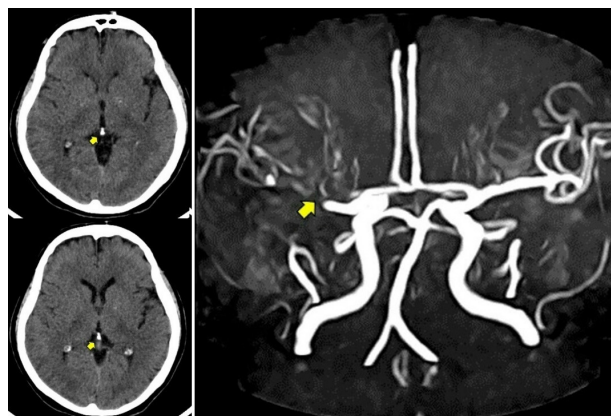
The pineal gland secretes melatonin, a neuroendocrine hormone that is mainly associated with the sleep-wake cycle control.<sup>1</sup> This hormone also has antioxidative, anti-inflammatory, cardioprotective and neuroprotective effects.<sup>2,3</sup> In addition, melatonin down-modulates the expression of several molecules involved in the development and progression of atherosclerosis.<sup>4</sup> However, clinical information of the relationship between pineal gland dysfunction and atherosclerosis is limited.<sup>5,6</sup> The pineal gland becomes calcified in a sizable proportion of otherwise healthy individuals. Inasmuch as calcified pineal tissue is inactive, the degree of pineal gland calcification (PGC) may be used as a surrogate for reduced melatonin secretion. Indeed, it has been shown that the volume of non-calcified pineal tissue correlates directly with the amount of 6-sulphatoxymelatonin excretion in urine.<sup>7</sup> There are no studies addressing the association between PGC and intracranial atherosclerotic disease (ICAD). Based on the premise that severity of PGC can be used as a proxy for pineal gland dysfunction (and, hence, reduced endogenous melatonin production), we conducted a population-based study aimed to assess whether severity of PGC is associated with significant stenosis of large intracranial arteries (a recognized biomarker of ICAD).

## Methods

This study was conducted in individuals aged  $\geq 60$  years actively enrolled in the Three Villages Study. The population is exposed to 12 daily hours of sunlight all year-round. Inhabitants share ethnicity (Amerindian ancestry), socio-economic status, dietary habits, and an overall comparable cardiovascular health status.<sup>8</sup> Individuals who signed a comprehensive informed consent and have no contraindications for the practice of neuroimaging studies received a head CT scan and a MRA of the intracranial vasculature. The study was approved by Ethics Committee of Hospital-Clinica Kennedy, Guayaquil, Ecuador (FWA 00030727).

High resolution CT was used to assess presence and severity of PGC and MRA to estimate stenosis of large intracranial arteries (Figure 1). Neuroimaging studies were performed with a Philips Brilliance 64 CT scanner and a Philips Intera 1.5T MR scanner (Philips Medical Systems, Eindhoven, the Netherlands). For CT, slice thickness was 3mm with no gap between slices, and PGC were graded according to the maximal density in Hounsfield Units (HU) of the calcified portion of the gland and its calcified fraction. According to a previously detailed protocol, both scores were summed for a total degree of calcification graded as none, mild, and moderate-to-severe calcification.<sup>9</sup> MRAs were performed using a three-dimensional time-of-flight sequence. Significant stenosis of large intracranial arteries was measured by the use of the MRA-validated WASID

method.<sup>10</sup> The presence of any stenosis  $\geq 50\%$  was considered an indicator of ICAD. CTs and MRAs were independently read by one neurologist and one neuroradiologist blinded to clinical information. Kappa coefficients for interrater agreement were 0.86 for the presence and severity of PGC, and 0.73 for significant stenosis of intracranial arteries; discrepancies were reviewed by consensus.



**Figure 1.** Left panel: Unenhanced CT of the head showing moderate-to-severe pineal gland calcification (arrows). Right panel: Time-of-flight magnetic resonance angiography of intracranial arteries showing significant asymptomatic stenosis of the right middle cerebral artery (arrow).

Demographics and cardiovascular risk factors were included as covariates and assessed following the American Heart Association (AHA) criteria: a poor smoking status was designated if the subject was a current smoker, a poor body mass index if  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, a poor physical activity if the subject engaged in no moderate or vigorous physical activity, a poor diet if the individual had 0-1 component of the AHA healthy diet, a high blood pressure if  $\geq 140/90$  mmHg, a poor fasting glucose if  $\geq 126$  mg/dL, and a poor total cholesterol levels if  $\geq 240$ mg/dL.<sup>11</sup>

Data analyses were carried out by using STATA version 17 (College Station, TX, USA). In unadjusted analyses, continuous variables were compared by linear models and categorical variables by the  $\chi^2$  or Fisher exact test as appropriate. A multivariate logistic regression model was fitted to assess the independent association between PGC severity and significant stenosis of large intracranial arteries (as dependent variable). We utilized inverse-probability-weighted regression adjustment to obtain the exposure effect of PGC over stenosis of large intracranial arteries, by fitting a potential outcomes model with the exposure model being multinomial and the outcome being logistic.

## Results

A total of 590 older adults received head CTs and MRAs of intracranial vessels. Nine of them were not included because motion/metal artifacts precluded proper

PGC readings. The mean age of the 581 participants was 71±8.4 years (median age: 69 years) and 332 (57%) were women. Twenty-one individuals (4%) were current smokers, 147 (25%) had a body mass index ≥30 kg/m<sup>2</sup>, 66 (11%) had poor physical activity, 55 (9%) had a poor diet, 250 (43%) had blood pressure ≥140/90 mmHg, 176 (30%) had fasting blood glucose ≥126 mg/dL, and 69 (12%) had total cholesterol levels ≥240 mg/dL. None of the study participants took or were currently taking melatonin pills for sleeping problems.

PGC were categorized as mild in 299 (51%) individuals and as moderate-to-severe in 174 (30%); the remaining 108 (19%) had no CT evidence of PGC. Significant stenosis of large intracranial arteries were noticed in 40 (7%) participants. Stenosis involved the anterior circulation in 24 cases (middle cerebral artery in 18, internal carotid artery in four, and anterior cerebral artery in two), the posterior circulation in 15 cases (posterior cerebral artery in 10 and basilar artery in five), and both the anterior and the posterior circulations in the remaining case.

Table 1 depicts characteristics of study participants across categories of PGC severity and stenosis of large intracranial arteries. In unadjusted analyses, both PGC and ICAD share some risk factors, such as being male and a smoker. Other covariates were only more frequent in individuals with significant stenosis of large intracranial arteries (increasing age and having a blood pressure ≥140/90 mmHg). Also in unadjusted analyses, 4/108 (4%) individuals without PGC, 17/299 (6%) with mild PGC, and 19/174 (11%) with moderate-to-severe PGC had significant stenosis of large intracranial arteries. A univariate logistic regression model showed a significant association between PGC (any calcification) and ICAD (OR: 1.87; 95% C.I.: 1.14 – 3.09; p=0.014). Another univariate

logistic regression model, taking into account categories of PGC (none, mild, and moderate-to-severe), disclosed a significant association between moderate-to-severe PGC and ICAD (OR: 3.19; 95% C.I.: 1.05 – 9.64; p=0.040), but not between mild PGC and ICAD (OR: 1.57; 95% C.I.: 0.52 – 4.77; p=0.428). The latter model revealed a linear effect between PGC severity and ICAD.

When age and gender were added to the above-mentioned models, the association between PGC (any calcification) and ICAD remained significant (OR: 1.81; 95% C.I.: 1.09 – 2.99; p=0.021), as well as the association between moderate-to-severe PGC and ICAD (OR: 3.12; 95% C.I.: 1.01 – 9.59; p=0.047), but not between mild PGC and ICAD (OR: 1.65; 95% C.I.: 0.54 – 5.09; p=0.380). Age and gender were significant covariates at the p<0.02 level. The linear effect between PGC severity and ICAD was also signaled in these models.

A multivariate logistic regression model, adjusted for all the investigated covariates, showed a significant association between PGC (any calcification) and ICAD (OR: 1.76; 95% C.I.: 1.05 – 2.95; p=0.032). In this model, being male (p=0.043) and having high blood pressure (p=0.004) remained as significant covariates (Table 2).

The exposure-effect model also revealed a significant association between moderate-to-severe PGC (as the exposure) and ICAD (as the outcome), after adjusting for covariates associated with either the exposure or the outcome, or both. According to this model, the inverse probability of exposure weighting showed an estimate for the proportion of ICAD among those without PGC of 3.7% (95% C.I.: 2.2 – 7.1%; p=0.037) and an exposure-effect coefficient (measuring the difference between none and moderate-to-severe PGC) that was 5.7% higher than the exposure-effect proportion (β: 0.057; 95% C.I.: 0.005 – 0.108; p=0.031).

**Table 1.** Characteristics of Atahualpa, El Tambo and Prosperidad residents aged ≥60 years across categories of pineal gland calcification and significant stenosis of large intracranial arteries (univariate analyses).

| Variable                                      | Pineal gland calcification |              |                    |         | Large intracranial artery stenosis |                             |         |
|-----------------------------------------------|----------------------------|--------------|--------------------|---------|------------------------------------|-----------------------------|---------|
|                                               | None (n=108)               | Mild (n=299) | Mod-severe (n=174) | p value | Non-significant stenosis (n=541)   | Significant stenosis (n=40) | p value |
| Age, years (mean±SD)                          | 71.4 ± 8.6                 | 71.2 ± 8.4   | 70.4 ± 8.4         | 0.522   | 70.8 ± 8.3                         | 74 ± 9.6                    | 0.020*  |
| Female gender, n (%)                          | 66 (61)                    | 186 (62)     | 80 (46)            | 0.002*  | 317 (59)                           | 15 (38)                     | 0.009*  |
| Current smoker, n (%)                         | 2 (2)                      | 6 (2)        | 13 (7)             | 0.005*  | 18 (3)                             | 3 (8)                       | 0.016*  |
| Body mass index ≥30 kg/m <sup>2</sup> , n (%) | 30 (28)                    | 83 (28)      | 34 (20)            | 0.113   | 141 (26)                           | 6 (15)                      | 0.120   |
| Poor physical activity, n (%)                 | 11 (10)                    | 33 (11)      | 22 (13)            | 0.795   | 61 (11)                            | 5 (13)                      | 0.796   |
| Poor diet, n (%)                              | 12 (11)                    | 22 (7)       | 21 (12)            | 0.195   | 49 (9)                             | 6 (15)                      | 0.215   |
| Blood pressure ≥140/90 mmHg, n (%)            | 49 (45)                    | 131 (44)     | 70 (40)            | 0.647   | 223 (41)                           | 27 (68)                     | 0.001*  |
| Fasting glucose ≥126 mg/dL, n (%)             | 32 (30)                    | 94 (31)      | 50 (29)            | 0.815   | 164 (30)                           | 12 (30)                     | 0.966   |
| Total cholesterol ≥240 mg/dL, n (%)           | 10 (9)                     | 34 (11)      | 25 (14)            | 0.405   | 64 (12)                            | 5 (13)                      | 0.899   |

\* Statistically significant result.

**Table 2.** Logistic regression model showing the independent relationship between pineal gland calcification and significant stenosis of large intracranial arteries.

| Significant arterial stenosis               | Odds ratio | 95% confidence interval | p value |
|---------------------------------------------|------------|-------------------------|---------|
| Pineal gland calcification                  | 1.76       | 1.05 – 2.95             | 0.032*  |
| Age                                         | 1.04       | 0.99 – 1.08             | 0.067   |
| Male gender                                 | 2.13       | 1.02 – 4.35             | 0.043*  |
| Current smoker                              | 1.91       | 0.48 – 7.62             | 0.359   |
| Body mass index $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> | 0.63       | 0.25 – 1.62             | 0.340   |
| Poor physical activity                      | 0.81       | 0.28 – 2.35             | 0.697   |
| Poor diet                                   | 1.54       | 0.58 – 4.11             | 0.386   |
| Blood pressure $\geq 140/90$ mmHg           | 2.88       | 1.40 – 5.80             | 0.004*  |
| Fasting glucose $\geq 126$ mg/dL            | 0.94       | 0.45 – 1.97             | 0.874   |
| Total cholesterol $\geq 240$ mg/dL          | 1.26       | 0.45 – 3.54             | 0.657   |

\* Statistically significant result.

## Discussion

Atherosclerosis is a pathological process that often remains clinically unnoticed for years. It often starts with dysfunction of the subendothelial layer, accumulation of lipids, and migration of white blood and smooth muscle cells, which is followed by foam cell formation, damage of the extracellular matrix, plaque progression and disruption.<sup>12</sup> Protective effect of melatonin against atherosclerosis is supported by the concept that melatonin modulates most of the above-mentioned steps of atherogenesis, and thus exerts a protective effect for the development and progression of atherosclerotic disease.<sup>5</sup> Among other mechanisms, melatonin has been shown to reduce the expression of reactive oxygen species, endothelin-1, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, monocyte chemoattractant protein-1, interferon- $\gamma$ , intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1, while upregulates the expression of endothelial nitric oxide synthases.<sup>13</sup> In addition, melatonin may contribute to reduce risk factors that have traditionally been associated with atherosclerosis.<sup>14</sup>

Clinical studies investigating the link between PGC and atherosclerosis are almost nil. To the best of our knowledge, only one observational study of patients with low-back pain disclosed a significant association between PGC and atherosclerosis of the abdominal aorta.<sup>6</sup> The potential association between PGC and ICAD has not been addressed, and results of the present study cannot be compared to others. Nevertheless, some reports are in line with results presented in this study, particularly the recognized relationship between PGC or melatonin deficiency and cardiovascular diseases, stroke, or neuro-degenerative disorders.<sup>15</sup> Our findings open new avenues for research on the role of PGC (and endogenous melatonin deficiency)

in the development of ICAD, which is a leading cause of stroke worldwide.

This study has limitations that go beyond its cross-sectional design. We relied on the severity of PGC as a surrogate for melatonin deficiency but did not measure melatonin levels. In addition, the association between PGC and ICAD was evaluated in a population that is exposed to 12 hours of sunlight all year-round, and our results may not be generalizable to other geographical regions. On the other hand, the population-based design with unbiased selection of participants, together with the use of high-resolution CT for detection of PGC, the blinded imaging reading process with high inter-reader agreement and the results of multivariate and exposure-effect models, argue for the strength of our results.

In conclusion, study results disclose a significant independent association between PGC and ICAD. Further studies, preferably with a longitudinal design, should take into account serum levels of melatonin or its active metabolite 6-sulphatoxymelatonin in urine to confirm our findings.

## References

1. Sadépe D, Cau E. The pineal gland from development to function. *Curr Top Dev Biol* 2013; 106: 171-215. <https://doi.org/>.
2. Song YJ, Zhong CB, Wu W. Cardioprotective effects of melatonin: focusing on its roles against diabetic cardiomyopathy. *Biomed Pharmacother* 2020; 128: 110260. <https://doi.org/>.
3. Alghamdi BS. The neuroprotective role of melatonin in neurological disorders. *J Neuro Res* 2018; 96: 1136-1149. <https://doi.org/10.1002/jnr.24220>.
4. Cheng X, Wan Y, Xu Y, Zhou Q, Wang Y, Zhu H. Melatonin alleviates myosin light chain kinase expression and activity via the mitogen-activated protein kinase pathway during atherosclerosis in rabbits. *Mol Med Rep* 2015; 11: 99-104. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2753>.
5. Zhang R, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, Rong Z, et al. Potential role of melatonin as an adjuvant for atherosclerotic carotid arterial stenosis. *Molecules* 2021; 26: 811. <https://doi.org/10.3390/molecules26040811>.
6. Turgut AT, Sonmez I, Çakit BD, Kosar P, Kosar U. Pineal gland calcification, lumbar intervertebral disc degeneration and abdominal aorta calcifying atherosclerosis correlate in low back pain subjects: a cross-sectional observational CT study. *Pathophysiology* 2008; 15: 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2007.12.001>.
7. Kunz D, Schmitz S, Mahlberg R, Mohr A, Stoter C, Wolf KJ, et al. A new concept for melatonin deficit: on pineal calcification and melatonin excretion. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 765-772. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00069-X](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00069-X).



8. Del Brutto OH, Mera RM, Peralta LD, Hill JP, Generale LM, Torpey AP, et al. Cardiovascular health status among community-dwelling Ecuadorian natives living in neighboring rural communities: the Three Villages Study. *J Community Health* 2020; 45: 154-160. <https://doi.org/10.1007/s10900-019-00728-4>.
9. Del Brutto OH, Mera RM, Castle P, Kiernan J, Del Brutto VJ, Recalde BY, et al. The association between pineal gland calcification and white matter hyperintensities of presumed vascular origin in older adults. A population-based study. *J Clin Neurosci* 2020; 72: 202-205. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.12.006>.
10. Baradaran H, Patel P, Galdini G, Al-Dasuqi K, Giambrone A, Kamel H, et al. Quantifying intracranial internal carotid artery stenosis on MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38: 986-990. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5113>.
11. Lloyd-Jones D, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. American Heart Association strategic planning task force and statistics committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion. The American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010; 121: 586-613. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5113>.
12. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 56. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>.
13. Ding S, Lin N, Sheng X, Zhao Y, Su Y, Xu L, et al. Melatonin stabilizes rupture-prone vulnerable plaques via regulating macrophage polarization in a nuclear circadian receptor ROR $\alpha$ -dependent manner. *J Pineal Res* 2019; 67: e12581. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>.
14. Ahsanova E, Popov V, Bulanova N, Morozova T. Hypotensive action of melatonin in patients with arterial hypertension. *Eur Cardiol Rev* 2000; 15: e43. <https://doi.org/10.15420/ocr.2020.15.1.PO20>.
15. Sun H, Gusdon AM, Qu S. Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27: 408-413. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000314>.

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

**Disclosure Statement:** The authors declare they have no conflicts of interest.

# Niveles altos de hemoglobina glicosilada se asocian a hemorragia intracerebral espontánea: Estudio de casos y controles

## *High levels of glycated hemoglobin are associated with spontaneous intracerebral hemorrhage: A case control study*

Jennifer Pérez,<sup>1,2,3</sup> Alex González,<sup>1,2,3</sup> David Galarza Bernita,<sup>2</sup> John A. Cuenca<sup>3,4</sup>

### Resumen

**Introducción:** Existe evidencia de la asociación entre valores de hemoglobina glicosilada (HbA1C) con hemorragia intracerebral espontánea (HICE). Sin embargo, los reportes en pacientes latinoamericanos son escasos.

**Objetivo:** Determinar si HbA1c es factor de riesgo de HICE

**Métodos:** Se realiza un estudio de casos y controles. Los casos fueron pacientes hospitalizados con HICE, los controles fueron pacientes diabéticos ambulatorios del mismo grupo etario. Calculamos la asociación entre factores de riesgo de HICE mediante la regresión logística.

**Resultados:** Se identificaron 45 casos y 45 controles. Los valores de HbA1c en el grupo con HICE (mediana 6.8%, RIQ=5.8–7.5) fueron superiores que los controles (mediana 5.8%, RIQ=5.5–6.2%;  $P<0.001$ ). La HbA1c fue factor de riesgo asociado con HICE (OR=2.75, 95% IC=1.41-5.41). De los pacientes con HICE, solo el 29% había recibido diagnóstico previo de diabetes. La tasa de mortalidad hospitalaria en los pacientes con HICE fue de 37.8%, siendo 15% en los pacientes con diabetes y 46% en aquellos sin diagnóstico de diabetes.

**Conclusiones:** Valores elevados de HbA1c se asociaron con el desarrollo de HICE. Es necesario mejorar las políticas públicas de detección temprana de diabetes ya que podrían reducir el impacto de hemorragia intracerebral espontánea en la población general.

**Palabras clave:** Hemorragia intracerebral, evento cerebrovascular, factores de riesgo, hemoglobina glicosilada, hiperglicemia, diabetes

### Abstract

**Introduction:** Evidence shows that glycosylated hemoglobin (HbA1C) is associated with spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH). However, reports in Latin-American patients are scarce.

**Objective:** To determine if HbA1C is a risk factor for ICH.

**Methods:** A case-control study was carried out. Cases were hospitalized patients with ICH, whereas the controls were diabetic patients within the same age range. Logistics regression was calculated to identify risk factors associated with ICH.

**Results:** A total of 45 cases and 45 controls were included. HbA1C values were higher in the ICH group (median 6.8%, IQR=5.8–7.5) compared to the control group (median 5.8%, IQR=5.5–6.2%;  $P<0.001$ ). High HbA1C values were identified as a risk factor for ICH (OR=2.75, 95% CI=1.41-5.41). Among the ICH patients, barely 29% had a confirmed previous diagnosis of diabetes. The hospital mortality rate in the ICH patients was 37.8%, while mortality was 15% in the patients with diabetes and 46% in those without a previous diabetes diagnosis.

**Conclusions:** High HbA1C levels were associated with the development of ICH. It is paramount to improve public policies for early detection of diabetes due to the potential to reduce the impact of spontaneous intracerebral hemorrhage in the general population.

**Keywords:** Intracerebral hemorrhage, cerebrovascular event, risk factors, glycosylated hemoglobin, hyperglycemia, diabetes

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 3, 2021

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.

<sup>2</sup>Departamento de Clínica. Servicio de Medicina Interna, Hospital Naval de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.

<sup>3</sup>Medical Research Club, Guayaquil, Ecuador.

<sup>4</sup>Departamento de Cuidados Críticos, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston Texas, Estados Unidos de America.

Correspondencia:

John A. Cuenca, MD.

Department of Critical Care, Unit 112

The University of Texas MD Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Boulevard, Houston, TX 77030

Teléfono: (713) 563 1365

E-mail: jacuenca@mdanderson.org

## Introducción

La hemorragia intracerebral (HIC) es el subtipo de enfermedad cerebrovascular (ECV) más letal, representa aproximadamente el 20% de todos los ictus; además, conlleva a secuelas con discapacidad a largo plazo.<sup>1,2</sup> Los datos de la Global Burden of Disease publicados en 2019 indican que una de cada cuatro personas sufre un ictus durante su vida; de estos, 4.1 millones anuales corresponden al tipo hemorrágico a nivel mundial. La incidencia de las HIC varía según el país y la región. En Estados Unidos se registran anualmente 610.000 casos nuevos y 185.000 casos recurrentes de ECV, de los cuales el 13% es de origen hemorrágico.<sup>3</sup> En Latinoamérica se presenta un alto porcentaje de ECV hemorrágico, 27% con HIC y 15% con hemorragia subaracnoidea.<sup>3-7</sup>

La HIC condiciona un mal pronóstico, cerca del 40% de todos los pacientes fallecen durante el primer mes, la mayoría de ellos en los dos primeros días, y sólo un 20% se recuperan por completo al cabo de meses tras la HIC.<sup>7</sup> Ecuador no es excepción. En un estudio poblacional que evaluó el periodo comprendido entre los años 1991-2015, de un total 1'222.173 de defunciones, la enfermedad cerebrovascular representó la primera causa de mortalidad con 77.897 (6.7%) y fue la única con un patrón incremental en los últimos 25 años.<sup>8</sup>

El estudio INTERSTROKE estableció los factores que se asocian con mayor riesgo de ictus hemorrágico. Entre los principales se encontró la HTA, el tabaquismo, la dieta, el consumo excesivo de alcohol y las drogas.<sup>9,10</sup> Aparte de los factores de riesgo crónicos, ciertos eventos que elevan la presión arterial temporalmente también predisponen al desarrollo de HIC, como el ejercicio vigoroso, actividad sexual, esfuerzo para defecar, tos y los estornudos.<sup>11</sup> La diabetes mellitus (DM) tipo 2 también ha sido identificada como factor de riesgo (OR=2.75, 95% IC=1.04-1.45).<sup>12,13</sup> Hay evidencia de la asociación entre valores elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1C) con la incidencia de ECV isquémico.<sup>14,15</sup> Sin embargo, la relación de la HbA1c con HIC no ha sido totalmente establecida en la población latinoamericana. Por tanto, se realiza un estudio de casos y controles, con el propósito de identificar factores de riesgo asociados con el desarrollo de hemorragia intracerebral espontánea HICE.

## Materiales y métodos

Con el objetivo principal de identificar si la HbA1C es un factor asociado con hemorragia intracerebral espontánea (HICE) se realiza un estudio de casos y controles. El objetivo secundario fue describir las características clínicas y los desenlaces de los pacientes con HICE. Se escrutaron las historias clínicas físicas y electrónicas del sistema S.I.S del Hospital Naval de Guayaquil durante el período 2015-2019. El presente estudio cuenta con la aprobación

del departamento de docencia e investigación del Hospital Naval de Guayaquil, Ecuador.

Los casos fueron pacientes de 40-70 años diagnosticados con HICE mediante tomografía axial computarizada (TAC). Se incluyeron pacientes que cuenten en sus historias clínicas con resultados de exámenes de laboratorio de Hb1Ac realizados hasta 5 días posteriores al evento o hasta 3 meses previo al mismo. Para disminuir la variabilidad de valores de HbA1c en HICE se excluyeron del estudio pacientes con diagnóstico de ECV isquémico, hemorragia intracerebral secundaria, ingesta de anticoagulantes o antiagregantes 3 meses previo al evento y con factores que aumenten o disminuyan los niveles de HbA1C (enfermedad renal crónica, déficit de hierro, deficiencia de vitamina b12, esplenectomía, esplenomegalia, hepatopatía crónica, hiperbilirrubinemia, toxicidad por opioides, anemias hemolíticas, transfusiones sanguíneas recientes, hemoglobinopatías, hipertrigliceridemia, artritis reumatoide).<sup>14,16</sup> Para seleccionar el grupo control se tomó una muestra aleatorizada de pacientes diabéticos ambulatorios de 40-70 años dentro del período de 2015-2019, con mínimo 5 años de evolución de la enfermedad y con al menos un control al año. Se excluyeron pacientes con antecedentes de ECV, insuficiencia renal crónica, ni ningún factor mencionado que pueda alterar sus valores de HbA1C.

Recolectamos características clínicas, comorbilidades, y desenlaces. Clasificamos a los pacientes con HICE en dos subgrupos, los que habían recibido un diagnóstico clínico de diabetes previo al cuadro de HICE y aquellos que no tenían un diagnóstico previo de diabetes. Obtuvimos también los informes radiológicos para describir las características del sangrado. Todos los datos fueron extraídos y colocados en una base de datos electrónica segura.

## Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, se utilizaron pruebas de estadística descriptiva y de estadística inferencial. Primero, se evaluó la distribución de las variables continuas mediante los métodos de visualización de la data a través de histogramas con curvas de normalidad y la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Para las variables con distribución normal utilizamos promedio y desviación estándar como medidas de tendencia central y dispersión, respectivamente. Para las variables de distribución anormal utilizamos mediana y rango intercuartil (RIQ). Utilizamos la prueba T de Student para evaluar diferencias entre los promedios de las variables continuas que tuvieron una distribución normal. La prueba Mann-Whitney U fue usada para evaluar diferencias de las variables continuas anormalmente distribuidas. Para evaluar diferencias entre variables categóricas utilizamos la prueba de Pearson. Determinamos la tasa de mortalidad del grupo con HICE. La tasa de mortalidad fue calculada usando como nume-



rador el número de pacientes fallecidos durante su hospitalización y denominador el número total de pacientes con HICE. Para la evaluación de los factores asociados con el desarrollo de HICE, utilizamos el método de la regresión logística. Para ello, se seleccionaron las variables independientes relevantes que podrían tener una asociación con el desarrollo de HICE ya sea por un efecto biológico o clínico. Obtuvimos valores de odds ratio (OR) entre las variables de interés y la hemorragia intracerebral espontánea. Consideramos como estadísticamente significativo el valor  $P < 0.05$ . Todos los análisis estadísticos y los gráficos fueron realizados usando los programas estadísticos IBM SPSS Statistics para Windows, versión 24 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) y GraphPad Prism 8, versión 8 (La Jolla, California, USA).

## Resultados

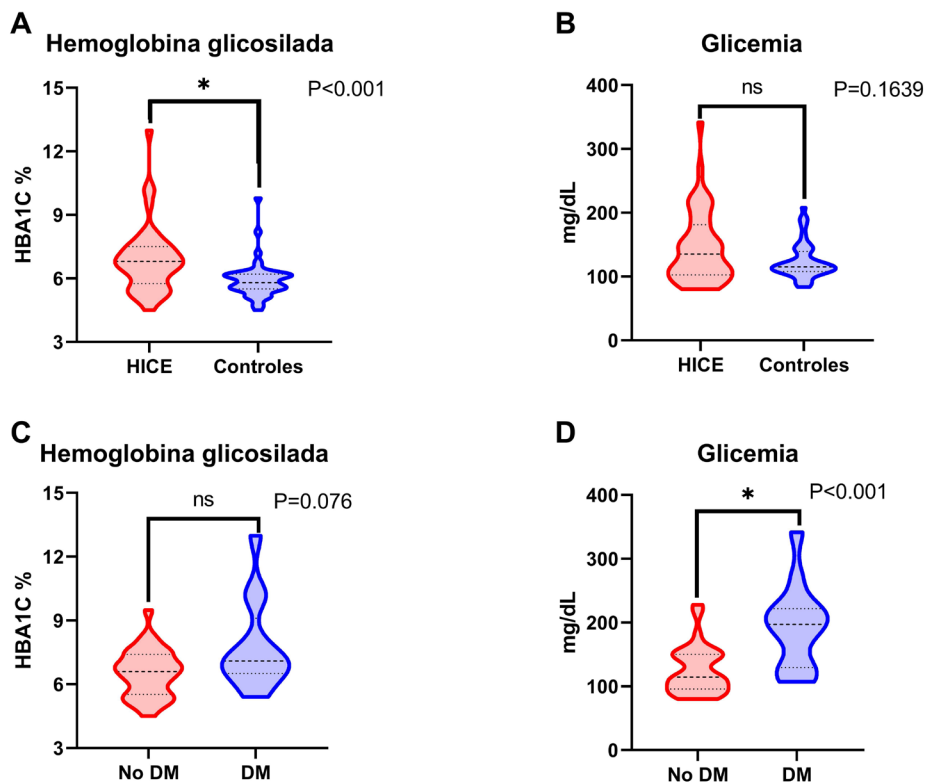
### Descripción de los grupos

Se identificaron 175 pacientes, de los cuales se descartan 45 pacientes por no presentar valores de HbA1C posterior al evento o con mínimo de 3 meses previo al mismo, 33 pacientes por presentar causa orgánica de sangrado intracerebral espontáneo, 31 por tener edades fuera del rango definido para nuestro estudio, y 12 por ingerir

antiagregantes y/o anticoagulantes con mínimo de tres meses previo al evento y 9 porque no contaron con TAC, ni el informe que confirmen diagnóstico de HICE en su historia clínica.

Se describen 45 casos y 45 controles, en su mayoría masculinos tanto en los casos como en los controles, 27 (60%) y 33 (73%), respectivamente. El grupo etario más afectado fue el de 61–70 años con 22 (48%) casos y 29 (64%) controles. La comorbilidad más común fue hipertensión con 22 (48%) y 21 (46%), seguido de antecedentes de ECV isquémico 10 (22%) y ningún paciente del grupo control. Según el índice de masa corporal (IMC), la mayoría de los casos tenía sobrepeso en 21 (46%), mientras que 28 (62%) de los controles eran obesos. El Gráfico 1 muestra la comparación de los niveles de HbA1C y glicemia en los grupos estudiados. Los valores de HbA1C en el grupo con HICE, mediana 6.8% (RIQ=5.8–7.5%), fueron superiores en comparación a los controles, mediana 5.8% (RIQ=5.5–6.2%;  $P < 0.001$ ). No hubo diferencias en los valores de glicemia entre los grupos estudiados, en los pacientes con HICE se obtuvo una mediana de 135 (RIQ=102.5–181) y en el grupo control de 115 (RIQ= 107.8–139;  $P = 0.164$ ). Las características de la población estudiada están reportadas en la Tabla 1.

**Gráfico 1.** Diagrama de violín de valores de hemoglobina glicosilada y glicemia.



HbA1C: hemoglobina glicosilada. HICE: Hemorragia intracerebral espontánea. DM: Diabetes Mellitus. La diferencia de valores fue evaluada con la prueba Mann-Whitney U. \* indica una diferencia estadísticamente significativa. ns: no significativo.

**Tabla 1.** Características de la población estudiada por hemorragia intracerebral espontánea y controles.

| Variable                              | HICE<br>N= 45   | Controles<br>N= 45 | Valor P |
|---------------------------------------|-----------------|--------------------|---------|
| <b>Sexo, no. (%)</b>                  |                 |                    |         |
| Masculino                             | 27 (60)         | 33 (73)            | 0.18    |
| Femenino                              | 18 (40)         | 12 (27)            |         |
| <b>Edad, mediana, (RIQ), años</b>     | 60 (44.5- 66.5) | 64 (53.0 - 70.0)   | 0.009   |
| 40-50, no. (%)                        | 15 (33.3)       | 9 (20)             | 0.011   |
| 51-60, no. (%)                        | 8 (17.8)        | 7 (15.6)           |         |
| 61-70, no. (%)                        | 22 (48.9)       | 29 (64.4)          |         |
| <b>Comorbilidades, no. (%)</b>        |                 |                    |         |
| Hipertensión arterial                 | 22 (48.9)       | 21 (46.6)          | 0.833   |
| Antecedentes de ECV isquémico         | 10 (22.2)       | 0 (0)              | 0.001   |
| Cardiopatía                           | 5 (11.1)        | 0 (0)              | 0.021   |
| Tabaquismo                            | 3 (6.7)         | 0 (0)              | 0.078   |
| Alcoholismo                           | 3 (6.7)         | 0 (0)              | 0.078   |
| Hipotiroidismo secundario             | 2 (4.4)         | 2 (4.4)            | 0.1     |
| Neoplasia                             | 2 (4.4)         | 1 (2.2)            | 0.557   |
| Enfermedad de Alzheimer               | 2 (4.4)         | 0 (0)              | 0.153   |
| Enfermedades autoinmunes              | 2 (4.4)         | 0 (0)              | 0.153   |
| EPOC                                  | 1 (2.2)         | 0 (0)              | 0.315   |
| <b>IMC, media (DS), kg/m2</b>         | 27.3 DS ± 4.1   | 30.9 DS ± 3.9      | 0.001   |
| Bajo peso, no. (%)                    | 1 (2.2)         | 0 (0)              | 0.016   |
| Peso normal, no. (%)                  | 11 (24.4)       | 3 (6.7)            |         |
| Sobrepeso, no. (%)                    | 21 (46.7)       | 14 (31.1)          |         |
| Obesidad, no. (%)                     | 12 (26.7)       | 28 (62.2)          |         |
| <b>Glicemia, mediana (RIQ), mg/dl</b> | 135 (102.5–181) | 115 (107.8–139)    | 0.164   |
| 70–110, no. (%)                       | 14 (31.1)       | 15 (33.3)          | 0.193   |
| 111-150, no. (%)                      | 15 (33.3)       | 24 (53.3)          |         |
| 151-200, no. (%)                      | 8 (17.8)        | 5 (11.1)           |         |
| > 200, no. (%)                        | 8 (17.8)        | 1 (2.2)            |         |
| <b>HbA1c, mediana (RIQ), %</b>        | 6.8 (5.8–7.5)   | 5.8 (5.5–6.2)      | <0.001  |
| ≤5.6%, no. (%)                        | 10 (22.2)       | 17 (37.8)          | <0.001  |
| 5.7%-6.4%, no. (%)                    | 6 (13.3)        | 23 (51.1)          |         |
| 6.5%-7.0%, no. (%)                    | 12 (26.7)       | 2 (4.4)            |         |
| 7.1%-10.0%, no. (%)                   | 15 (33.3)       | 3 (6.7)            |         |
| >10.0%, no. (%)                       | 2 (4.4)         | 0 (0)              |         |

HICE: Hemorragia intracerebral espontánea. HbA1C: Hemoglobina glicosilada. RIQ: Rango inter cuartil. DS: Desviación estándar. Las diferencias entre variables categóricas fue evaluada con la prueba de Pearson. Diferencias entre variables continuas fueron evaluadas por las pruebas T de Student y Mann-Whitney U.

### Pacientes con HICE y diabetes

Se clasificaron a los pacientes con HICE basándose en el diagnóstico previo de diabetes. De los 45 con HICE, 13 (29%) habían recibido diagnóstico previo de diabetes. Entre los diabéticos, el grupo etario más afectado fue el de 61–70 años con 11 (85%), mientras que en los no diabéticos lo fue el de 40-50 años con 13 (41%). La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial en ambos grupos con 11 (85%) y 11 (34%); seguido de antecedentes de ECV isquémico 4 (31%) y 6 (19%). Según el IMC, la mayoría eran obesos tanto en los diabéticos (39%) y no diabéticos (53%). No se observaron diferencias en los valores de HbA1C

entre los grupos estudiados. La mediana de HbA1C en los pacientes con diabetes fue de 7.1%(RIQ=6.5–9.1) y en los no diabéticos de 6.6%(RIQ=5.5–7.4) (P=0.076). Sin embargo, los valores de glicemia si fueron mayores en los diabéticos con una mediana 197 (RIQ=129.5–221.7) en comparación a los no diabéticos, mediana 114.5 (RIQ =95.7–150) (P<0.001). La Tabla 2 reporta las características completas de los pacientes con HICE según el diagnóstico previo de diabetes.

**Tabla 2.** Características de pacientes con hemorragia intracerebral espontánea por diagnóstico de diabetes previa

| Variable                              | Diabetes<br>previamente<br>diagnosticada<br>N=13 | Sin<br>diagnóstico<br>previo de<br>diabetes<br>N=32 | Valor P |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------|
| <b>Sexo, no. (%)</b>                  |                                                  |                                                     |         |
| Masculino                             | 8 (61.5)                                         | 19 (59.4)                                           | 0.893   |
| Femenino                              | 5 (38.5)                                         | 13 (40.6)                                           |         |
| <b>Edad, mediana, (RIQ), años</b>     | 65 (61.5- 69.5)                                  | 54 (42.0 - 64.5)                                    | 0.003   |
| 40-50 años, no. (%)                   | 2 (15.4)                                         | 13 (40.6)                                           | 0.008   |
| 51-60 años, no. (%)                   | 0 (0)                                            | 8 (25)                                              |         |
| 61-70 años, no. (%)                   | 11 (84.6)                                        | 11 (34.4)                                           |         |
| <b>Comorbilidades, no. (%)</b>        |                                                  |                                                     |         |
| Hipertensión arterial                 | 11 (84.6)                                        | 11 (34.4)                                           | 0.002   |
| Antecedentes de ECV isquémico         | 4 (30.8)                                         | 6 (18.8)                                            | 0.379   |
| Cardiopatía                           | 3 (23)                                           | 2 (6.3)                                             | 0.104   |
| Tabaquismo                            | 0 (0)                                            | 3 (9.4)                                             | 0.253   |
| Alcoholismo                           | 1 (7.7)                                          | 2 (6.3)                                             | 0.860   |
| Hipotiroidismo secundario             | 1 (7.7)                                          | 1 (3.1)                                             | 0.500   |
| Neoplasia                             | 0 (0)                                            | 2 (6.3)                                             | 0.356   |
| Enfermedad de Alzheimer               | 0 (0)                                            | 2 (6.3)                                             | 0.356   |
| Enfermedades autoinmunes              | 0 (0)                                            | 2 (6.3)                                             | 0.356   |
| EPOC                                  | 1 (7.7)                                          | 0 (0)                                               | 0.113   |
| <b>IMC, media (DS), kg/m2</b>         | 27.7 DS ± 3.4                                    | 27.2 DS ± 4.4                                       | 0.707   |
| Bajo peso, no. (%)                    | 0 (0)                                            | 1 (3.1)                                             | 0.322   |
| Peso normal, no. (%)                  | 4 (30.8)                                         | 7 (21.9)                                            |         |
| Sobrepeso, no. (%)                    | 4 (30.8)                                         | 17 (53.1)                                           |         |
| Obesidad, no. (%)                     | 5 (38.5)                                         | 7 (21.9)                                            |         |
| <b>Glicemia, mediana (RIQ), mg/dl</b> | 197<br>(129.5–221.7)                             | 114.5<br>(95.7–150)                                 | <0.001  |
| 70–110, no. (%)                       | 1 (7.7)                                          | 13 (40.6)                                           | 0.002   |
| 111-150, no. (%)                      | 3 (23)                                           | 12 (37.5)                                           |         |
| 151-200, no. (%)                      | 3 (23)                                           | 5 (15.6)                                            |         |
| >200, no. (%)                         | 6 (46.2)                                         | 2 (6.3)                                             |         |
| <b>HbA1c, mediana (RIQ), %</b>        | 7.1 (6.5–9.1)                                    | 6.6 (5.5–7.4)                                       | 0.076   |
| ≤5.6%, no. (%)                        | 1 (7.7)                                          | 9 (28.1)                                            | 0.118   |
| 5.7%-6.4%, no. (%)                    | 1 (7.7)                                          | 5 (15.6)                                            |         |
| 6.5%-7.0%, no. (%)                    | 4 (30.8)                                         | 8 (25)                                              |         |
| 7.1%-10.0%, no. (%)                   | 5 (38.5)                                         | 10 (31.3)                                           |         |
| >10.0%, no. (%)                       | 2 (15.4)                                         | 0 (0)                                               |         |

RIQ: Rango Intercuartil. IMC: Índice de masa corporal. DS: Desviación Estándar. HbA1C: Hemoglobina glicosilada. Las diferencias entre variables categóricas fue evaluada con la prueba de Pearson. Diferencias entre variables continuas fueron evaluadas por las pruebas T de Student y Mann-Whitney U.

### Factores de riesgo de HICE

La Tabla 3 muestra los resultados obtenidos de la asociación de las variables de interés con HICE usando el método de la regresión logística. De las variables evaluadas, solo los valores de HbA1C se asociaron con un mayor riesgo de HICE (OR=2.75; 95% CI=1.41-5.41). Es decir, el aumento de un punto porcentual en HbA1C incrementó el riesgo de HICE en más del 200%. Mientras que la edad (OR=0.878; 95% CI=0.81-0.94) y el IMC (OR=0.718; 95% CI=0.61-0.85) se disminuyeron el riesgo.

**Tabla 3.** Factores de asociados con hemorragia intracerebral espontánea.

| Variable                    | OR [95% CI]         |
|-----------------------------|---------------------|
| <b>Sexo</b>                 |                     |
| Masculino                   | Referencia          |
| Femenino                    | 1.854 [0.51-6.69]   |
| <b>Edad</b>                 |                     |
| 1 año                       | 0.878 [0.81-0.94]   |
| <b>Hipertensión</b>         |                     |
| No                          | Referencia          |
| Si                          | 2.69 [0.73-9.86]    |
| <b>IMC</b>                  |                     |
| 1 unidad, kg/m <sup>2</sup> | 0.718 [0.61-0.85]   |
| <b>Glicemia</b>             |                     |
| 1 unidad, mg/dl             | 1.005 [0.988-1.022] |
| <b>HbA1C</b>                |                     |
| 1 unidad, %                 | 2.75 [1.41-5.41]    |

OR: Odds ratio. IMC: Índice de masa corporal. HbA1C: Hemoglobina glicosilada.

### Características del sangrado y desenlaces

Según los reportes de imágenes el hemisferio derecho fue el más afecto (51%) que el hemisferio izquierdo (49%). Se presentaron 40 (89%) pacientes con sangrado cortical y 5 (11%) con sangrado subcortical.

En cuanto a los desenlaces de los pacientes con HICE, se requirió ingreso a la unidad de cuidados intensivos en 5 pacientes (38%) del grupo con diabetes y 14 (43%) del grupo sin diabetes (Tabla 4). La estancia mediana en UCI fue más larga en el grupo de diabéticos que en el grupo sin

diagnóstico de diabetes, con 5 (RIQ=3.5-20.5) y 3 (RIQ=2-4) días (P=0.026), respectivamente. La estancia hospitalaria también fue más larga en el grupo con diabetes, con 13 (RIQ= 8.5-23) y 6 (RIQ= 4.3-10) días (P=0.002), respectivamente. La tasa de mortalidad hospitalaria fue menor en los pacientes diabéticos (15%) en comparación de los no diabéticos (46%) (P=0.048).

### Discusión

En el presente estudio se encontró que existe asociación entre los valores elevados de HbA1C y el desarrollo de HICE. La mayoría de los pacientes que presento HICE tenían valores de HbA1C superiores a 7%. Interesantemente, la glicemia no se relacionó con desarrollo del evento hemorrágico. La hipertensión fue la principal comorbilidad en ambos grupos, pero en nuestra población no se comportó como factor de riesgo pese a estar establecido como causa de sangrado profundo en pacientes con el mismo rango de edad que nuestra población.<sup>17</sup> La edad y el IMC se comportaron como factores protectores para desarrollo de HICE, en contraste de lo ya conocido como factor de riesgo para desarrollo de ECV.<sup>17</sup> La tasa de mortalidad mostró una diferencia significativa entre los pacientes con y sin diagnóstico de diabetes con 2 (15.4%) y 15 (46.9%) respectivamente. Hasta donde conocemos, este es el primer estudio hecho en una población ecuatoriana que demuestra la asociación entre HbA1C y el desarrollo de HICE.

Se ha propuesto un mecanismo que podría explicar la asociación de hiperglicemia y HICE. En pacientes diabéticos, la hiperglicemia constante produce una hiperinsulinemia compensadora, la cual conduce a esteatosis hepática que, a su vez, aumenta la resistencia a la insulina en el músculo esquelético y promueve la formación de glucosa hepática. Esto da a lugar un ciclo constante de producción de insulina compensadora que conlleva una alteración de la función endotelial, causada por el metabolismo anormal de la glucosa.<sup>18</sup> Esto conduce a cambios degenerativos en las paredes de los pequeños vasos cerebrales, dando como consecuencia infartos lacunares isquémicos, necrosis fibrinoide, formación de microaneurismas y, ulteriormente, HICE.<sup>19</sup>

**Tabla 4.** Desenlaces de los pacientes con hemorragia intracerebral espontánea por diagnóstico de diabetes.

| Variable                          | Todos<br>N=45 | Diabetes previamente<br>diagnosticada<br>N=13 | Sin diagnóstico<br>previo de diabetes<br>N=32 | Valor P |
|-----------------------------------|---------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------|
| Ingreso a UCI, no. (%)            | 19 (42.2)     | 5 (38.5)                                      | 14 (43.8)                                     | 0.745   |
| Estancia en UCI, días (RIQ)       | 3 (2-5)       | 5 (3.5-20.5)                                  | 3 (2.0-4.0)                                   | 0.026   |
| Estancia hospitalaria, días (RIQ) | 8 (5-13.5)    | 13 (8.5-23.0)                                 | 6 (4.3-10.0)                                  | 0.002   |
| Mortalidad hospitalaria, no. (%)  | 17 (37.8)     | 2 (15.4)                                      | 15 (46.9)                                     | 0.048   |

RIQ: Rango inter cuartil. UCI: Unidad de cuidados intensivos. Las diferencias entre variables categóricas fue evaluada con la prueba de Pearson. Diferencias entre variables continuas fueron evaluadas por las pruebas T de Student y Mann-Whitney U.

Nuestros resultados son similares a los reportados en estudios previos. Saliba, et al. estudiaron una cohorte Israelita de casi un millón y medio de personas mayores de 40 años, con y sin diabetes.<sup>20</sup> El objetivo fue evaluar la asociación de diabetes y HbA1C con el riesgo de desarrollar HIC. En el grupo de diabéticos, se observó una asociación en forma de curva en J entre HbA1C y HIC; aquellos con valores de HbA1C de 6.5%-6.7% presentaron un riesgo más bajo de padecer HIC (aHR: 0.98 (95% IC: 0.82-1.18)). Desde ese punto, conforme la HbA1C incrementaba, también lo hacía el riesgo. De esta forma, aquellos con HbA1C 6.7%-6.9% fueron menos susceptibles (aHR: 1.25 (95% IC: 1.05-1.49)) que los de HbA1C >9.3% (aHR: 2.46 (95% IC: 1.05-1.49)). Esto sugiere que un pobre control de la diabetes incrementa el riesgo de HICE.<sup>20</sup> En nuestro estudio la mediana de HbA1C en el grupo con HICE fue de 6.8 (RIQ= 5.8-7.5) y en 29 (64.4%) de los pacientes con HICE se observaron valores superiores a 6.5%. Mitsios, et al. redactaron que se presentó asociación de aumento de riesgo de presentar evento cerebrovascular por primera vez en pacientes con valores >6.5%.<sup>15</sup>

Boulanger, et al. concluye en su meta análisis, de 19 estudios de casos y controles que involucró a 3.397 pacientes con HIC y 5.747 sin HIC, que podría existir una modesta asociación entre hemorragia intracerebral y diabetes mellitus con OR=1.23 (95% IC=1.04-1.45).<sup>13</sup> En nuestro estudio la HbA1c presentó OR=2.75 (95% IC=1.41-5.41) se comportó como el factor de riesgo principal para el desarrollo de HICE. En Ecuador, Macías, et al. concluye que la hiperglicemia actúa como factor de mal pronóstico al aumentar de manera considerable la mortalidad en pacientes no diabéticos con ECV.<sup>21</sup> Del Brutto, et al. concluye que por cada 100 mg/dl de aumento de los niveles de glicemia el riesgo de sangrado de ECV isquémico aumenta 1.75 veces.<sup>22</sup> Sin embargo, nosotros no observamos dicho efecto. Posiblemente por el número bajo de participantes.

Los eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos son la primera causa de discapacidad grave y a largo plazo a nivel mundial.<sup>23</sup> En países latinoamericanos se estima una mortalidad por eventos cerebrovasculares hemorrágicos de 60 a 70 casos por 100.000 habitantes cada año.<sup>2,8</sup> En cuanto a la tasa de mortalidad hospitalaria, nosotros observamos que fue superior en aquellos sin diagnóstico previo de diabetes. Esto podría ser atribuido a que, al no tener un diagnóstico formal de diabetes, los pacientes no llevan un control, lo que predispone a la progresión de la enfermedad, complicando aún más el estado clínico basal del paciente con HICE.

A pesar de las fortalezas, nuestro estudio sufre de varias limitaciones. Primero, se trata de un estudio unicéntrico, esto dificulta la validez externa y generalización de nuestros hallazgos. Segundo, ya que excluimos pacientes que podrían tener HbA1C elevada por causas ajenas a dia-

betes y síndrome metabólico, el tamaño muestral de ambos grupos fue pequeño. Tercero, a pesar de tomar una muestra aleatoria de controles con diabetes dentro del mismo rango etario que los casos, encontramos características significativamente diferentes entre ambos grupos. Esto pudo haber introducido sesgo de selección a nuestro estudio y debe ser considerado al interpretar nuestros resultados. Un ejemplo de ello son las diferencias de edad e IMC entre casos y controles que podría explicar como ambas variables se comportaron como factores protectores contrario a lo establecido en la literatura. Recomendamos que investigadores de futuros estudios tomen en cuenta nuestras limitaciones y utilicen mecanismos estadísticos apropiados para equiparar las características de los casos y controles.

### Conclusiones

En el presente estudio se observó una asociación entre valores elevados de HbA1C y presencia de hemorragia intracerebral espontánea en pacientes con y sin diagnóstico previo de diabetes. La tasa de mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en el grupo sin diagnóstico previo de diabetes en relación con el grupo que sí tenía ese diagnóstico. Mejorar las políticas públicas de detección temprana de patologías metabólicas como diabetes podrían, entre muchos otros beneficios obvios, reducir el impacto de hemorragia intracerebral espontánea la población general.

### Referencias

1. Jolink WMT, Wiegertjes K, Rinkel GJE, Algra A, de Leeuw F-E, Klijn CJM. Location-specific risk factors for intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2020;95(13):e1807-18. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010418>
2. Sieira PI, Esparragosa I, Valentí R, Martínez-Vila E. Enfermedades cerebrovasculares. Hemorragia cerebral. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2019;12(70):4075-84. <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.01.001>
3. García Alfonso C, Martínez Reyes AE, García V, Ricaurte Fajardo A, Torres I, Coral Casas J. Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico agudo. *Univ Médica*. 2019;60(3):1-17. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed60-3.actu>
4. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet*. 2020;396(10244):129-42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31179-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31179-X)
5. Ouriques Martins SC, Sacks C, Hacke W, Brainin M, de Assis Figueiredo F, Marques Pontes-Neto O, et al. Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):674-83. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30068-7)
6. Zhao S, Zhang T, Zhao J, Li B, Wu Z. A Retrospective Analysis of Factors Impacting Rehabilita-



- tion Outcomes in Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020;99(11):1004–11. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001459>
7. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Freijo MM, López Fernández JC, Martí-Fàbregas J, Nombela F, et al. Guías de actuación clínica en la hemorragia intracerebral. *Neurología.* 2013;28(4):236–49. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.03.010>
  8. Moreno-Zambrano D, Santamaria D, Ludena C, Barco A, Vasquez D, Santibanez-Vasquez R. Enfermedad Cerebrovascular en el Ecuador: Análisis de los Últimos 25 Años de Mortalidad, Realidad Actual y Recomendaciones. *Rev Ecuatoriana Neurol.* 2016;25(1–3):17–20.
  9. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376(9735):112–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60834-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60834-3)
  10. Sallinen H, Pietilä A, Salomaa V, Strbian D. Risk Factors of Intracerebral Hemorrhage: A Case-Control Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(4):104630. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104630>
  11. allinen H, Putaala J, Strbian D. Triggering factors in non-traumatic intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104921. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104921>
  12. Javalkar V, Kuybu O, Davis D, Kelley RE. Factors Associated with Inpatient Mortality after Intracerebral Hemorrhage: Updated Information from the United States Nationwide Inpatient Sample. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(3):104583. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104583>
  13. Boulanger M, Poon MTC, Wild SH, Al-Shahi Salman R. Association between diabetes mellitus and the occurrence and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2016;87(9):870–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003031>
  14. Association AD. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Supplement 1):S73–84. <https://doi.org/10.2337/dc21-S006>
  15. Mitsios JP, Ekinici EI, Mitsios GP, Churilov L, Thijs V. Relationship Between Glycated Hemoglobin and Stroke Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11):e007858. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007858>
  16. De'Marziani G, Elbert AE. Hemoglobina glicada (HbA1c). Utilidad y limitaciones en pacientes con enfermedad renal crónica | Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2018;38(1):65–83.
  17. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet.* 2016;388(10046):761–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2)
  18. Gimeno Orna JA. Complicaciones macrovasculares de la diabetes. Evaluación del riesgo cardiovascular y objetivos terapéuticos. Estrategias de prevención y tratamiento. *Med.* 2016;12(17):947–57. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.09.002>
  19. Jin C, Li G, Rexrode KM, Gurol ME, Yuan X, Hui Y, et al. Prospective study of fasting blood glucose and intracerebral hemorrhagic risk. *Stroke.* 2018;49(1):27–33. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019189>
  20. Saliba W, Barnett-Griness O, Gronich N, Molad J, Naftali J, Rennert G, et al. Association of diabetes and glycated hemoglobin with the risk of intracerebral hemorrhage: A population-based cohort study. *Diabetes Care.* 2019;42(4):682–8. <https://doi.org/10.2337/dc18-2472>
  21. Macias MF, Tituana J, Toscano Z. Hiperglicemia como factor de mal pronóstico del evento cerebrovascular en pacientes no diabéticos. *Rev Med FCM-UCSG.* 2011;17(3):170–6.
  22. Del Brutto OH. Neuroprotección no Farmacológica en el Manejo de Pacientes con Ictus Agudo. *Rev Ecuatoriana Neurol.* 2003;12(3):1–12.
  23. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update. *Circulation.* 2021;143(8):E254–743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>



# Uso de la Escala de Inteligencia de Adultos de Wechsler-IV para la evaluación neuropsicológicas en Ecuador

## *The Wechsler Adult Intelligence Scale-IV for use in Neuropsychological Assessments in Ecuador*

Graham Pluck,<sup>1,2</sup> Amalín Mayorga-Albán,<sup>3</sup> José L. Hernandez-Rodriguez,<sup>2</sup> María Sol Garcés,<sup>2,4</sup> Patricia Bravo-Mancero<sup>5</sup>

### Resumen

Una parte fundamental de la evaluación del estado cognitivo es la determinación de la capacidad cognitiva general. Sin embargo, las pruebas cognitivas más comunes no están estandarizadas para su uso en Ecuador. Esto ha limitado el alcance y la precisión de las evaluaciones clínicas neuropsicológicas en el país. Se aplicó la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler-IV (WAIS-IV), de 7 subpruebas, a 155 adultos ecuatorianos de 4 ciudades del Ecuador, pertenecientes a distintos estatus socioeconómicos. La muestra se ajustó a la población urbana ecuatoriana en cuanto a género, educación y etnia. Se demostró que esta versión de la WAIS-IV es una evaluación fiable y válida para su uso en este contexto. Adicionalmente, los resultados proporcionan un método para ajustar las puntuaciones estándar derivadas de la población española, y utilizadas en el manual de la WAIS-IV, para que sean más apropiadas para su uso en Ecuador. Este método puede ser potencialmente utilizado para calcular las puntuaciones completas del coeficiente intelectual (CI). Por último, se describen métodos de comparación de las puntuaciones estándar ajustadas en Ecuador para que puedan ser utilizadas en evaluaciones clínicas neuropsicológicas de adultos ecuatorianos.

**Palabras clave:** Inteligencia, CI, evaluación cognitiva, evaluación neuropsicológica, neuropsicología

### Abstract

An important part of cognitive status evaluation is the determination of general cognitive ability. However, the most common tests are not standardized for use in Ecuador. This has limited the extent and accuracy of clinical neuropsychological assessments within the country. We used the 7-subtest Wechsler Adult Intelligence Scale-IV (WAIS-IV) with 155 mainly city-living Ecuadorian adults, recruited from a range of socioeconomic backgrounds around 4 different sites in Ecuador. The sample was matched to the Ecuadorian urban population for gender, education, and ethnicity. We show that this version of the WAIS-IV is a reliable and valid assessment for this context. In addition, we provide a method to adjust standard scores derived from the Spanish population, and used in the WAIS-IV manual, so that they are more appropriate for use in Ecuador. These can potentially be used to calculate full IQ scores. We also describe methods of comparing the Ecuador-adjusted standard scores so that they can be used in clinical neuropsychological evaluations of Ecuadorian adults.

**Keywords:** Intelligence, IQ, cognitive assessment, neuropsychological assessment, neuropsychology

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 3, 2021

### Introducción

El deterioro cognitivo no está asociado únicamente con trastornos neurológicos, sino también con una serie de trastornos psiquiátricos.<sup>1,2</sup> A pesar de que, en su mayoría, las evaluaciones neuropsicológicas han sido desarrolladas para identificar trastornos cognitivos específicos,

las medidas de la capacidad cognitiva general también son importantes. Estas medidas se obtienen a partir de pruebas comerciales de inteligencia. La prueba más utilizada en adultos es la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS).<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Chulalongkorn University, Faculty of Psychology, Bangkok, Thailand.

<sup>2</sup>Universidad San Francisco de Quito USFQ, Instituto de Neurociencias, Quito 170901, Ecuador.

<sup>3</sup>Universidad de Guayaquil, Facultad de Filosofía, Letras y Ciencias de la Educación, Guayaquil, Ecuador.

<sup>4</sup>Colegio de Ciencias Sociales y Humanidades, Universidad San Francisco de Quito USFQ, Quito 170901, Ecuador.

<sup>5</sup>Universidad Nacional de Chimborazo, Facultad de Ciencias de la Educación, Humanas y Tecnologías, Riobamba, Ecuador.

Correspondencia:

Dr Graham Pluck

Chulalongkorn University, Faculty of Psychology, 7th Floor, Borommaratchachonnani Srisattaphat Building, 254 Phayathai Road, Bangkok, Thailand 10330

E-mail: Graham.Ch@chula.ac.th

La evaluación del estado neuropsicológico a partir de pruebas de inteligencia es fundamental, ya que el Coeficiente Intelectual (CI) de un paciente proporciona un contexto importante para la interpretación de las puntuaciones en las evaluaciones neuropsicológicas focales. Adicionalmente, existen métodos técnicos para estimar las puntuaciones del CI premórbido disponibles en español, como el Test de Acentuación de Palabras.<sup>5</sup> Las puntuaciones obtenidas en estas pruebas están altamente correlacionadas con el CI, sin embargo, son resistentes a las enfermedades psiquiátricas y neurológicas.<sup>6,7</sup> En consecuencia, las puntuaciones estimadas de CI premórbido pueden compararse con las puntuaciones de CI actuales, para cuantificar la magnitud de cualquier cambio adquirido en la capacidad cognitiva general resultante de una enfermedad del sistema nervioso.

A pesar de la utilidad que tienen las pruebas de inteligencia y otras medidas neuropsicológicas para la evaluación neuropsicológica, estas son muy complejas y costosas de desarrollar. La información sobre la validez y la fiabilidad, así como la estimación de la media y la distribución de las puntuaciones de la población, solo suelen obtenerse en países más grandes y desarrollados. En consecuencia, las pruebas disponibles en Ecuador para la evaluación cognitiva, incluida la inteligencia, son limitadas.<sup>8</sup> Para remediar esta carencia, hemos establecido previamente que una versión de la WAIS,<sup>3,4</sup> la WAIS-IV de 7 subpruebas,<sup>9,10</sup> tiene validez de constructo<sup>11</sup> y de criterio<sup>12</sup> para su uso en Ecuador.

No obstante, la fiabilidad de la WAIS aún no ha sido confirmada en Ecuador, y no hay datos normativos disponibles. Estas cuestiones se abordarán en este estudio, en primer lugar, se demostrará que la WAIS-IV de 7 subpruebas es realmente fiable desde el punto de vista psicométrico para su uso en Ecuador. Y, en segundo lugar, se calculará un ajuste de la puntuación, para hacerla apropiada para su uso en Ecuador.

## **Materiales y métodos**

### *Participantes*

Se reclutó una muestra de 165 adultos ecuatorianos (mayores de 17 años) pertenecientes a cuatro ciudades distintas en las que se llevó a cabo la investigación. La muestra se reclutó deliberadamente para representar la diversidad de la población adulta ecuatoriana. Se excluyeron diez participantes, dos cuyas edades estaban sobre el límite superior de aplicación del manual de la WAIS-IV. Y otros ocho debido a diagnósticos de trastornos del neurodesarrollo (ej. TDAH, dislexia, autismo) o neurológicos de inicio en la edad adulta (ej. epilepsia y enfermedad de Parkinson). La edad media del resto de la muestra ( $n = 155$ ) fue de 34,16 años ( $SD = 16,31$ ) y 80 (52%) eran hombres. La media de años de educación formal de los participantes mayores de 23 años en esta muestra fue de 13,36 ( $SD =$

4,16). Esto es significativamente más alto que la media estimada en 2016 para los adultos mayores de 23 años que viven en las principales ciudades de Ecuador, de 11,88.<sup>13</sup>

Para el ajuste de las puntuaciones de la WAIS-IV se excluyeron a los participantes con 18 o más años de educación ( $n = 20$ ). Por lo tanto, la media comparable de años de educación formal en la muestra se redujo a 12,07 ( $SD = 3,32$ ), y no difirió significativamente de los años de educación estimados de la población,  $t(83) = 0,51$ ,  $p = .61$ ,  $D = .06$ . La submuestra con educación limitada, ( $n = 135$ ), fue reclutada alrededor de la ciudad de Quito ( $n = 63$ , 47%), Riobamba ( $n = 30$ , 22%), Guayaquil ( $n = 24$ , 18%) y Manta ( $n = 18$ , 13%). La muestra estuvo compuesta de 68 participantes masculinos (50% de la muestra) y la edad media fue de 33,44 años ( $SD = 16,80$ ). La diversidad étnica de la muestra se asemeja a la de la población ecuatoriana.<sup>14</sup> La mayor parte de la muestra, el 70%, se autoidentificó como mestizo (población = 72%), el 11% se identificó como indígena (población = 14%), el 9% se identificó como afroecuatoriano (población = 7%), el 7% se identificó como blanco (población = 6%) y el 3% se identificó como otras etnias.

### *Evaluación*

Los participantes fueron evaluados con la versión española de la WAIS-IV<sup>4</sup> (normalizada en España en 2011-12 sobre una muestra estratificada de 1.002 españoles de entre 16 y 90 años). La obtención de la puntuación completa del CI implica la administración de 10 subpruebas. Sin embargo, los clínicos han encontrado que esta versión consume demasiado tiempo, hasta 90 minutos por aplicación. Por lo tanto, se ha intentado reducir el número de subpruebas administradas, entre dos y siete.<sup>10,15</sup> En este estudio se aplicó una versión validada y ampliamente utilizada de siete subpruebas, cuya administración toma entre 30 y 45 minutos.<sup>9,10</sup> Las 7 subpruebas utilizadas fueron: Cubos, Semejanzas, Dígitos, Aritmética, Información, Clave de números y Figuras incompletas. La WAIS-IV compuesta por 7 subpruebas ha demostrado ser una medida fiable y válida de las puntuaciones del CI completo en muestras sanas,<sup>15</sup> así como en una serie de trastornos como la esquizofrenia,<sup>9</sup> la lesión cerebral traumática<sup>16</sup> y la enfermedad de Alzheimer.<sup>17</sup>

### *Procedimiento*

Los participantes fueron entrevistados por psicólogos, en consultorios privados. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito, de acuerdo con el protocolo aprobado por el Comité de Ética de la Investigación. En primer lugar, se recogió información demográfica. A continuación, se administraron varias pruebas cortas de capacidad lectora e inteligencia.<sup>5,7,18,19</sup> Estas pruebas se analizaron y validaron con las puntuaciones de la WAIS-IV de submuestras de la muestra completa. Finalmente, se

administró la WAIS-IV siguiendo las instrucciones estandarizadas. Todos los participantes fueron informados acerca de los resultados y recibieron una compensación de 20 dólares americanos por participar en el estudio.

## Resultados

### *Fiabilidad de la WAIS-IV de 7 subpruebas*

La tabla 1 muestra los datos resumidos de la muestra completa (n = 155), incluyendo los valores  $\alpha$  de Cronbach de consistencia interna. Todas las subpruebas de la WAIS-IV tenían al menos una consistencia interna "muy buena" con valores  $\alpha$  superiores a 0.8.<sup>20</sup>

### *Rendimiento de los adultos ecuatorianos en la WAIS-IV*

La Tabla 1 también muestra la media y la dispersión de las puntuaciones brutas de las 7 subpruebas de la WAIS-IV, así como las puntuaciones estándar equivalentes del manual de la WAIS-IV. En general, las puntuaciones estándar de las subpruebas de la WAIS-IV tenían distribuciones aproximadamente normales. Como las puntuaciones estándar de las subpruebas de la WAIS-IV se convierten para estar en la misma escala (es decir, una media de 10 y una desviación estándar de 3), serían equivalentes en cada subprueba si la muestra ecuatoriana tuviera el mismo rendimiento que la muestra normativa española. Es evidente que no es así, por ejemplo, la muestra ecuatoriana obtuvo una media de 9,74 en el subtest de Semejanzas, pero solo 5,61 en el subtest de Información. De hecho, un ANOVA de las puntuaciones estándar de los siete diferentes subtest de la WAIS-IV intrasujetos confirma que los adultos ecuatorianos no los realizan igual que los españoles,  $F(1,154) = 36,91, p < .001, \eta^2 = 0,62$ .

### *Asociaciones entre las puntuaciones de la WAIS-IV y edad*

La Tabla 1 también contiene los coeficientes de correlación para las relaciones entre la edad y las puntuaciones

brutas, así como para la edad y las puntuaciones estándar de la WAIS-IV. La influencia esperada de la edad en las puntuaciones brutas de las pruebas es evidente, con una correlación grande, negativa y significativa entre los procesos cognitivos fluidos, que contrastan con la ausencia de cualquier correlación relacionada con la edad para la única medida clara de la capacidad cristalizada (Información). Este es un efecto esperado, y es la razón por la que las subpruebas individuales deben ser ajustadas por edad antes de que puedan ser combinadas en una puntuación total. Las correcciones por edad proporcionadas en los manuales de la WAIS-IV parecen hacer esto bien, ya que cuando las puntuaciones estándar se analizan con la edad, no se obtienen correlaciones significativas. Esto indica que las conversiones de las puntuaciones estándar de la WAIS-IV eliminan efectivamente los efectos de la edad.

### *Ajuste de las puntuaciones de la WAIS-IV para su uso en población ecuatoriana*

Para la submuestra de 135 participantes con menos de 18 años de educación, se convirtieron los conjuntos de datos de puntuación estándar ya corregidos por edad para cada subprueba para que tuvieran una media de 10 y una desviación estándar de 3. Estos se denominan de aquí en adelante como SS(Ecu), para distinguirlos de las puntuaciones estándar derivadas directamente del manual de la WAIS-IV, denominadas en adelante SS(Esp). La Tabla 2 permite la transformación entre los valores SS(Esp) y SS(Ecu).

A continuación, se calculó la suma de las siete puntuaciones de SS(Ecu) para cada participante y se transformó la distribución de los datos para que tuvieran una media de 100 y una desviación estándar de 15. Por conveniencia, la suma de SS(Ecu) puede ser convertida a puntajes de CI para población ecuatoriana con la Tabla 2.

Posteriormente, se examinaron las puntuaciones completas del CI de la muestra total (n = 155). En esta muestra, la puntuación media del CI, de 103, era similar a la mediana y la moda, ambas de 104, lo que indicaba

**Tabla 1.** Propiedades psicométricas y correlaciones con la edad de las puntuaciones brutas y estándar de las siete subpruebas de la WAIS-IV.

| Prueba              | Puntuaciones brutas |                                      |                  | Puntuaciones estándar de la WAIS-IV (España) |                                      |                      |                         |
|---------------------|---------------------|--------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|-------------------------|
|                     | Media               | Correlación con la edad <sup>1</sup> | $\alpha$         | Media                                        | Correlación con la edad <sup>1</sup> | z Sesgo <sup>2</sup> | z Curtosis <sup>2</sup> |
| Cubos               | 35.97 (13.89)       | -.31***                              | .83              | 7.90 (3.75)                                  | -.02                                 | 0.58                 | 1.41                    |
| Semejanzas          | 20.01 (6.79)        | -.17*                                | .88              | 9.74 (4.97)                                  | -.03                                 | 0.55                 | 2.33                    |
| Dígitos             | 21.89 (5.61)        | -.32***                              | .85              | 7.49 (3.38)                                  | -.00                                 | 2.43                 | 1.41                    |
| Aritmética          | 11.71 (3.42)        | -.01                                 | .84              | 8.53 (3.50)                                  | .13                                  | 1.95                 | 0.88                    |
| Información         | 7.75 (5.49)         | -.10                                 | .93              | 5.61 (4.37)                                  | -.01                                 | 4.43                 | 0.87                    |
| Clave de números    | 58.12 (20.97)       | -.57***                              | n/a <sup>3</sup> | 8.06 (3.56)                                  | -.11                                 | 0.21                 | 0.57                    |
| Figuras incompletas | 9.71 (4.32)         | -.28***                              | .86              | 7.66 (3.50)                                  | .07                                  | 0.77                 | 0.64                    |

<sup>1</sup>Coefficiente Rho de Spearman no paramétrico debido a la distribución no normal de las puntuaciones de edad; <sup>2</sup>puntuaciones z superiores a 3,29 indican distribuciones de datos no normales.<sup>21</sup> <sup>3</sup>La consistencia interna no es aplicable ya que sólo hay un ensayo.

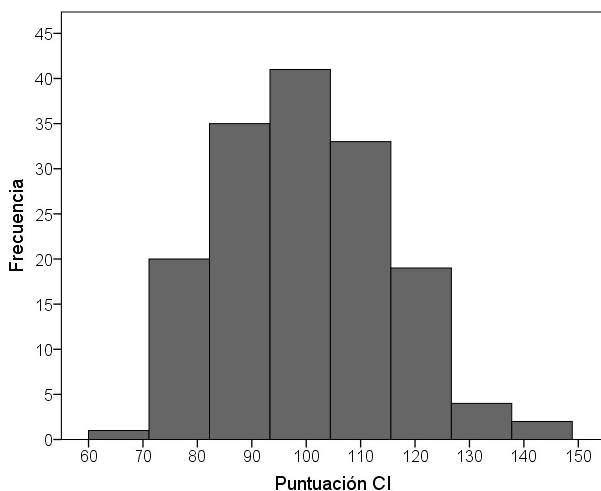
un sesgo mínimo. De hecho, la puntuación z para sesgo (1,35) y la curtosis (0,60) estaban dentro de los límites de una distribución normal,<sup>21</sup> y los métodos formales confirmaron que la distribución no difería significativamente de la normal, Shapiro-Wilk = 0,99, p = .10. La distribución de las puntuaciones de CI transformadas de la muestra completa en Ecuador se muestra en la Figura 1. Adicionalmente, se examinaron nuevamente la relación de la edad con esta puntuación transformada del CI completo. Esto confirmó que los ajustes manuales de edad de la WAIS-IV seguían siendo efectivos, ya que no había correlaciones significativas entre la edad y las puntuaciones de CI completas,  $r_s = -.01$ ,  $p = .92$ .

*Validez de la puntuación de CI ajustada a Ecuador*

Se evaluó la posible exactitud del nuevo método en un conjunto de datos previamente publicado de estudiantes universitarios de una universidad de Quito,<sup>12</sup> en el que se utilizaron las normas originales españolas para obtener un CI medio de grupo de 90. Esto parece ser excesivamente bajo para la demografía (el CI medio de la población se estima en 100). En comparación, un estudio de 349 estudiantes universitarios en el Reino Unido informó de una puntuación media de CI de 107.<sup>22</sup> Utilizando las tablas revisadas que han sido propuestas en este estudio para calcular el CI en Ecuador, la muestra de estudiantes universitarios de Quito habría obtenido un CI medio de 108, lo

**Tabla 2.** Conversión entre las puntuaciones estándar del manual de la WAIS-IV-SS(Esp) a los equivalentes ecuatorianos-SS(Ecu) para las 7 subpruebas.

| SS (España) | SS (Ecuador) |            |         |            |             |                  |                     |
|-------------|--------------|------------|---------|------------|-------------|------------------|---------------------|
|             | Cubos        | Semejanzas | Dígitos | Aritmética | Información | Clave de números | Figuras Incompletas |
| 1           | 5            | 5          | 4       | 3          | 7           | 4                | 4                   |
| 2           | 5            | 5          | 5       | 4          | 8           | 5                | 5                   |
| 3           | 6            | 6          | 6       | 5          | 9           | 6                | 6                   |
| 4           | 7            | 7          | 7       | 6          | 9           | 7                | 7                   |
| 5           | 8            | 7          | 8       | 7          | 10          | 8                | 8                   |
| 6           | 9            | 8          | 9       | 8          | 11          | 9                | 9                   |
| 7           | 9            | 9          | 9       | 9          | 12          | 9                | 10                  |
| 8           | 10           | 9          | 10      | 10         | 12          | 10               | 11                  |
| 9           | 11           | 10         | 11      | 11         | 13          | 11               | 12                  |
| 10          | 12           | 11         | 12      | 12         | 14          | 12               | 12                  |
| 11          | 13           | 11         | 13      | 13         | 15          | 13               | 13                  |
| 12          | 14           | 12         | 14      | 14         | 15          | 14               | 14                  |
| 13          | 14           | 13         | 15      | 15         | 16          | 15               | 15                  |
| 14          | 15           | 13         | 16      | 16         | 17          | 15               | 16                  |
| 15          | 16           | 14         | 17      | 17         | 18          | 16               | 17                  |
| 16          | 17           | 15         | 17      | 18         | 19          | 17               | 18                  |
| 17          | 18           | 15         | 18      | 19         | 19          | 18               | 19                  |
| 18          | 18           | 16         | 19      | 20         | 20          | 19               | 20                  |
| 19          | 19           | 17         | 20      | 20         | 21          | 20               | 21                  |



**Figura 1.** Distribución de las puntuaciones completas del CI del WAIS-IV ajustadas para Ecuador de los 155 participantes

que parece muy razonable. Esto sugiere que las tablas de conversión de la WAIS-IV descritas tienen validez como medida de inteligencia.

#### *Aplicación clínica de la WAIS-IV de 7 subpruebas en Ecuador*

Para calcular las puntuaciones estandarizadas para los adultos ecuatorianos, los clínicos deben administrar la WAIS-IV de 7 subprueba y calcular los 7 valores diferentes de SS(Esp) del manual de la WAIS-IV.<sup>4</sup> Posteriormente, los valores SS(Esp) pueden convertirse en valores SS(Ecu) utilizando la Tabla 2.

Los valores de SS(Ecu) pueden ser de interés clínico en sí mismos, ya que los patrones incoherentes pueden indicar deficiencias cognitivas. Los individuos sanos tendrán a obtener puntuaciones de SS(Ecu) similares en cada subprueba. Los perfiles irregulares, en los que algunas puntuaciones de las pruebas cognitivas son mucho más bajas que las demás, pueden sugerir un deterioro cognitivo.<sup>23</sup> El patrón de las diferencias de puntuación variará en función de las áreas cerebrales comprometidas. Las puntuaciones reducidas en las pruebas de Semejanzas, Dígitos y Aritmética se asocian significativamente con el daño del hemisferio izquierdo, y las puntuaciones relativamente bajas en la prueba de Cubos se asocian con el daño del lóbulo parietal derecho.<sup>24</sup> Los perfiles irregulares también se relacionan con trastornos del neurodesarrollo como la esquizofrenia,<sup>25</sup> en los que las puntuaciones en las pruebas cristalizadas de la WAIS-IV, como Información y Semejanzas, pueden ser mucho más altas que las puntuaciones en las pruebas fluidas, como Clave de números y Figuras incompletas.<sup>26</sup> Las diferencias relativas entre las puntuaciones del SS(Ecu) son más importantes que sus valores absolutos en la detección de las deficiencias cognitivas.

El conjunto de puntuaciones de SS(Ecu) puede sumarse y, a continuación, el total puede convertirse utilizando la Tabla 3 para crear la puntuación completa de CI de un individuo. Dicha puntuación sitúa al individuo dentro de la distribución de puntuaciones de CI de Ecuador (media= 100, desviación estándar= 15). La puntuación del individuo puede entonces interpretarse utilizando los descriptores cualitativos estándar utilizados en las pruebas Wechsler de este tipo:

130 o más: Muy superior  
120-129: Superior  
110-119: Sobre el promedio  
90-109: Promedio  
80-89: Bajo el promedio  
70-79: Límite inferior  
69 y menos: Muy bajo

#### **Discusión**

En este estudio se ha mostrado que la WAIS-IV de 7 subpruebas es una medida fiable y válida de la capacidad cognitiva en el contexto ecuatoriano. Probablemente, lo más importante es que también proporcionamos un ajuste de las puntuaciones derivadas del manual de la WAIS-IV,<sup>4</sup> para hacerlas más apropiadas para su uso en Ecuador.

Esto se realizó porque la versión en español de la WAIS-IV fue normada en España en 2011-2012. Esto significa que, en la práctica, establecer la normalidad del desempeño de un paciente ecuatoriano con los manuales de la WAIS-IV solo revelaría cómo se compara en relación con el adulto promedio español. Sin embargo, las normas de las escalas de inteligencia de Wechsler de otros países se han aplicado con frecuencia a muestras clínicas ecuatorianas.<sup>27,28</sup> En este contexto, cualquier mejora respecto a la práctica actual de utilizar normas extranjeras es bienvenida.

En el presente estudio ha sido descrito cómo los neuropsicólogos pueden examinar los patrones de fortalezas y debilidades (es decir, "perfiles irregulares") de las puntuaciones de las 7 SS(Ecu) para identificar trastornos cognitivos adquiridos o del neurodesarrollo. Sin embargo, estos perfiles irregulares en las subpruebas de la WAIS-IV solo deben utilizarse como guía para la investigación clínica posterior. Las subpruebas de la WAIS no están diseñadas para detectar trastornos cognitivos específicos, y las pruebas neuropsicológicas reales darán una mejor medida de las deficiencias focales. En teoría, dado que las sesiones de evaluación neuropsicológica son inevitablemente limitadas en cuanto al tiempo, el uso de la versión de 7 subpruebas de la WAIS-IV, en lugar de la evaluación completa, permitirá disponer de más tiempo para dichas pruebas focalizadas. Esta versión de 7 subpruebas se puede administrar en aproximadamente el 50% del tiempo de la WAIS-IV completa.<sup>10</sup>

Sin embargo, aunque esto es posible, las opiniones están divididas sobre si las formas cortas de la WAIS deben utilizarse con fines clínicos. Algunos han argumentado que son útiles, pero que no deberían utilizarse para hacer clasificaciones de inteligencia (y, en particular, no para diagnosticar el retraso mental).<sup>16</sup> Por el contrario, otros han argumentado que, dado que la versión corta de 7 subpruebas produce puntuaciones del CI completo tan cercanas a la WAIS completa, podría utilizarse en casi todas las aplicaciones clínicas y de investigación.<sup>29</sup> Al igual que con otras pruebas cognitivas utilizadas en la práctica clínica, en última instancia, el neuropsicólogo debe utilizar su juicio profesional para decidir si obtiene una puntuación de prueba estandarizada, como el CI, o no.<sup>10</sup>



**Tabla 3.** Conversión de la suma de las puntuaciones estándar (Ecu) en una puntuación de CI completa.

| Puntuación Sumada |    | Puntuación Sumada |     | Puntuación Sumada |     | Puntuación Sumada |     |
|-------------------|----|-------------------|-----|-------------------|-----|-------------------|-----|
| SS(Ecu)           | CI | SS(Ecu)           | CI  | SS(Ecu)           | CI  | SS(Ecu)           | CI  |
| 7                 | 43 | 40                | 73  | 73                | 103 | 106               | 133 |
| 8                 | 43 | 41                | 74  | 74                | 104 | 107               | 134 |
| 9                 | 44 | 42                | 74  | 75                | 105 | 108               | 135 |
| 10                | 45 | 43                | 75  | 76                | 105 | 109               | 136 |
| 11                | 46 | 44                | 76  | 77                | 106 | 110               | 136 |
| 12                | 47 | 45                | 77  | 78                | 107 | 111               | 137 |
| 13                | 48 | 46                | 78  | 79                | 108 | 112               | 138 |
| 14                | 49 | 47                | 79  | 80                | 109 | 113               | 139 |
| 15                | 50 | 48                | 80  | 81                | 110 | 114               | 140 |
| 16                | 51 | 49                | 81  | 82                | 111 | 115               | 141 |
| 17                | 52 | 50                | 82  | 83                | 112 | 116               | 142 |
| 18                | 53 | 51                | 83  | 84                | 113 | 117               | 143 |
| 19                | 53 | 52                | 84  | 85                | 114 | 118               | 144 |
| 20                | 54 | 53                | 84  | 86                | 115 | 119               | 145 |
| 21                | 55 | 54                | 85  | 87                | 116 | 120               | 146 |
| 22                | 56 | 55                | 86  | 88                | 116 | 121               | 147 |
| 23                | 57 | 56                | 87  | 89                | 117 | 122               | 147 |
| 24                | 58 | 57                | 88  | 90                | 118 | 123               | 148 |
| 25                | 59 | 58                | 89  | 91                | 119 | 124               | 149 |
| 26                | 60 | 59                | 90  | 92                | 120 | 125               | 150 |
| 27                | 61 | 60                | 91  | 93                | 121 | 126               | 151 |
| 28                | 62 | 61                | 92  | 94                | 122 | 127               | 152 |
| 29                | 63 | 62                | 93  | 95                | 123 | 128               | 153 |
| 30                | 64 | 63                | 94  | 96                | 124 | 129               | 154 |
| 31                | 64 | 64                | 95  | 97                | 125 | 130               | 155 |
| 32                | 65 | 65                | 95  | 98                | 126 | 131               | 156 |
| 33                | 66 | 66                | 96  | 99                | 126 | 132               | 157 |
| 34                | 67 | 67                | 97  | 100               | 127 | 133               | 157 |
| 35                | 68 | 68                | 98  | 101               | 128 | 134               | 158 |
| 36                | 69 | 69                | 99  | 102               | 129 | 135               | 159 |
| 37                | 70 | 70                | 100 | 103               | 130 | 136               | 160 |
| 38                | 71 | 71                | 101 | 104               | 131 | 137               | 161 |
| 39                | 72 | 72                | 102 | 105               | 132 | 138               | 162 |

Si se utilizan las puntuaciones de CI en la práctica clínica, debe tenerse siempre presente que las puntuaciones de CI normales y sanas varían mucho dentro de la población y que, por tanto, las puntuaciones bajas pueden ser "normales". En particular, la variación de la inteligencia está estrechamente relacionada con el tiempo de exposición y la calidad de la educación formal.<sup>30</sup> También son muy importantes otros factores socioeconómicos.<sup>31,32</sup> Por lo tanto, es aconsejable interpretar descripciones como 'Superior' o 'Limitofé' dentro del contexto de los antecedentes educativos y socioeconómicos del paciente. Como los datos utilizados aquí se recogieron en ciudades, los métodos descritos pueden tener una validez limitada cuando se aplican a individuos de zonas rurales. No obstante, se calcula que aproximadamente dos tercios de la población de Ecuador residen en ciudades. Lo ideal sería hacer estimaciones personalizadas de la magnitud del deterioro cognitivo. Las puntuaciones de CI actuales derivadas

de la WAIS-IV deberían compararse con una medida de CI premórbido estimado, que como mínimo debería comprender una opinión clínica de la puntuación de CI premórbido del paciente. En un artículo posterior se publicarán los métodos técnicos para obtener estimaciones premórbidas de la función cognitiva en Ecuador.

Hay que reconocer algunas limitaciones de la presente investigación. El análisis presentado no constituye datos normativos para la población ecuatoriana, sino que es una forma de ajustar las normas españolas existentes para aplicarlas con mayor precisión a los adultos ecuatorianos. Esto puede limitar la precisión de las estimaciones del CI. Adicionalmente, la muestra empleada fue pequeña y, aunque incluía individuos de cuatro ciudades diferentes, los ciudadanos de la capital estaban sobrerrepresentados. De hecho, la muestra estaba formada únicamente por adultos de las regiones de la costa y la sierra. El uso de las tablas para derivar las puntuaciones completas de CI puede ser menos

preciso cuando se utiliza con personas de las regiones de Galápagos o de la Amazonía. Por último, el uso de las tablas proporcionadas, y de la WAIS-IV en general, se limita a hispanohablantes, por lo que no se pueden calcular las puntuaciones totales del CI para las personas cuya lengua principal no sea el español. No obstante, siempre que se emplee la suficiente cautela, la presente investigación y sus tablas pueden utilizarse para examinar la función cognitiva actual con más confianza de la que es posible cuando se emplean tablas normativas de diferentes países, que ha sido la práctica común hasta ahora.

### Referencias

1. Silva-Barragán M, Ramos-Galarza C. Etiología del daño Cerebral: un aporte neuropsicológico en su construcción teórica (primera parte). *Rev Ecuat Neurol*. 2021;30(1):154-65. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol30100154>
2. Snyder HR, Miyake A, Hankin BL. Advancing understanding of executive function impairments and psychopathology: bridging the gap between clinical and cognitive approaches. *Front Psychol*. 2015; 6:328. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00328>
3. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale IV. San Antonio, TX: Pearson Assessment; 2008.
4. Wechsler D. Escala de Inteligencia de Wechsler Para Adultos-IV. Madrid, Spain: Pearson; 2012.
5. Pluck G, Almeida-Meza P, Gonzalez-Lorza A, Muñoz-Ycaza RA, Trueba AF. Estimación de la función cognitiva premórbida con el Test de Acentuación de Palabras. *Rev Ecuat Neurol*. 2017;26(3):226-34.
6. Pluck G, Lee KH, Rele R, Spence SA, Sarkar S, Lagundoye O, et al. Premorbid and current neuropsychological function in opiate abusers receiving treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2012;124(1-2):181-4. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.01.001>
7. Pluck G, Ruales-Chieruzzi CB. Estimation of premorbid intelligence and executive cognitive functions with lexical reading tasks. *Psychol Neurosci*. 2021; 14(3): 358-77. <https://doi.org/10.1037/pne0000264>
8. Peralta-Cuji IJ, Ochoa-Arévalo VF, Cobos-Cali ME. Revisión sistemática de literatura sobre evaluación neuropsicológica infantil en Ecuador. *Rev Ecuat Neurol*. 2021;30(1):125-34. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol30100125>
9. Bulzacka E, Meyers JE, Boyer L, Le Gloahec T, Fond G, Szoke A, et al. WAIS-IV seven-subtest short form: validity and clinical use in schizophrenia. *Arch Clin Neuropsychol*. 2016;31(8):915-25. <https://doi.org/10.1093/arclin/acw063>
10. Meyers JE, Zellinger MM, Kockler T, Wagner M, Miller RM. A validated seven-subtest short form for the WAIS-IV. *Appl Neuropsychol Adult*. 2013;20(4):249-56. <https://doi.org/10.1080/09084282.2012.710180>
11. Pluck G, Cerone A. A demonstration of the positive manifold of cognitive test inter-correlations, and how it relates to general intelligence, modularity, and lexical knowledge. *Proceedings of the 43rd Annual Conference of the Cognitive Science Society* 2021. 2021: 3082-86. <https://escholarship.org/uc/item/2b90z3jx>
12. Pluck G, Ruales-Chieruzzi CB, Paucar-Guerra EJ, Andrade-Guimaraes MV, Trueba AF. Separate contributions of general intelligence and right prefrontal neurocognitive functions to academic achievement at university level. *Trends Neurosci Educ*. 2016;5(4):178-85. <https://doi.org/10.1016/j.tine.2016.07.002>
13. Ministerio de Educación. Años promedio de escolaridad. Quito: Ministerio de Educación; 2017.
14. MacLeod MJ, Pozo Vélez H, Knapp GW. Ecuador. *Encyclopedia Britannica* 2021.
15. Ryan JJ, Ward LC. Validity, reliability, and standard errors of measurement for two seven-subtest short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III. *Psychol Assess*. 1999;11(2):207-11. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.11.2.207>
16. Guilmette TJ, Dabrowski J, Kennedy ML, Gnys J. A comparison of nine WAIS-R short forms in individuals with mild to severe traumatic brain injury. *Assessment*. 1999;6(1):33-41. <https://doi.org/10.1177/107319119900600104>
17. Schopp LH, Callahan CD, Johnstone B, Schwake CJ. Utility of a seven-subtest version of the WAIS-R among an Alzheimer's disease sample. *Arch Clin Neuropsychol*. 1998;13(7):637-43. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(97\)00096-6](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(97)00096-6)
18. Pluck G. Preliminary validation of a free-to-use, brief assessment of adult intelligence for research purposes: The Matrix Matching Test. *Psychol Rep*. 2019;122:709-30. <https://doi.org/10.1177/0033294118762589>
19. Pluck G. Lexical reading ability predicts academic achievement at university level. *Cogn Brain Behav* 2019;22(3):175-96. <https://doi.org/10.24193/cbb.2018.22.12>
20. DeVellis RF. Scale development: theory and applications. 2nd ed, Thousand Oaks, Sage Publications, 2003.
21. Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: assessing normal distribution (2) using skewness and kurtosis. *Restor Dent Endod*. 2013;38(1):52-4. <https://doi.org/10.5395/rde.2013.38.1.52>
22. Cockcroft K, Alloway T, Copello E, Milligan R. A cross-cultural comparison between South African and British students on the Wechsler Adult Intelligence Scales third edition (WAIS-III). *Front Psychol*. 2015;6:297. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00297>

23. Farah MJ. 3 Knowledge from text and pictures: a neuropsychological perspective. In: Mandl H, Levin JR, editors. *Knowledge Acquisition From Text and Pictures: Advances in Psychology Vol 58*. Amsterdam: North-Holland; 1989. pp. 59-71.
24. Warrington EK, James M, Maciejewski C. The WAIS as a lateralizing and localizing diagnostic instrument: a study of 656 patients with unilateral cerebral lesions. *Neuropsychologia*. 1986;24(2):223-39. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(86\)90055-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(86)90055-2)
25. Jepsen JR, Fagerlund B, Pagsberg AK, Christensen AM, Nordentoft M, Mortensen EL. Profile of cognitive deficits and associations with depressive symptoms and intelligence in chronic early-onset schizophrenia patients. *Scand J Psychol*. 2013;54(5):363-70. <https://doi.org/10.1111/sjop.12062>
26. Michel NM, Goldberg JO, Heinrichs RW, Miles AA, Ammari N, McDermid Vaz S. WAIS-IV profile of cognition in schizophrenia. *Assessment*. 2013;20(4):462-73. <https://doi.org/10.1177/1073191113478153>
27. Andrade-Castro K, Alvarado-Cando O, Ortega-Chasi P, Cobos-Cali M. An eye tracking system to perform the Wechsler Intelligence Children-Fifth Edition (WISC-V) Test: a case study. In: T. A, C. F, editors. *Advances in Usability and User Experience AHFE 2019 Advances in Intelligent Systems and Computing, Vol 972*. Cham: Springer; 2020.
28. Aguayo Ramírez D. Perfil cognitivo de los niños/as con bajo rendimiento, evaluados/as con el WISC-IV en el Centro de Psicología Aplicada de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador: diseño de un modelo de intervención. Quito, Ecuador: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2012.
29. Schretlen D, Benedict RH, Bobholz JH. Composite reliability and standard errors of measurement for a seven-subtest short form of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. *Psychol Assess*. 1994;6(3):188-90. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.6.3.188>
30. Ritchie SJ, Tucker-Drob EM. How much does education improve intelligence? a meta-analysis. *Psychol Sci*. 2018;29(8):1358-69. <https://doi.org/10.1177/0956797618774253>
31. Pluck G, Banda-Cruz DR, Andrade-Guimaraes MV, Trueba AF. Socioeconomic deprivation and the development of neuropsychological functions: A study with "street children" in Ecuador. *Child Neuropsychol*. 2018;24(4):510-23. <https://doi.org/10.1080/09297049.2017.1294150>
32. Pluck G, Córdova MA, Bock C, Chalen I, Trueba AF. Socioeconomic status, executive functions, and theory of mind ability in adolescents: Relationships with language ability and cortisol. *Br J Dev Psychol*. 2021;39(1):19-38. <https://doi.org/10.1111/bjdp.12354>

# Cognición, afectividad y resiliencia en el perdón de una transgresión en la pareja

## *Cognition, affectivity and resilience in the forgiveness of a transgression in the couple*

Mónica Bolaños-Pasquel,<sup>1</sup> María Judith López-Cárdenas,<sup>2</sup> Brenda Guerrero,<sup>1</sup> Jorge Cruz-Cárdenas,<sup>3</sup> Carlos Ramos-Galarza<sup>1,2</sup>

### Resumen

La transgresión de los acuerdos entre la pareja es una problemática actual que genera malestar a nivel personal, familiar y social. En este artículo, se reporta una investigación que analiza un modelo que propone la interacción entre las variables cognición positiva, afecto positivo y resiliencia como factores predictivos que aportan en la comprensión del proceso de perdón de una transgresión en la pareja. En la investigación participaron 203 adultos (103 mujeres 60%, 88 hombres 40%) entre 18 y 26 años de edad (Medad=20.4, SD=1.68). El modelo hipotetizado fue testeado mediante el proceso de ecuaciones estructurales, encontrándose adecuados niveles de bondad de ajuste  $\chi^2=113.87$ , GL=84,  $p=.02$ , SRMR=.05, RMSEA=.04 (.03 - .06), CFI=.97. Los resultados encontrados aportan en dos niveles esenciales en la línea de investigación de la interacción entre parejas, en primer lugar, a nivel teórico, se aporta con una teoría innovadora que permite comprender el proceso de perdón en la pareja y, en segundo lugar, a nivel clínico, para la intervención psicoterapéutica en variables como la cognición y afecto positivo que beneficiarían a que una pareja pueda superar un conflicto y llegar a un perdón.

**Palabras clave:** afecto positivo, cognición positiva, perdón, relación de pareja, resiliencia

### Abstract

The transgression of the agreements between the couple is a current problem that generates discomfort on a personal, family and social level. In this article, an investigation is reported that analyzes a model that proposes the interaction between the variables positive cognition, positive affect and resilience as predictive factors that contribute to the understanding of the process of forgiveness of a transgression in the couple. 203 adults (103 women 60%, 88 men 40%) between 18 and 26 years of age participated in the research (Mage = 20.4, SD = 1.68). The hypothesized model was tested through the process of structural equations, finding adequate levels of goodness of fit  $\chi^2 = 113.87$ , GL = 84,  $p = .02$ , SRMR = .05, RMSEA = .04 (.03 - .06), CFI = .97. The results found contribute to two essential levels in the line of investigation of the interaction between couples, firstly, at a theoretical level, it is provided with an innovative theory that allows us to understand the process of forgiveness in the couple and, secondly, to clinical level, for psychotherapeutic intervention in variables such as cognition and positive affect that would benefit a couple to overcome a conflict and reach a forgiveness.

**Keywords:** positive affect, positive cognition, forgiveness, couple relationship, resilience

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 3, 2021

### Introducción

Las relaciones de pareja, como cualquier otra interacción entre seres humanos, se ve afectada por diferentes factores, tal como la transgresión a los acuerdos implícitos y explícitos que rigen su día a día, siendo este el contexto en el cual se inserta la presente investigación.<sup>1,2</sup>

Diversos factores han generado que la interacción

entre parejas en los últimos años aumenten actos de transgresión, por ejemplo, los diversos dispositivos tecnológicos y redes sociales que incrementan la comunicación, añadido a los cambios en el comportamiento humano, en donde diversos estándares culturales ven como poco atractivo presentar una conducta basada en el compromiso hacia el respeto hacia los diversos acuerdos de la pareja,

<sup>1</sup>Centro de Investigación en Mecatrónica y Sistemas Interactivos, Universidad Tecnológica Indoamérica.

<sup>2</sup>Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

<sup>3</sup>Centro de Investigación ESTec, Universidad Tecnológica Indoamérica. Quito, Ecuador:

Correspondencia:

Carlos Ramos-Galarza

Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Av. 12 de octubre y Roca.

Teléfono: +593998412108

ORCID: 0000-0001-5614-1994

E-mail: caramos@puce.edu.ec

lo cual genera grandes dificultades en este tipo de interacciones.<sup>3</sup> A nivel social, las relaciones de pareja pueden servir como centros de fortalecimiento de los roles sociales previamente aprendidos. Por ejemplo, la estabilidad de la pareja, en el contexto Latinoamericano, es un factor que fortalece los roles sociales y permite el desarrollo de la familia, que a su vez es el núcleo en el cual se forman los nuevos sujetos sociales.<sup>4</sup>

Al momento de hablar sobre una posible transgresión en una pareja, debemos remontarnos a la estructura social que determina la conformación de la misma y esta viene a ser la monogamia. Hay conocimientos equívocos sobre la definición de la monogamia, por ejemplo, se suele considerar que la misma es sinónimo de fidelidad, moralidad y que es universal. La monogamia comprende a la monoginia y a la monoandria, la primera significa que el hombre tiene una sola pareja por vez y la segunda que la mujer tiene una sola pareja a la vez. Ahora bien, ¿cuál fue la necesidad del mundo occidental en validar a la monogamia como un estilo de vida? Esta pregunta fue resuelta hace siglos por los griegos, considerados como los originarios de la civilización occidental, los mismos proclamaron los beneficios de tener una pareja a la vez para asegurar la fidelidad de la esposa y la consiguiente paternidad de los futuros herederos de sus bienes. De esta manera, se generan los primeros vestigios de la predominancia del hombre sobre la mujer, ya que, en un inicio, la monogamia tiene entre sus objetivos más importantes exigir la fidelidad de la mujer, ya que si la misma cometía adulterio era castigada severamente y considerada nada virtuosa y disoluta, mientras que, en el hombre el adulterio era considerado un desliz que ameritaba comprensión.<sup>5</sup>

Las transgresiones ocurridas en épocas pasadas, en la mayoría de los países del mundo, no son castigadas de la misma manera, ahora las personas pueden obtener una separación emocional y económica acorde a sus necesidades. Pero el agravio, ofensa o transgresión dentro de la pareja, desde hace siglos, viene siendo la problemática principal de la sobrevivencia de la monogamia, por lo que en la actualidad las nuevas generaciones consideran a la monogamia como un atentado a la libertad y buscan en otras formas de amor para protegerse de los conflictos. La transgresión ha sido definida como la violación percibida por un miembro de la relación, de las normas impuestas para la misma. Según McCullough, tras un error por cualquiera de las partes, se puede generar en la persona dos tipos de respuesta que le permitan alejarse de su transgresor, la primera es la evitación, la persona herida elude o evade a su pareja para no dar lugar a una conversación o respuesta a la transgresión ocurrida. El segundo tipo de respuesta es la venganza, a través de la cual, la víctima busca herir a su pareja ya sea física, psicológica o verbalmente.<sup>6</sup>

Cuando la pareja se encuentra en búsqueda de una reacción vengativa, los afectos y el perdón jugarán un papel fundamental en la continuidad de la pareja, ya que esto puede hacer que la misma se sienta menos motivada para tomar represalias contra el compañero que ofendió la relación, menos motivado a evitar o alejarse de la pareja y más motivación para buscar la consiliación con el o la transgresora. Por ello el trabajo psicoterapéutico en la relación de pareja estaría enfocado a los motivadores de unión de la persona herida con su pareja. Por otro lado la gravedad de la transgresión, la reincidencia, la satisfacción y compromiso en la relación, también suelen ser motivos de la continuidad o no de la pareja.

La gravedad de la transgresión ocurrida dentro de la relación de pareja, podría convertirse en un factor decisivo en cuanto a la respuesta del individuo que forma parte del conflicto, en general, la evidencia empírica de los autores Waldron y Kelley,<sup>7</sup> demuestra que es más probable dejar la relación cuanto mayor sea la gravedad percibida de la transgresión. Por otro lado, en relación con el género, la evidencia muestra que las mujeres perciben las transgresiones como más graves que los hombres, pero es la mujer quien encuentra mayor posibilidad de perdón hacia su pareja.<sup>8</sup> De todos los tipos de transgresiones la infidelidad es considerada la más grave y la más difícil de perdonar ya que podría afectar la continuidad de la relación. Se ha visto que a pesar de la resiliencia, este fenómeno puede afectar a largo plazo el comportamiento de la pareja ya que viola las normas de exclusividad y fidelidad entre sus miembros. Cuando un individuo es reincidente en el mismo error o en otro agravio de las normas planteadas en la relación, dependerá de los factores que la persona herida encuentre como determinantes en su futuro de pareja, por ejemplo, si una persona se encuentra dentro de un círculo de violencia, el “perdón” se encontrará de manera más sencilla, por otro lado si la pareja tiene un buen autoconcepto y autoestima podrá estimar la necesidad de estar al lado de esa persona. Un factor determinante se ha visto en ocasiones en parejas que tienen hijos, el no separarse a pesar de la reincidencia por factores emocionales o económicos.

El modelo de Inversión propuesto por Rusbult,<sup>9</sup> menciona que el compromiso de una persona hacia la relación se puede volver un predictor central en la decisión de finalizar o mantener la unión a largo plazo, respondiendo a los conflictos de modos constructivos y olvidando las equivocaciones.<sup>10</sup> Por otro lado, uno de los predictores que acompaña la variante del compromiso a la relación es la satisfacción en la misma, de este modo, si la unión viene siendo ya insatisfactoria y ocurre una transgresión, se minimiza el valor a largo plazo y se pone en juego la inversión ya sea emocional o económica que se ha vertido en la relación. Así, un incremento en la satisfacción de la vida de pareja podría llevar a un mayor compromiso con la



misma, incrementando las posibilidades de reconciliación y disminuye las probabilidades de deserción.<sup>11</sup>

Las parejas enfrentan diferentes obstáculos durante los enfrentamientos, las variables mencionadas anteriormente pueden ser traducidas en la capacidad cognitiva y afectos positivos o negativos que tenga la parte herida para tomar decisiones en cuanto al accionar frente a la transgresión. Considerando la evidencia planteada hemos propuesto como investigadores la variable de la cognición y el afecto positivo como benefactores a que una pareja pueda superar un conflicto y llegar a un perdón.

Ahora bien, ¿Por qué la cognición y los afectos positivos vienen a ser tan importantes en la reconciliación o perdón después de una transgresión? La cognición nos permite como seres humanos el control del medio interno, la aprehensión del medio externo y la constitución de un Yo consciente, nos permite tratar la información que percibimos y ejecutar una acción, dentro de una relación afectiva. Al momento de una transgresión se pueden generar creencias o sesgos cognitivos que perjudiquen a la pareja, como por ejemplo: la inferencia arbitraria, se producen conclusiones demasiado rápidas sin evidencias claras al respecto; abstracción selectiva, la cual saca de contexto la información recibida resaltando los detalles negativos; sobregeneralización, una situación se vuelve un modelo permanente; magnificación o minimización, se atribuye mayor o menor importancia a un evento del que tiene realmente; etiquetación, se utilizan situaciones anteriores en donde se cometió un error para definir la incapacidad de la persona para resolver un nuevo error; pensamiento dicotómico, personalización, entre otros sesgos cognitivos.<sup>12</sup>

Por otro lado, el afecto es una emoción compleja que necesita una adecuada regulación. El afecto positivo, refleja el punto hasta el cual una persona se siente entusiasmada, activa, alerta, enérgica y participativa, por otro lado, el afecto negativo representa una dimensión general de displacer, tristeza, poca energía, miedo, ira, culpa, nerviosismo, entre otros. Se puede decir entonces que para ayudar a una persona se sienta mejor y dispuesta a perdonar al transgresor, se necesitaría que los afectos positivos sean recalcados, de esta manera, los sesgos cognitivos no tendrían un amplio espacio para desarrollarse. Este algoritmo terapéutico en donde la cognición y los afectos positivos toman lugar, serán utilizados en parejas que deseen continuar juntos, utilizando el motivador de ir a consulta terapéutica como un plus en las variables a favor de la relación. A continuación, se pondrá en evidencia la necesidad de un plan terapéutico que tenga en cuenta la cognición y los afectos positivos en pro de la continuidad de la relación.

Según Raftar y Shareh<sup>12</sup> debido a los problemas psicoemocionales que pasa una pareja herida por una transgresión, se recomienda utilizar terapia ligada al perdón para reducir los sufrimientos mentales y los problemas

de comunicación. Según Apostolou y Demosthenous<sup>13</sup> existen al menos cuatro razones por las que una persona perdona a su pareja; en ninguna de ellas se habla de la cognición o afecto positivo, generando un aporte científico con la propuesta presente. Wilkinson y Dunlop<sup>14</sup> realizaron un estudio en donde demostraron que la forma de narración de la transgresión es un factor importante para el perdón; si analizamos la perspectiva de los autores, la forma de percepción que viene a ser una habilidad cognitiva, juega un rol importante en la capacidad de continuidad de la pareja. Para Coutinho y colaboradores<sup>15</sup> fue importante explorar la presencia de un patrón de sincronía fisiológica en la actividad electrodérmica durante la interacción de pareja, esta actividad generaba afectos positivos en la misma; este hallazgo sumado con afectos positivos podría ser beneficioso para las parejas que han vivido transgresiones. Por otro lado, Schrage y colaboradores<sup>16</sup> evidenciaron que la comunicación verbal y no verbal es crucial para la estabilidad de la pareja; estas formas de comunicación vendrán a ser esenciales en un proceso de perdón, adaptando a los afectos positivos como pilares en el camino terapéutico. Por otro lado, Retana-Franco y Sánchez-Aragón<sup>17</sup> identificaron la relación entre los estilos de apego y las premisas histórico-socioculturales del rompimiento romántico, en donde juega en parte afectos negativos como el abandono, esta investigación resalta la necesidad de la presencia de afectos positivos ante la carga de la transgresión.

Gracias a las investigaciones mencionadas anteriormente, recalcamos como investigadores la necesidad del presente artículo. A continuación, se evidenciará el método y los instrumentos utilizados para justificar cómo la cognición positiva y afecto positivo benefician a las parejas que se encuentran en conflicto a llegar a un perdón.

## **Método**

### *Participantes*

Para la investigación se trabajó con una muestra de 203 adultos jóvenes de Quito, Ecuador. Su edad estuvo conformada entre 18 y 25 años (Media= 20.19, DE = 1.17) La distribución según el género de los participantes fue de 113 mujeres (60%) y 88 hombres (40%). Todos los participantes contaban con un nivel educativo superior. El nivel socioeconómico fue medio y medio alto.

### *Instrumentos*

Se utilizaron la escala de resiliencia de Wagnild y Youn adaptada a Latinoamérica.<sup>18</sup> Está conformada por 25 ítems que permiten valorar los componentes de la resiliencia: confianza en sí mismo, ecuanimidad, perseverancia, satisfacción personal y sentirse bien solo. Esta escala ha reportado adecuadas propiedades psicométricas en su aplicación en auto-reporte con niveles de consistencia interna entre  $\alpha$

= .79 y .81.<sup>19</sup> El otro instrumento utilizado fue la escala de perdón y resentimiento hacia la pareja que permite valorar los componentes de benevolencia para el perdón, afecto y cognición positivos. Los valores de confiabilidad reportados en investigación previa sobre esta escala se encuentran en un rango entre  $\alpha = .92$  y  $.94$ .<sup>18</sup>

#### Procedimiento

Se inició la investigación invitando a jóvenes universitarios a participar voluntariamente en el estudio. Posteriormente se entregó un formulario de consentimiento informado en donde se describía objetivos de la investigación y demás elementos éticos. Posterior a la firma del consentimiento de participación voluntaria, se entregaron los cuestionarios para ser completados por los participantes. Una vez obtenidos los instrumentos, se procedió a construir la base de datos, ejecutar los análisis estadísticos y escribir el presente reporte de la investigación. Este estudio tuvo la aprobación del Comité de Ética de la Universidad Tecnológica Indoamérica de Ecuador.

#### Plan de análisis de datos

Para esta investigación se utilizó el programa SPSS versión 25, en donde se realizaron los siguientes análisis estadísticos: descriptivos de tendencia central y dispersión, Alpha de Cronbach y correlación. En el paquete AMOS versión 23 se realizó el proceso de ecuaciones estructurales para analizar el modelo propuesto.

#### Resultados

En los descriptivos y consistencia interna de las variables, se encontró: perdón a la pareja  $M = 11.18$ ,  $SD = 2.37$ , afecto positivo  $M = 7.57$ ,  $SD = 3.39$ , cognición positiva  $M = 13.90$ ,  $DE = 3.89$  y resiliencia  $M = 21.15$   $SD = 3.59$ .

Antes de realizar el análisis del modelo testeado, se analizó la confiabilidad y validez de cada variable valorada en su respectiva escala. Las variables perdón a la pareja ( $\alpha = .80$ ), cognición positiva ( $\alpha = .73$ ) y afecto positivo ( $\alpha = .79$ ) presentaron un adecuado valor de consistencia interna ( $\alpha = .80$ ). Para analizar su validez se procedió a realizar un análisis factorial confirmatorio de su configuración, encontrándose que los tres factores presentan un ajuste adecuado  $\chi^2 = 58.66$ ,  $GL = 32$ ,  $p = .003$ ,  $SRMR = .04$ ,  $RMSEA = .06$  (.03 - .09),  $CFI = .96$  (ver figura 1).

En la variable de resiliencia se encontró un adecuado nivel de consistencia interna ( $\alpha = .80$ ) y su configuración factorial fue correcta  $\chi^2 = 4.88$ ,  $GL = 5$ ,  $p = .44$ ,  $SRMR = .02$ ,  $RMSEA = .01$  (.01 - .09),  $CFI = .96$  (ver figura 2).

Una vez que se contó con la adecuada validez y confiabilidad de las mediciones realizadas se procedió a testear el modelo hipotetizado en la investigación, en el cual se consideró como variable endógena el perdón a una transgresión, predicha por las variables exógenas

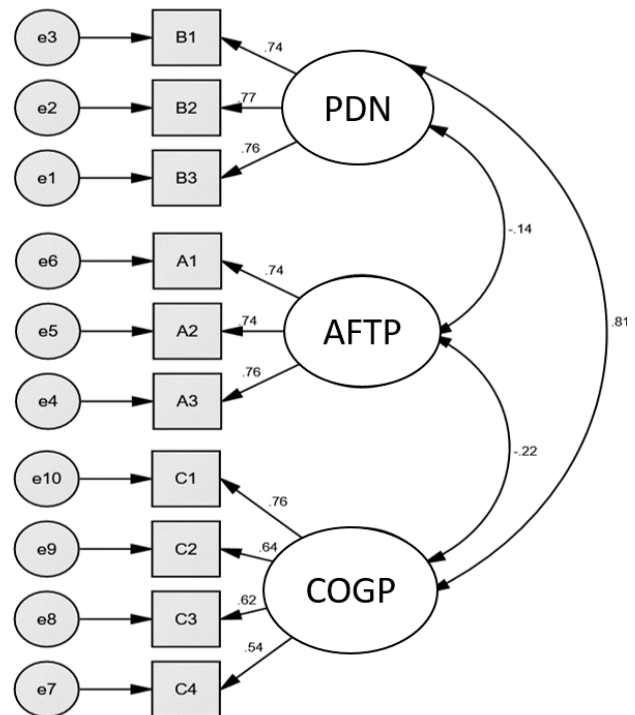


Figura 1. Confiabilidad y validez de las variables valorada en su respectiva escala.

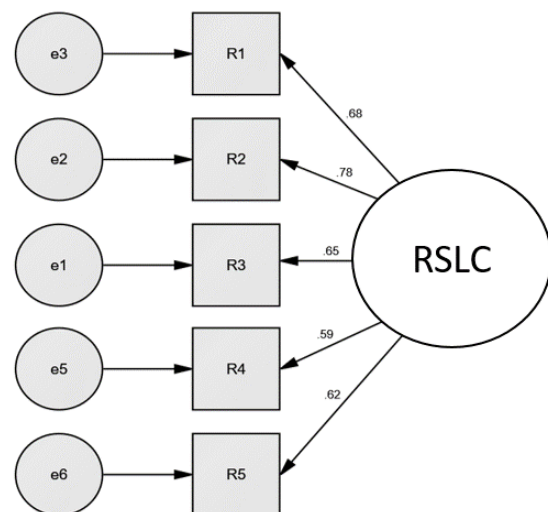


Figura 2. Consistencia interna de la variable de resiliencia.

afecto positivo y cognición positiva mediadas por la resiliencia. Este modelo (figura 3) presentó como indicadores de bondad de ajuste  $\chi^2 = 113.87$ ,  $GL = 84$ ,  $p = .02$ ,  $SRMR = .05$ ,  $RMSEA = .04$  (.03 - .06),  $CFI = .97$ .

Con la finalidad de analizar si el efecto directo de las variables exógenas cognición positiva, tendrían un

efecto únicamente mediado por la resiliencia, se analizó un modelo en cual se eliminaba dicho efecto (figura 4), el cual no presentó indicadores adecuados de bondad de ajuste  $\chi^2 = 214.37$ ,  $GL = 87$ ,  $p = <.001$ ,  $SRMR = .14$ ,  $RMSEA = .09$  (.07 - .10),  $CFI = .86$ , por lo que, se afirma la parsimonia y datos en favor del modelo hipotetizado.

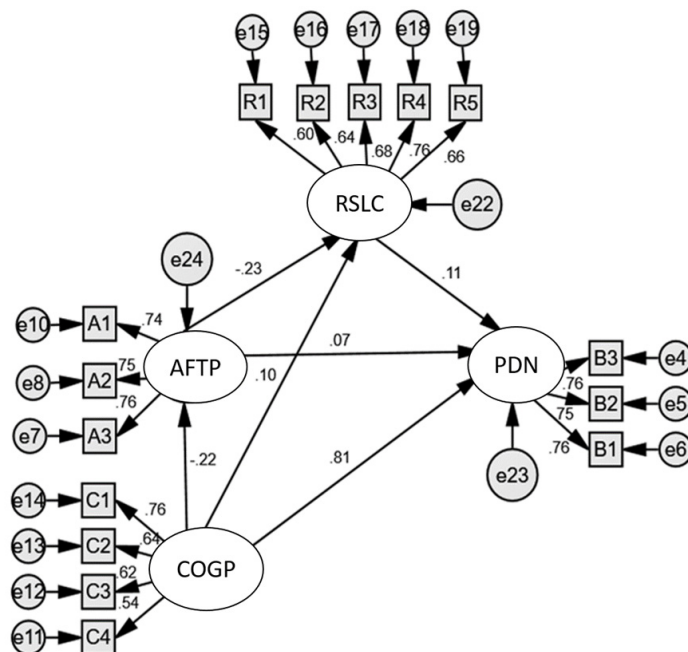


Figura 3. Validez y confiabilidad del modelo hipotetizado.

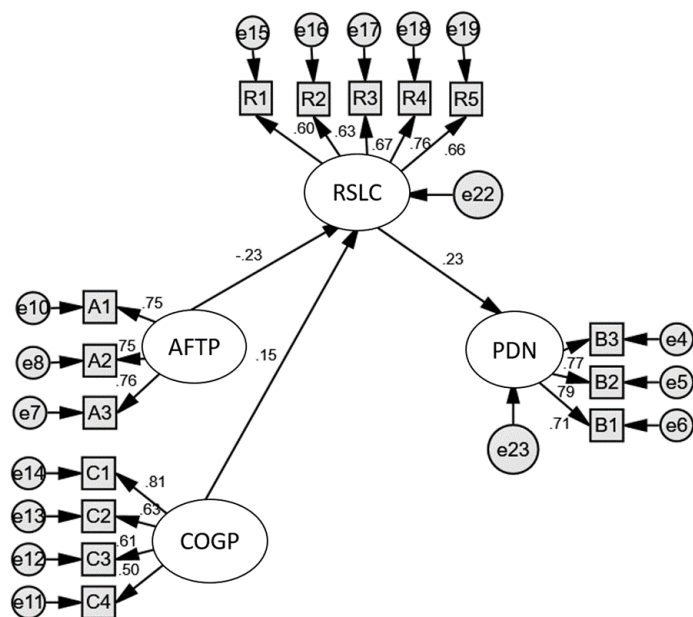


Figura 4. Análisis del modelo hipotetizado eliminando el efecto directo de las variables exógenas de cognición positiva.

## Discusión

El presente estudio propuso un modelo explicativo que tuvo como objetivo el brindar información agregada sobre los factores que rodean la reconciliación de la pareja en donde uno o ambos han cometido transgresiones. Para lograr este propósito se propuso un modelo teórico donde las variables de afecto positivo; cognición y resiliencia fueron considerados como factores causales del acto de perdonar. Los resultados obtenidos apoyan al modelo hipotetizado. El primer factor causal, la cognición positiva, puede concebirse como la actitud que adoptan los individuos ante las diferentes adversidades de la vida cotidiana; si esta variable está presente durante la confrontación y durabilidad del conflicto, la pareja podría tender a utilizar estrategias adaptativas para abordar la situación e intentar buscar soluciones en conjunto para evaluar positivamente la relación ayudando a su contexto. La cognición positiva influye en la capacidad de cada individuo para perdonar una transgresión haciendo que no caiga en sesgos cognitivos, entonces, viene a ser más probable que un individuo pueda observar un conflicto como un obstáculo que facilitaría la decisión de perdonar. Este factor tuvo un papel importante frente a las variables de afecto positivo y resiliencia ya que la cognición viene a jugar un papel de predictor del comportamiento de un individuo.

Por otro lado, el afecto positivo, como se ha mencionado anteriormente, puede entenderse como un rasgo personal estable que refleja las experiencias emocionales positivas de un individuo, el modelo hipotetizado, mostró que la variable afecto positivo tenía un efecto directo sobre el perdón y otro mediado por la variable resiliencia; de este modo si existiese un conflicto dentro de la pareja y el individuo ofendido tiene altos niveles de afecto positivo, esto puede influir en la decisión de perdonar la transgresión. Ahora bien, el factor resiliencia que ha jugado un papel fundamental en los afectos y la cognición, permitirá al individuo encontrar estrategias de adaptación cuando se enfrente a situaciones de alto estrés, tal como una transgresión amorosa. El modelo hipotetizado mostró que la variable resiliencia tuvo un efecto directo sobre el perdón, el cual fue influenciado por las otras dos variables, cognición y afecto positivo, teniendo como resultado que ambas variables afectan en el nivel de resiliencia el individuo, es decir, si la parte ofendida dentro de la pareja tiene altos niveles de cognición y afecto positivos, esto puede ayuda a aumentar los niveles de resiliencia y por consecuencia mejorar las posibilidades de elegir el camino hacia el perdón y reestructuración de la pareja.

El modelo explicativo presentado en este estudio tiene varias implicaciones a nivel clínico, teórico y social. En el contexto clínico, contar con un modelo explicativo, que incluya las variables causales del proceso de perdón en las parejas, brindando un postulado para trabajar de forma individual dentro del proceso terapéutico.

En cuanto a la variable de cognición positiva, podría ser beneficioso abordar el razonamiento ligado a la búsqueda de soluciones alternativas y argumentar frente a lo que prevalece cuando existe daño en la relación, que es la cognición negativa o sesgos cognitivos. En cuanto a la variable de afecto positivo, se podría abordar a nivel personal, evaluando el autoestima y autoconcepto frente a las interacciones diarias con la pareja. Finalmente, dentro del factor de resiliencia, se denota la importancia de tener en cuenta el estado de las dos variables anteriores dado que ambas influyen en la resiliencia de la pareja. Los aspectos abordados dentro del presente artículo pueden ser de utilidad a la hora de decidir qué tipo de técnica terapéutica utilizar al momento de abordar a una pareja en conflicto por transgresión.

A nivel teórico, el modelo presentado permite una mejor comprensión del proceso de perdón dentro de una relación romántica, ya que, al conocer las variables involucradas en dicho proceso, se puede profundizar y comprender la importancia de estas si se busca en el contexto terapéutico, por parte de la pareja, la guía hacia el perdón. A nivel social, con ayuda de la conceptualización teórica y la evidencia empírica de la población seleccionada, nos permite conocer cómo miembros de una misma localidad consideran por su cultura y crianza, aspectos similares de lo que significaría una transgresión. Esto abre paso hacia otras líneas de estudio, en donde se permita comparar localidades y sus respuestas frente al significado de la transgresión.

Finalmente, se debe tener en cuenta las limitaciones del presente estudio, las cuales fueron, la determinación de la población y localidad. No fue obligatorio que los voluntarios a responder dicho cuestionario tengan pareja amorosa al momento y se debe poner a consideración el sesgo presente al utilizar cuestionarios de autoinforme, sin embargo, para contrarrestar este sesgo, se valoraron los parámetros de consistencia interna de las escalas aplicadas.

## Referencias

1. A. Delgado. Género y conflicto en las relaciones de pareja heterosexuales: la desigualdad emocional. *Cuestiones de Género: De La Igualdad y La Diferencia*. 2013; 8: 165-181. <https://doi.org/10.18002/cg.v0i8.884>.
2. B. Narváez, C. Parra, M. Alonso y A. Madera. Actitudes hacia el amor en relaciones románticas de jóvenes universitarios. *Praxis & Saber*. 2017; 8(16): 155-178. <https://doi.org/10.19053/22160159.v8.n16.2017.4596>
3. T. Rodríguez-Salazar y Z. Rodríguez-Morales. El amor y las nuevas tecnologías: experiencias de comunicación y conflicto. *Comunicación y Sociedad*. 2016; 25: 15-41.

4. J. Sangrador. Consideraciones psicosociales sobre el amor romántico. *Psicothema*. 1993; 5(1): 181-196.
5. M. Veiga. Matrimonio monogámico en la cultura occidental. *Tesis Psicológica*. 2016; 11(2): 158-167.
6. M. McCullough. Forgiveness. Who does it and how do they do it?. *Current Directions in Psychological Science*. 2001; 10: 194-197. <https://doi.org/10.1111%2F1467-8721.00147>
7. V. Waldron y D. Kelley. Forgiveness communication as a response to relational transgression. *Journal of Social and Personal Relationships*. 2005; 62(4): 416-435.
8. K. Shumman y M. Ross. Why women apology more than men: Gender differences in thresholds for perceiving offensive behavior. *Psychological Science*. 2010 20: 1-7.
9. C. Rusbult. Commitment and Satisfaction in Romantic Associations: A test of the investment model. *Journal of Experimental Social Psychology*. 1980; 16: 172-186.
10. L. Barón y G. Zapata. Los sesgos cognitivos: de la psicología cognitiva a la perspectiva cognitiva de la organización y su relación con los procesos de toma de decisiones gerenciales. *Ciencia y Sociedad*. 2017; 45(1): 31-47. <https://doi.org/10.22206/cys.2018.v43i1.pp31-48>.
11. M. Raftar y H. Shareh. Mindfulness-based schema therapy and forgiveness therapy among women affected by infidelity: A randomized clinical trial. *Psychotherapy Research*. 2021; 1-13. <https://doi.org/10.1080/10503307.2021.1913294>
12. M. Apostolou y A. Demosthenous. Why People Forgive Their Intimate Partners Infidelity: a Taxonomy of Reasons. *Adaptive Human Behavior and Physiology*. 2020; 1-18. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40750-020-00153-1>
13. D. Wilkinson y W. Dunlop. Both sides of the story: Narratives of romantic infidelity. *Personal Relationships*. 2020; 1-27. <https://doi.org/10.1111/pere.12355>
14. J. Coutinho, P. Oliveira-Silva, E. Fernandes, O. F. Gonçalves, D. Correia, K. Perrone Mc-Govern y W. Tschacher. Psychophysiological Synchrony During Verbal Interaction in Romantic Relationships. *Family Process*. 2018; 1-18. <https://doi.org/10.1111/famp.12371>
15. K. Schrage, J. Maxwell, E. Impett, D. Keltner y G. MacDonald. Effects of Verbal and Nonverbal Communication of Affection on Avoidantly Attached Partners Emotions and Message Receptiveness. *Personality and Social Psychology Bulletin*. 2020; 1-14 <https://doi.org/10.1177/0146167220910311>
16. B. Retana-Franco y R. Sánchez-Aragón. El peso del apego y de la cultura en las estrategias de rompimiento amoroso percibidas por los abandonados. *Acta Colombiana de Psicología*. 2020; 23(1): 53-65. <https://www.doi.org/10.14718/ACP.2020.23.1.4>
17. A. Novella, Incremento de la resiliencia luego de la aplicación de un programa de psicoterapia breve en madres adolescentes, Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 2002.
18. R. Rosales-Sarabia, S. Rivera, L. Reidl y M. García. Perdón y Resentimiento hacia la Pareja: Desarrollo y Validación de Dos Escalas. *Revista Iberoamericana de Diagnóstico y Evaluación Psicológica*. 2018; 47(2): 141-156 <http://dx.doi.org/10.21865/RIDEP47.2.10>
19. E. Finkel, C. Rusbult, M. Kumashiro y P. Hannon. Dealing with betrayal in close relationships: Does commitment promote forgiveness?. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2002; 28: 956-974.



# Estudio piloto sobre el funcionamiento sexual en mujeres con Esclerosis Múltiple en México

## *Pilot Study on Sexual Functioning in Women with Multiple Sclerosis in Mexico*

Francisco Paz-Rodríguez,<sup>1</sup> María Alejandra Sánchez-Guzmán,<sup>2</sup> Teresa Corona Vázquez,<sup>2</sup> Jaqueline Nava Adán<sup>2</sup>

### Resumen

**Introducción:** La disfunción sexual en mujeres con Esclerosis Múltiple (EM) es frecuente. No se ha explorado ampliamente la manera en que es abordada por los médicos y cómo es la comunicación con las pacientes.

**Objetivo:** Describir la sexualidad de mujeres con EM, su satisfacción con la relación de pareja y la comunicación con los médicos.

**Material y Métodos:** Estudio transversal descriptivo, realizado en la Clínica de EM en el principal centro de concentración de México, con cuestionarios autoadministrados mediante una encuesta en línea, sobre: salud mental, relaciones de pareja, interacción médico-paciente en el tema de salud sexual y reproductiva, funcionamiento sexual femenino, intimidad y sexualidad.

**Resultados:** Participaron 37 mujeres: Edad promedio  $35.0 \pm 8.25$  años. Llevan  $4.3 \pm 3.8$  años con la enfermedad y el curso principal es EM remitente recurrente (79.2%). El 89.1% reporta relaciones sexuales y 43.8% usó anticonceptivos en su primera relación. Por interés propio, 40% hablaron con un médico sobre la sexualidad. Las mujeres que no tienen relación de pareja y no han hablado con un médico sobre sexualidad, obtienen puntuaciones bajas en los dominios de funcionamiento sexual.

**Discusión y Conclusiones:** La comunicación sobre la salud sexual es fundamental y para ello la relación médico-paciente es medular.

**Palabras clave:** Mujeres, esclerosis múltiple, satisfacción con la relación de pareja, comunicación médico-paciente, disfunción sexual, enfermedad degenerativa

### Abstract

**Introduction:** Sexual dysfunction in women with Multiple Sclerosis (MS) is frequent. The way it is approached by physicians and communication with patients has not been widely explored.

**Objective:** Describe the sexuality of women with MS, their satisfaction with their relationship and communication with doctors.

**Material and Methods:** Descriptive cross-sectional study, carried out in the MS Clinic in the main concentration center in Mexico, with self-administered questionnaires through an online survey, on mental health, couple relationships, doctor-patient interaction on the subject of health sexual and reproductive, female sexual functioning, intimacy and sexuality.

**Results:** 37 women participated, average age  $35.0 \pm 8.25$  years. They have been with the disease for  $4.3 \pm 3.8$  years and the main course is relapsing remitting MS (79.2%). 89.1% report sexual intercourse and 43.8% used contraceptives in their first relationship. Out of self-interest, 40% spoke to a doctor about sexuality. Women who are not in a relationship and have not spoken to a doctor about sexuality score low in the domains of sexual functioning.

**Discussion and Conclusions:** Communication about sexual health is fundamental and for this the doctor-patient relationship is central.

**Keywords:** Women, multiple sclerosis, satisfaction with the couple relationship, doctor-patient communication, sexual dysfunction, degenerative illness

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 3, 2021

<sup>1</sup>Laboratorio de Neuropsicología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de México. México.

<sup>2</sup>Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de México. México.

Correspondencia:

María Alejandra Sánchez Guzmán

Doctora en ciencias antropológicas. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Laboratorio de Violencia y Género. Insurgentes Sur No 3877, Col La Fama, México D. F. CP 14269.

Teléfono: (5255)-5606-3822. Ext. 5022.

E-mail: alesanguz@yahoo.com.mx, msanchez@innn.edu.mx

## Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es la enfermedad neurológica autoinmune más común entre los jóvenes, se presenta con síntomas físicos como fatiga, alteraciones de la sensibilidad, trastornos de la marcha, equilibrio, coordinación, disfunción de vejiga e intestino, problemas de visión, entre otros. Igualmente los pacientes pueden desarrollar discapacidades cognitivas y emocionales; la conjunción de estos síntomas con la naturaleza impredecible y progresiva de la enfermedad incide severamente la calidad de vida de las personas.<sup>1,2</sup> Afecta tres veces más a las mujeres, quienes además de discapacidades sufren entre 40 a 80% más disfunciones sexuales que los hombres.<sup>2,3</sup> Además, se presenta con mayor frecuencia a los 20 y 40 años de edad, momento crucial para la mayoría de las mujeres con EM, ya que probablemente, iniciarán su vida laboral, formación y mantenimiento de relaciones de pareja y ejercicio de la maternidad.<sup>4,5</sup>

El impacto de la disfunción sexual en EM es amplio y todavía no se tiene certeza de su efecto en todas las áreas de la vida de las personas que la padecen, sin embargo, ya que es un fenómeno multidimensional este tipo de disfunciones se han agrupado en 3 categorías: 1. Primaria: derivado de los efectos fisiológicos por los cambios neurológicos, incluye cambios en la sensación genital, disminución de la libido, anorgasmia, disminución de la lubricación vaginal, entre otros síntomas. 2. Secundaria: debido a la fatiga y limitaciones físicas. 3. Terciaria: se relaciona con los aspectos psicológicos, emocionales, sociales y culturales.<sup>6</sup>

Si bien, la disfunción sexual y problemas en las relaciones íntimas puede deberse a múltiples circunstancias, uno de los factores importantes es la comunicación con el médico sobre las preocupaciones sexuales,<sup>1,7</sup> sobre todo, si consideramos que al neurólogo se le ve como un proveedor clave de información.<sup>6</sup> Por lo tanto, la evaluación sexual debería ser una parte integral de la valoración neurológica, sin embargo, a menudo es ignorada por los profesionales de la salud, aunque es un tema de gran importancia para las pacientes y sus parejas.<sup>5,7</sup>

Respecto a la prevalencia de la EM en México, se calcula que es media: 11 a 20 de cada 100 000 habitantes, lo que representan más de 20,000 pacientes en todo el país.<sup>8,9</sup> No obstante, no hay trabajos que aborden la sexualidad de las mujeres con EM y la consejería que reciben de los médicos especialistas.

En atención a estos antecedentes el objetivo de este artículo es describir qué problemas de disfunción sexual padecen mujeres con EM que acuden al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, principal centro de atención de enfermedades neurológicas de México y el tipo de consejería que han recibido de los neurólogos al respecto.

## Material y métodos

Entre finales de 2019 y principios de 2020, se recabó información de 135 mujeres que acuden a la Clínica de EM en el INNN. Se contactaron para invitarlas a participar en una investigación sobre Salud Sexual y Reproductiva, sólo respondieron a la encuesta 37 (27.4%). A estas pacientes se les aplicó una batería de pruebas desarrollada para tal finalidad, se evaluaron las siguientes áreas: datos demográficos, calidad de vida (salud mental y satisfacción Sexual), relaciones de pareja, comunicación con el médico, salud sexual y reproductiva; y funcionamiento sexual femenino, con los siguientes instrumentos:

1. Características demográficas que incluía edad, escolaridad, años de evolución, estado de empleo y relación de pareja.
2. Inventario de Calidad de Vida de Esclerosis Múltiple (MSQLI) se aplicaron dos subescalas; Salud Mental (MH) que se califica con seis categorías de respuesta (Nunca-Siempre) y Satisfacción Sexual (SSS),<sup>10</sup> compuesta de cuatro ítems con seis categorías de respuestas (Satisfechas, Insatisfechas).
3. Escala de Evaluación de las Relaciones (RAS).<sup>11</sup> Se evalúan con seis categorías de respuesta (Nunca-Siempre).
4. Autoeficacia Percibida en la Interacción Médico-Paciente—Tema Sexualidad (PEPPI-S)<sup>1</sup>. Este instrumento en la versión de Stepleman et al (2016) se califica con una escala de respuesta de 1 a 10, en esta investigación para su mejor comprensión los cinco ítems se adecuaron a una opción dicotómica (SI/NO).
5. El cuestionario sobre salud sexual y reproductiva (obtenido de la revisión de la literatura sobre el tema en mujeres con EM y de la encuesta nacional de salud reproductiva en México).<sup>12</sup>
6. Cuestionario de Intimidad y Sexualidad en Esclerosis Múltiple-19 (MISISQ-19)<sup>13</sup> es considerado un indicador del funcionamiento sexual en mujeres con EM.<sup>14</sup> Evalúa tres dimensiones Elementos Primarios (Problemas Físicos Observables; Elementos Secundarios (Problemas Físicos Indirectos); Elementos Terciarios (Problemas Psicológicos), se responde con una escala tipo Likert de cuatro categorías (nunca, siempre).
7. Índice de Funcionamiento Sexual Femenino (FSFI),<sup>15</sup> es un instrumento utilizado ampliamente en la evaluación de la salud sexual de mujeres. El FSFI evalúa seis dimensiones: deseo, excitación, lubricación, orgasmo, dolor y satisfacción, en una escala tipo Likert de seis categorías de respuesta.

Para los instrumentos, las encuestadas contaban con la opción de no responder, ya sea por no tener pareja y/o no haber iniciado relaciones sexuales, para ello contaron opciones como no tengo pareja actual/nunca he tenido pareja, no tengo relaciones sexuales/coito. El MSQLI-MH además nos sirvió para conocer el estado mental de las respondientes y garantizar la recopilación de datos en el estudio.

El protocolo fue evaluado y aceptado por el comité de investigación y de ética del INNN. A cada participante se le explicó con detalle la investigación y se les solicitó su consentimiento verbal y escrito (informado consentimiento) para participar, según lo establecido por la Declaración de Helsinki.

### Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico para las Ciencias Sociales de Windows (SPSS, v.21). Se incluyeron estadísticos descriptivos como media, frecuencias, porcentajes y desviaciones estándar para describir la información relevante. Un análisis de Kolmogorov-Smirnoff se realizó para conocer la normalidad de los datos obtenidos. Se decidió realizar un análisis bivariado usando la Prueba de Fisher, U de Mann-Witney y Kruskal Wallis, para conocer diferencias por comunicación médico-paciente y relación de pareja.

### Resultados

Respecto a las características sociodemográficas las mujeres se encontraban en un promedio de edad de 35 años (Desviación estándar: 8.25, rango: 23-53), 75% son católicas, 61% no tiene hijos y la mayoría que si los tenía refirió 1 hijo (16.7%). Es una muestra con alto nivel educativo, 40.5 % cuentan con educación superior; 64.9% son solteras, 45.9% trabajan fuera de casa y 67.6% reciben un ingreso, aunque la mayoría por un monto menor a € 119 mensuales. Las entrevistadas tienen en promedio 4.3± 3.8 años con la enfermedad (con rango de 4 a 186 meses), un EDSS 3.26± 2.63 (con rango de 0 a 8.5) y el curso principal es Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (79.2%). Ver Tabla 1.

Han tenido relaciones sexuales 89.1% y el 43.8% usó anticonceptivos en su primera relación. Mantienen relaciones sexuales actualmente 31 pacientes y 61.3% de ellas usa algún tipo de anticonceptivo, siendo el condón, el método más utilizado. El 50% desea tener hijos.

En lo referente a la salud mental, se valoró con el MHI (Inventario de Salud Mental para EM) que brinda una puntuación global con rango de 0-100, donde un mayor puntaje indica mejor salud mental. Las pacientes reportan una puntuación promedio de 64.43 en salud mental (IC95%; 59.16-69.71).

**Tabla 1.** Características Demográficas de las Participantes.

|                                                    |                       | EM<br>n= | %     |
|----------------------------------------------------|-----------------------|----------|-------|
| <b>Edad</b>                                        | (M; Rango)            | 35.0     | 23-53 |
| <b>Religión</b>                                    | Católica              | 27       | 75.0  |
|                                                    | No practicante        | 8        | 22.2  |
|                                                    | Cristiana             | 1        | 2.8   |
| <b>Hijos</b>                                       | 0                     | 22       | 61.1  |
|                                                    | 1                     | 6        | 16.7  |
|                                                    | 2                     | 2        | 5.3   |
|                                                    | 3                     | 5        | 13.9  |
|                                                    | 4 o más               | 1        | 2.8   |
| <b>Escolaridad</b>                                 | Secundaria            | 5        | 13.5  |
|                                                    | Preparatoria          | 11       | 29.7  |
|                                                    | Universidad           | 15       | 40.5  |
|                                                    | Posgrado              | 6        | 16.2  |
| <b>Edo Civil</b>                                   | Soltera               | 24       | 64.9  |
|                                                    | Casada                | 10       | 27.0  |
|                                                    | Unión Libre           | 2        | 5.4   |
|                                                    | Separada              | 1        | 2.7   |
| <b>Ocupación</b>                                   | Ama de Casa           | 12       | 34.3  |
|                                                    | Profesionista         | 10       | 28.6  |
|                                                    | Empleada              | 6        | 17.1  |
|                                                    | Estudiante            | 4        | 11.4  |
|                                                    | Comerciante           | 2        | 5.7   |
|                                                    | Empleada Domestica    | 1        | 2.9   |
| <b>Dependientes económico</b><br>Quien             | Si                    | 14       | 37.8  |
|                                                    | Hijos                 | 9        | 64.3  |
|                                                    | Padres                | 3        | 21.4  |
|                                                    | Esposo                | 2        | 14.3  |
| <b>Donde Vive</b>                                  | CDMX1                 | 16       | 43.2  |
|                                                    | Otro estado de México | 21       | 56.8  |
| <b>Percibe algún ingreso</b><br>Cantidad           | Si                    | 25       | 67.6  |
|                                                    | menos de € 119        | 17       | 63.0  |
|                                                    | € 120 a € 199         | 3        | 11.1  |
|                                                    | mas de € 200          | 5        | 27.9  |
| <b>Trabajo fuera casa</b><br>Horas fuera del hogar | Si                    | 17       | 45.9  |
|                                                    | 2-4                   | 3        | 17.6  |
|                                                    | 4-6                   | 4        | 23.5  |
|                                                    | 6-8                   | 7        | 41.2  |
|                                                    | más de 8              | 3        | 17.6  |

Datos sociodemográficos de las participantes.  
1CDMX se refiere a Ciudad de México.

Respecto a la valoración del funcionamiento sexual femenino se utilizaron dos escalas, MISISQ-19 y FSFI-19 donde una puntuación baja está relacionada a insatisfacción y alta a satisfacción en el dominio evaluado, se realizó una comparación por el tipo de relación de pareja que se tiene actualmente. Ver Tabla 2.

En tema de la consejería recibida por los médicos sobre sexualidad se encontró que 73 % había recibido algún tipo de información previa a padecer la EM, al recibir el diagnóstico de EM sólo al 18.9% les hablaron de sexualidad. A partir de que padecen la EM, por interés

**Tabla 2.** Comparación por tipo de relación de pareja que se tiene en Mujeres con EM.

|                     | Relación de Pareja |       |            |       |                                 |       | Rango<br>R | x <sup>2</sup> | P            |
|---------------------|--------------------|-------|------------|-------|---------------------------------|-------|------------|----------------|--------------|
|                     | SI<br>n=12         |       | NO<br>n=13 |       | No estable <sup>1</sup><br>n=12 |       |            |                |              |
|                     | M                  | DS    | M          | DS    | M                               | DS    |            |                |              |
| <b>MSQLI-MH</b>     | 66.11              | 14.67 | 61.95      | 16.68 | 65.44                           | 17.01 | (0-100)    | 0.242          | 0.788        |
| <b>MSQLI-SSS</b>    | 12.42              | 6.86  | 21.85      | 4.34  | 6.25                            | 3.67  | (4-24)     | 49.784         | <b>0.001</b> |
| <b>RAS</b>          | 20.58              | 3.32  | 37.39      | 7.89  | 20.00                           | 3.72  | (15-42)    | 29.548         | <b>0.001</b> |
| <b>PEPPI-S</b>      | 2.67               | 0.78  | 2.15       | 0.80  | 2.08                            | 0.67  | (1-4)      | 2.164          | 0.095        |
| <b>MISISQ-19</b>    |                    |       |            |       |                                 |       |            |                |              |
| <b>Primarios</b>    | 9.58               | 4.3   | 8.85       | 4.9   | 9.67                            | 5.93  | (5-24)     | 0.100          | 0.695        |
| <b>Secundarios</b>  | 15.42              | 5.23  | 13.92      | 6.32  | 20.25                           | 10.81 | (9-24)     | 2.216          | 0.263        |
| <b>Terciarios</b>   | 7.00               | 3.05  | 6.15       | 1.34  | 9.50                            | 5.84  | (5-25)     | 2.541          | 0.225        |
| <b>FSFI-19</b>      |                    |       |            |       |                                 |       |            |                |              |
| <b>Deseo</b>        | 4.50               | 1.51  | 2.69       | 2.84  | 5.33                            | 2.43  | (0-9)      | 4.184          | <b>0.043</b> |
| <b>Excitación</b>   | 11.00              | 3.13  | 6.10       | 6.24  | 13.09                           | 3.39  | (0-18)     | 8.673          | <b>0.008</b> |
| <b>Lubricación</b>  | 11.50              | 2.84  | 6.33       | 6.69  | 14.27                           | 2.69  | (0-19)     | 10.892         | <b>0.004</b> |
| <b>Orgasmo</b>      | 10.42              | 2.84  | 6.89       | 3.48  | 11.91                           | 3.33  | (0-15)     | 7.531          | <b>0.005</b> |
| <b>Dolor</b>        | 5.42               | 3.78  | 3.56       | 3.40  | 3.30                            | 2.71  | (0-11)     | 2.920          | 0.052        |
| <b>Satisfacción</b> | 10.33              | 2.77  | 8.33       | 3.20  | 12.36                           | 3.64  | (0-15)     | 5.982          | <b>0.013</b> |

La tabla refleja indicadores respecto a la sexualidad y el tipo de relación de pareja de las mujeres participantes.  
<sup>1</sup>No estable. Se ven ocasionalmente.

propio, 40% hablaron con un médico sobre la sexualidad, principalmente con un ginecólogo 66% y solo 26.7% con un neurólogo. Esto a pesar de que el 83.8% de las pacientes les gustaría que el neurólogo les informará sobre salud reproductiva y sexualidad. Respecto a la relación médico paciente 70.3 % dice sentir confianza con su neurólogo, sin embargo, solo el 13 % de los neurólogos les han explicado cómo la EM puede afectar su vida sexual y reproductiva. Además, sólo una persona (2.9%) de las entrevistadas fue referida a un servicio de salud sexual y reproductiva. En la tabla 3, se observan las diferencias entre las mujeres que han hablado con un médico sobre sexualidad y las pruebas aplicadas.

### Discusión y conclusiones

Las personas que padecen EM enfrentan muchas pérdidas y problemas debidos a las secuelas de la enfermedad que merman su calidad de vida,<sup>16</sup> entre ellas los problemas asociados a la sexualidad. Existen varios protocolos médicos y psicológicos disponibles para enfrentar y resolver esta situación, debiendo fomentarse la atención temprana para garantizar el ejercicio de una sexualidad saludable.<sup>17</sup>

Con respecto a los resultados, presentados, el curso de la enfermedad de las participantes (remitente recurrente) coincide con el que 85% de las personas con EM experimentan al inicio de la enfermedad,<sup>18</sup> algunos estudios

**Tabla 3.** Comparación por hablar con el médico sobre sexualidad en consulta.

|                     | Habló con el médico sobre sexualidad |       |            |       |        |      |
|---------------------|--------------------------------------|-------|------------|-------|--------|------|
|                     | SI<br>n=15                           |       | NO<br>n=22 |       | Z      | P    |
|                     | M                                    | DS    | M          | DS    |        |      |
| <b>MSQLI-MH</b>     | 63.20                                | 13.28 | 65.27      | 17.40 | -0.387 | .703 |
| <b>MSQLI-SSS</b>    | 11.53                                | 7.88  | 15.23      | 8.30  | -1.324 | .202 |
| <b>RAS</b>          | 25.07                                | 8.43  | 27.14      | 10.41 | -0.343 | .748 |
| <b>PEPPI-S</b>      | 2.40                                 | 0.91  | 2.23       | 0.69  | -0.453 | .680 |
| <b>MISISQ-19</b>    |                                      |       |            |       |        |      |
| <b>Primarios</b>    | 9.07                                 | 3.86  | 9.55       | 5.66  | -0.160 | .891 |
| <b>Secundarios</b>  | 18.33                                | 8.15  | 15.18      | 7.91  | -1.624 | .112 |
| <b>Terciarios</b>   | 8.27                                 | 5.23  | 7.00       | 2.90  | -0.836 | .435 |
| <b>FSFI-19</b>      |                                      |       |            |       |        |      |
| <b>Deseo</b>        | 5.40                                 | 2.13  | 3.27       | 2.47  | -2.539 | .011 |
| <b>Excitación</b>   | 11.93                                | 5.02  | 7.32       | 5.64  | -2.486 | .013 |
| <b>Lubricación</b>  | 12.73                                | 5.26  | 7.46       | 5.67  | -2.888 | .003 |
| <b>Orgasmo</b>      | 10.87                                | 3.72  | 7.38       | 4.88  | -2.305 | .021 |
| <b>Dolor</b>        | 3.20                                 | 2.54  | 3.82       | 3.96  | -0.203 | .843 |
| <b>Satisfacción</b> | 11.40                                | 3.58  | 7.46       | 5.05  | -2.484 | .013 |

Comunicación médico-paciente respecto a la sexualidad.

sugieren que en este curso de EM hay mayores síntomas de disfunción sexual.<sup>19</sup> La edad y el nivel educativo coinciden con el de investigaciones sobre el tema en distintos países del mundo que han evaluado la función sexual.<sup>20</sup>

Si comparamos los hallazgos con el comportamiento de la población en general, se encontró que de acuerdo con la Encuesta de Dinámica Demográfica de 2014 el inicio de las relaciones sexuales y uso de condón como método anticonceptivo de la mayoría es semejante. Sin embargo, hay variaciones en el deseo de tener hijos, pues es menor en nuestras participantes ya que en la población general va de un 61.1% a 73.1%. Respecto a las mujeres actualmente activas que usan métodos anticonceptivos en nuestros datos también es más bajo por más de 10 puntos porcentuales (76.5% población general).<sup>12</sup>

La participantes tiene bajos niveles en su salud mental, esto es importante porque algunos estudios han reportado que la depresión puede ser un factor de pronóstico para el deterioro del funcionamiento sexual.<sup>21</sup>

La comunicación sobre la salud sexual es fundamental no sólo porque puede ayudar a las mujeres con problemas sexuales a un tratamiento adecuado, sino también porque subraya la importancia de la confianza en la relación médico-paciente. Los profesionales de la salud necesitan rechazar los mitos y estereotipos que rodean a las mujeres discapacitadas e intentar comprender el posible impacto de las enfermedades a largo plazo en la sexualidad de las mujeres.<sup>22</sup>

En relación con la comunicación con los médicos nuestros resultados coinciden con trabajos previos, por ejemplo, en un estudio realizado en Estados Unidos al respecto, se encontró que los pacientes con EM informan tener problemas sexuales y creen que pueden hablar con sus médicos sobre ellos. Sin embargo, cuando se le preguntó con qué frecuencia, la mayoría de los pacientes no hablan con sus médicos sobre estas preocupaciones, de igual forma sucede con nuestras entrevistadas.<sup>22</sup> Otra concordancia con investigaciones previas es referente a la falta de actitud propositiva de los médicos para hablar del tema. Y es que diversos estudios han señalado que la comunicación en el tema de la sexualidad puede ser muy compleja. Por un lado, la capacidad de los pacientes de detectar y transmitir sus problemas implica tener confianza para expresar situaciones que culturalmente pueden ser un tabú.<sup>23,24</sup> Por otro lado, la capacidad del médico para abordar la problemática, según algunos estudios algunos servidores de salud pueden considerar intrusivo abordar la sexualidad, tienen prejuicios para hacerlo o simplemente no tienen la capacitación o interés.<sup>25</sup>

Por lo tanto, un elemento clave en esta atención son los médicos neurólogos. Nuestros resultados reflejan que falta una comunicación médico-paciente más asertiva. Son ellos los especialistas con el conocimiento de los mecanismos y funcionamientos que alteran la EM, por lo

tanto, son quienes deben buscar una interacción informada y activa. Es muy importante que los médicos que atienden a pacientes con EM inicien una discusión sobre las disfunciones sexuales para permitir un diagnóstico y tratamiento más tempranos.

Los datos presentados son semejantes a los encontrados en la literatura, no obstante, tienen algunas limitaciones: haber realizado el trabajo en un solo centro de atención y por ello no poder generalizar los resultados. El sesgo de selección, ya que aun cuando se buscó que todas las pacientes pudieran participar la respuesta fue baja, probablemente esto se deba a: 1. La mayoría no tenían pareja, 2. La sexualidad sigue siendo un tema tabú y 3. La forma de reclutar vía internet puede limitar la participación pues no todas cuentan con ese recurso. Además, al tratarse de un estudio piloto y debido al tamaño de muestra, no fue posible evaluar asociaciones entre las características de los participantes/enfermedad y temas identificados. Otra situación es la forma en se categoriza la sexualidad con los instrumentos usados; en algunos estudios se reporta limitaciones debido a la complejidad de interacciones biopsicosociales,<sup>26</sup> y en otros alientan a usar medidas de función sexual,<sup>27</sup> lo que podría explicar algunos de los resultados obtenidos. Aún así, es un estudio innovador en el contexto mexicano. Igualmente es importante porque no solo aborda la sexualidad de las mujeres con EM, sino la comunicación con los médicos, tema primordial para comprender y mejorar la calidad de vida de las pacientes con EM.

## Referencias

1. Stepleman LM, Lopez EJ, Stutts LA, Hudson WH, Rutter Goodworth M, Rahn R. Physician-Patient Communication About Sexual Functioning in Patients with Multiple Sclerosis. *Sex Disabil.* 2016;34:239-254. <https://doi.org/10.1007/s11195-016-9444-x>
2. Sharifi M, Neshat Doost HT, Shayegannejad V. 'I want to be with you, but I have MS': Challenges of interpersonal relationships from the MS patients' point of view. *Health Soc Care Community.* 2020;28(3):1030-1037. <https://doi.org/10.1111/hsc.12936>
3. Nazari F, Shaygannejad V, Mohammadi Sichani M, Mansourian M, Hajhashemi V. Sexual dysfunction in women with multiple sclerosis: prevalence and impact on quality of life. *BMC Urol.* 2020;20(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-0581-2>
4. Beshears BK. The experience of young adults living with relapsing-remitting multiple sclerosis [Tesis doctoral] Columbia, Estados Unidos:University of Missouri Columbia; 2010. Recuperado a partir de: <https://mospace.umsystem.edu/xmlui/bitstream/handle/10355/10926/research.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
5. Carnero E, Pettinicchi JP, Caride A, López PA.



- Sexual Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis from Argentina: What are the Differences Between Women and Men? *Sex Disabil.* 2019;37:521-539. <https://doi.org/10.1007/s11195-019-09603-5>
6. Falet JR, Deshmukh S, Al-Jassim A, Sigler G, Babinski M, Moore F. The neurologist's role in disabling multiple sclerosis: A qualitative study of patient and care provider perspectives. *MultScler.* 2020;26(7):837-842. <https://doi.org/10.1177/1352458519845107>
  7. Calabrò RS. Female sexual dysfunction and epilepsy: It is time for the neurologist to act!. *Epilepsy Behav.* 2015;50:101-102. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.06.021>
  8. Corona T, Román GC. Multiple sclerosis in Latin America. *Neuroepidemiology.* 2006;26(1):1-3. <https://doi.org/10.1159/000089230>
  9. Correale J, Abad P, Alvarenga R, et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis in Latin America: practical recommendations for treatment optimization. *J Neurol Sci.* 2014;339(1-2):196-206. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.02.017>
  10. Ritvo PG, Fischer JS, Miller DM, Andrews H, Paty DW, LaRocca, NG. Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory: A User's Manual. National Multiple Sclerosis Society: New York, 1997.
  11. Hendrick SS, Dicke A, Hendrick C. The Relationship Assessment Scale. *J Soc Pers Relat.* 1998;15:137-142. <https://doi.org/10.1177/0265407598151009>
  12. Consejo Nacional de Población (CONAPO). Situación de la Salud sexual y reproductiva. Republica Mexicana. 2016. CONAPO. [Internet]. [Consultado 3 Jul 2020]. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/237216/Cuadernillo\\_SSR\\_RM.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/237216/Cuadernillo_SSR_RM.pdf)
  13. Foley FW, Zemon V, Campagnolo D, et al. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire -- re-validation and development of a 15-item version with a large US sample. *Mult Scler.* 2013;19(9):1197-1203. <https://doi.org/10.1177/1352458512471876>
  14. Young CA, Tennant A; TONiC Study Group. Sexual functioning in multiple sclerosis: Relationships with depression, fatigue and physical function. *Mult Scler.* 2017;23(9):1268-1275. <https://doi.org/10.1177/1352458516675749>
  15. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2000;26(2):191-208. <https://doi.org/10.1080/009262300278597>
  16. Rees PM, Fowler CJ, Maas CP. Sexual function in men and women with neurological disorders. *Lancet.* 2007;369(9560):512-525. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60238-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60238-4)
  17. Guo ZN, He SY, Zhang HL, Wu J, Yang Y. Multiple sclerosis and sexual dysfunction. *Asian J Androl.* 2012;14(4):530-535. <https://doi.org/10.1038/aja.2011.110>
  18. Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. *Clinical Neurology.* 6th edn. McGraw-Hill Medical: New York City, 2005.
  19. Zivadinov R, Zorzon M, Bosco A, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: II. Correlation analysis. *Mult Scler.* 1999;5(6):428-431. <https://doi.org/10.1177/135245859900500i610>
  20. Marck CH, Jelinek PL, Weiland TJ, et al. Sexual function in multiple sclerosis and associations with demographic, disease and lifestyle characteristics: an international cross-sectional study. *BMC Neurol.* 2016;16(1):210. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0735-8>
  21. Darija KT, Tatjana P, Goran T, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: A 6-year follow-up study. *J Neurol Sci.* 2015; 358: 317–323. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.09.023>
  22. Koch T, Kralik D, Eastwood S. Constructions of sexuality for women living with multiple sclerosis. *J Adv Nurs.* 2002;39(2):137-45. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.2002.02253.x>
  23. Orasanu B, Frasure H, Wyman A, Mahajan ST. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2013;2(2):117-123. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2012.10.005>
  24. Flickinger TE, Saha S, Roter D, Korthuis PT, Sharp V, Cohn J, et al. Respecting patients is associated with more patient-centered communication behaviors in clinical encounters. *Patient Educ. Couns.* 2016; 99, 220–226. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2015.08.020>
  25. Rubin R. Communication about sexual problems in male patients with multiple sclerosis. *Nurs. Stand.* 2005;19(24), 33–37. <https://doi.org/10.7748/ns2005.02.19.24.33.c3809>
  26. Salhofer-Polanyi S, Wöber C, Prohazka R, Dal-Bianco A, Bajer-Kornek B, Zebenholzer K. Similar impact of multiple sclerosis and migraine on sexual function in women: Is the multiple sclerosis impact scale questionnaire useful? *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129(3-4):115-120. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1066-x>
  27. Askari F, Ghajarzadeh M, Jalilian R, Azimi A, Togha M, Sahraian MA, Mohammadifar M. Comparison of Sexual Dysfunction in Women with Migraine and Multiple Sclerosis (MS). *Maedica (Buchar).* 2016;11(1):44-47.

# Actualización y aproximación clínica a los modelos teóricos de la apraxia de extremidades

## *Approaching theoretical models of limb apraxia: a clinical update*

Roberta Ghedina,<sup>1</sup> Patricia Martín-Casas,<sup>2</sup> José Félix Mozo,<sup>3</sup> Rocío Polanco Fernández<sup>4</sup>

### Resumen

La apraxia es una alteración frecuente en las personas que han sufrido un ictus en el hemisferio izquierdo, con importantes repercusiones sobre su calidad de vida. Aunque se han propuesto varios modelos para su interpretación y abordaje, algunos aspectos están aún en estudio. El objetivo de este trabajo es revisar los modelos actuales sobre la apraxia de extremidades, analizar las pruebas de evaluación disponibles y realizar recomendaciones para la práctica clínica. En la revisión se pone de manifiesto que en la literatura existe un mayor interés en el sistema conceptual de la ruta léxico-semántica, sin que haya sido desarrollado en detalle el sistema conceptual de la ruta visuomotora. En este artículo se propone un modelo de las apraxias que supera estas limitaciones y se describe un método de valoración centrado en el conocimiento del cuerpo en la ruta visuomotora. Finalmente se concluye que son necesarios más estudios que validen experimentalmente el modelo propuesto y los métodos de evaluación asociados.

**Palabras clave:** Apraxia, esquema corporal, hemisferio izquierdo, ictus, imitación, valoración

### Abstract

Apraxia is a common disorder in people who have suffered a left hemispheric stroke, with significant impact on their quality of life. Although several models have been proposed for its interpretation and approach, some aspects are still under study. The objective of this study is to review the current models of limb apraxia, to analyze the available evaluation tools and to make recommendations for clinical practice. The review shows that in the literature there is a greater interest in the conceptual system within the lexical-semantic route, without developing in detail the conceptual system within the visuomotor route. This article proposes a model of apraxia that overcomes these limitations and describes an assessment method focused on body knowledge within the visuomotor route. Finally, it is concluded that more studies are necessary to experimentally validate the proposed model and the associated evaluation methods.

**Keywords:** Apraxia, assessment, body schema, imitation, left hemisphere, stroke

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 3, 2021

### Introducción

La apraxia es la dificultad o imposibilidad de realizar correctamente movimientos proposicionales aprendidos como consecuencia de una lesión cerebral, en ausencia de trastornos elementales sensoriomotores, alteraciones perceptivas o de comprensión.<sup>1</sup>

Es una alteración que aparece frecuentemente en las personas que han sufrido un ictus y se calcula que al menos el 50% de ictus cursan con apraxia.<sup>2</sup> También puede

aparecer en personas que han sufrido otras lesiones cerebrales, tales como un traumatismo craneoencefálico y estadios avanzados en enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, demencia tipo Alzheimer).<sup>3-4</sup> La apraxia cursa con mayor frecuencia en aquellos pacientes diestros en los que la lesión está localizada en el hemisferio izquierdo del cerebro. Su prevalencia se estima entre el 28% y el 57% en casos con lesiones de hemisferio izquierdo y hasta del 80% si además cursa con afasia,<sup>5</sup> mientras que

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias de la Salud y Bienestar. Universidad de Vic/Universidad Central de Cataluña. Vic, Cataluña, España.

<sup>2</sup>Sección Departamental de Radiología, Rehabilitación y Fisioterapia, Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología. Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

<sup>3</sup>Instituto de Rehabilitación Neurológica, Madrid, España.

<sup>4</sup>Clinica Hildebrand- Centro di riabilitazione Brissago, Suiza.

Correspondencia:

José Félix Mozo del Castillo

Neuropsicólogo clínico. Instituto de Rehabilitación Neurológica. C/ concejal Francisco José Jiménez Martín 124 - Local, 28047 | MADRID

Teléfono: 914631742 / 696092209

E-mail: jose.mozo@irneuro.es

en lesiones del hemisferio derecho oscila entre el 0% y el 34%.<sup>6-8</sup> En demencia tipo Alzheimer su prevalencia se sitúa entre el 35 % y el 98% de los casos según el estadio en que se encuentre la persona afectada.<sup>9-10</sup>

La apraxia origina una gran discapacidad al repercutir en las actividades y la participación de la persona<sup>11-12</sup> además de que frecuentemente coexiste con otras alteraciones como la inatención hacia el espacio de la derecha y el deterioro cognitivo.<sup>13</sup> Es uno de los factores pronósticos de mayor discapacidad y, por ello, origina una gran repercusión en la calidad de vida y un elevado coste derivado de la necesidad de ayuda y adaptaciones que requieren las personas que la padecen.<sup>11,14</sup>

Tradicionalmente, la apraxia se ha clasificado de varias formas (Tabla 1). En base a su semiología se ha propuesto definirla como apraxia ideativa - que produce la dificultad para la construcción o reconstrucción de la idea del movimiento lo cual impide el uso real de objetos, y su simulación de uso, como apraxia ideomotora - por la que el paciente muestra dificultad en la activación del plan motor - y como apraxia melocinética o cinética - que implica dificultad para realizar movimientos precisos e independientes de los dedos y movimientos rápidos y serios, conservando la intención -.<sup>15</sup>

**Tabla 1.** Ejemplos de la clasificación tradicional de la apraxia en función de diferentes factores.

| Factor de clasificación | Denominación               |
|-------------------------|----------------------------|
| Semiología              | Ideativa                   |
|                         | Ideomotora                 |
|                         | Melocinética               |
| Actividad afectada      | Del vestido                |
|                         | De la marcha               |
| Parte del cuerpo        | De extremidades superiores |
|                         | De extremidades inferiores |
|                         | Bucofacial                 |

Además de la clasificación basada en la semiología, se puede contemplar la apraxia en función de la actividad que se ve afectada, como por ejemplo, la apraxia del vestido o la apraxia de la marcha. También se puede clasificar según la parte del cuerpo que se ve afectada, como por ejemplo, la apraxia de las extremidades superiores, la apraxia de las extremidades inferiores o la apraxia bucofacial. En base a estas clasificaciones, su evaluación se ha centrado fundamentalmente en solicitar a la persona que realice gestos o actividades, mediante instrucciones verbales, elicitándolo de forma visual mediante imitación o a través del contacto con un objeto, como reflejan las pruebas descritas a continuación.<sup>15</sup>

A día de hoy, los test con datos normativos en población española son los subtest de la batería Test Barcelona, en concreto los del módulo 3 “Motor y Praxias” que incluye: petición verbal de gestos intransitivos y de uso

de objetos, uso secuencial de objetos, imitación de posturas unilateral y bilateral, secuencias de posturas, praxis constructiva gráfica a la orden y copia- y el subtest del Módulo 1 “Lenguaje oral, orientación y atención” – compuesto por praxis orofonatoria no verbal – cuya actualización está disponible desde principios del año 2019.<sup>16</sup> En la anterior edición del Test Barcelona las pruebas para evaluar la apraxia se encontraban en los subtest del 19 al 24. Otro test diseñado en España y cuya fiabilidad y validez han sido estudiadas es el Evaluation of Upper Limb Apraxia (EULA).<sup>17</sup>

Además de los anteriores, existen otros instrumentos que aunque no estén traducidos y/o validados en España pueden también proporcionar información valiosa para el diagnóstico de apraxia, como el Apraxia Screen of Tullia (AST) que fue construido a partir del Test of Upper Limb Apraxia (TULIA),<sup>18-19</sup> el Ideomotor Apraxia Test 20 o el Limb Apraxia Battery (LAB).<sup>21-22</sup> En la mayoría de ellos se solicita verbalmente a través de una orden que el paciente realice una acción familiar, transitiva o intransitiva y también se solicitan mediante imitación acciones con y sin significado.

Existen otros test menos utilizados en España como los alemanes Diagnostic Instrument for Limb Apraxia (DILA), su versión reducida (DILA-S)<sup>23</sup> y el Köllner Apraxie Screening (KAS),<sup>24</sup> el italiano Short Test for Ideo-Motor Apraxia (STIMA),<sup>25-26</sup> el argentino Short Apraxia Screening Test (SAST),<sup>27</sup> los franceses en la Batería de Evaluación de la Praxia (BEP) y su versión reducida (BREP),<sup>28</sup> o los australo-americanos de la Florida Apraxia Battery-Extended and Revised Sydney (FABERS) y la Florida Apraxia Battery (FAB).<sup>29</sup> Todas estas pruebas logran una aproximación al diagnóstico clínico de la apraxia, pero también presentan algunas limitaciones útiles para la práctica clínica, al no valorar el uso de objetos, gestos reales vs no reales, gestos proximales vs distales, transitivos vs intransitivos, reflexivos vs no reflexivos, con significado vs sin significado, problemas mecánicos, secuencias, disociaciones pantomima-uso del objeto, la apraxia voluntaria vs automática, etc.

Si bien estos instrumentos permiten discriminar la presencia de la apraxia y sus características principales, difícilmente permiten entender los procesos subyacentes a la alteración funcional para poder proponer un abordaje terapéutico específico.

Una mejor comprensión de los mecanismos implicados en los gestos y actividades podría facilitar la implementación de un abordaje reeducador, favoreciendo la neuroplasticidad.

No obstante, la evidencia científica actual respalda la compensación como mecanismo preferente de tratamiento de estos pacientes,<sup>30,31</sup> potenciando el uso de estrategias residuales que frecuentemente forman parte de la recuperación espontánea del paciente.

## Objetivos

Para mejorar la comprensión de los mecanismos prácticos y facilitar su evaluación se propone una revisión narrativa de los modelos actuales sobre la apraxia a partir de los modelos clásicos, para posteriormente detallar algunas de las pruebas de evaluación disponibles. Finalmente se propone un modelo actualizado, que aporta un nuevo mecanismo en la ruta visuomotora y se realizan recomendaciones de valoración aplicables a la práctica clínica.

## Modelo clásico de Liepmann

El término apraxia apareció escrito por primera vez en la obra del lingüista alemán Chaim Heymann Steintal en 1871,<sup>32</sup> quien refiere que los autores contemporáneos utilizaban el término “apraxia” para denominar el trastorno en el uso de objetos y herramientas.

Se atribuye a Hugo Liepmann a principios del siglo XX la primera investigación formal sobre la apraxia, quien la definió como una alteración del movimiento aprendido que se manifestaba con la incapacidad de organizar el movimiento de partes del cuerpo de manera intencional mientras se encontraban preservados los aspectos primarios de la percepción y la producción del movimiento. Por tanto, según este autor la apraxia no es el resultado de la debilidad muscular, la pérdida de sensibilidad, la ataxia, la acinesia, la bradicinesia, la hipometría u otros trastornos del movimiento como el temblor, la distonía, la corea, el balismo, la atetosis o el mioclonus.

Para comprender mejor la apraxia, Liepmann propuso una teoría del control motor que contemplaba dos aspectos distintos y separados de la organización de la acción: la planificación y la producción.

En relación a la planificación Liepmann denominó *movement formulae* (fórmula del movimiento) o *kinetic memories* (memorias del movimiento) como formas de memoria espacio-temporal relacionadas a movimientos conocidos y almacenadas en la parte posterior del hemisferio izquierdo (área temporo-parietal) como requisitos previos a la ejecución.<sup>15,33</sup> Heilmann y cols. en el 1982<sup>34</sup> sugirieron que estas memorias del movimiento están almacenadas sin embargo en el lóbulo parietal inferior izquierdo, en concreto, en el giro supramarginal.

En relación a la producción, estos autores además, denominan el *innervatory pattern* (patrón de inervación) en referencia al esquema motor correspondiente a una secuencia espacio-temporal que debía transmitir la fórmula del movimiento a las áreas motoras primarias para la producción del mismo.

El modelo de Liepmann y las aportaciones de Heilmann y cols. pueden explicar por tanto los tres tipos de apraxias de miembro superior anteriormente mencionados:

- La apraxia ideativa que, se produce por pérdida o alteración de la fórmula del movimiento, origina la incapacidad para el uso real de objetos y

la pantomima - que es la simulación por medio de gestos y movimientos el uso de un objeto sin utilizarlo realmente -.

- La apraxia ideomotora en la cual, se produce por desconexión de la fórmula del movimiento de los patrones de inervación, la representación espacio-temporal no puede ser codificada en patrones de inervación motores pero el paciente conserva la fórmula del movimiento y mantiene la capacidad de reconocimiento de los gestos. Por ello, el paciente muestra dificultad en la ejecución de gestos precedentemente adquiridos perdiendo la capacidad de su ejecución espontánea y también de su imitación, pero no del reconocimiento.
- La apraxia melocinética o cinética que, se produce por destrucción del patrón de inervación, impide transferir la información al área motora primaria. Esta apraxia se manifiesta con la dificultad para realizar movimientos precisos e independientes de los dedos<sup>35</sup> y la imposibilidad para realizar movimientos rápidos y seriados, tales como presionar un botón, tocar el piano, etc. Además, se observa una pérdida de velocidad y exactitud en el movimiento, sin embargo la intención quedaría preservada.<sup>36</sup>

Los tres tipos de apraxia se manifiestan en ambas extremidades por lesión hemisférica izquierda.

## Sistema conceptual y sistema de producción

A principios de los 80 el equipo canadiense encabezado por Eric A. Roy<sup>37</sup> propuso un modelo de praxias en el cual se distinguen dos sistemas: uno conceptual y uno de producción, cuyo planteamiento se ha reforzado con los años.<sup>38</sup>

En 1991 el grupo americano de Florida,<sup>1</sup> creó un nuevo modelo que actualiza estos sistemas y los relaciona con dos rutas de procesamiento cognitivo: la ruta léxico-semántica y la ruta visuomotora. Se trata de un modelo inspirado en el lenguaje que surgió desde la neurociencia cognitiva.

El sistema conceptual es aquel que ofrece al sujeto el significado de los gestos, y garantiza su reconocimiento y/o identificación en su correspondiente contexto. Los autores sustituyeron el concepto de fórmula del movimiento descrito por anteriores autores<sup>33-37</sup> por el de lexicón gestual y lo dividieron en dos módulos, uno de entrada y uno de salida, al igual que existía en el modelo contemporáneo del lenguaje.<sup>39-40</sup> Los lexicones anteriormente descritos pertenecen a la ruta léxico-semántica donde el lexicón de entrada sirve para el reconocimiento de los gestos familiares y el lexicón de salida facilita la producción de los gestos ejecutados previamente.

El sistema de producción es aquel que permite la sa-



lida del gesto, no obstante cuando el gesto es desconocido para el sujeto, no se precisa de acceso a los léxicones del sistema conceptual. Esta ruta conocida como visuomotora permite la transformación del gesto observado en acto motor sin beneficiarse del sistema conceptual.

### **La imitación en la apraxia**

En 1962, el neurólogo americano Norman Geschwind y la psicóloga Edith Kaplan observaron a un paciente que podía realizar la pantomima por orden verbal con la mano derecha mientras presentaba dificultades con la izquierda. Sin embargo, con ambas manos podía imitar los gestos y usar los objetos correctamente. Siguiendo el esquema del lenguaje elaborado por Wernicke a finales del siglo XIX, los autores interpretaron que la disociación entre la mano izquierda y la derecha a la orden verbal eran debidos a una desconexión del córtex motor derecho y el córtex motor izquierdo en el área del lenguaje y atribuyeron la causa a una lesión del cuerpo calloso. Por tanto, una lesión del cuerpo calloso produciría apraxia sólo en el miembro superior izquierdo.<sup>41</sup>

En 1975 Geschwind propuso un modelo neo-asociacionista en el cual explicó la fórmula del movimiento de Liepmann desde la comprensión verbal y la apraxia, según él, sería el resultado de una desconexión entre el área de Wernicke y las áreas de asociación motoras derechas e izquierdas por la interrupción del fascículo arqueado o por la lesión del giro supramarginal izquierdo.

Según este autor sólo el gesto producido a partir de una orden verbal requiere los procesos del hemisferio izquierdo. No obstante, como en aquella época se describieron también casos de pacientes apráxicos que no podían imitar, para justificar los fallos en la imitación Geschwind sugirió que el fascículo arqueado resulta también decisivo para la transformación visuomotora.<sup>42</sup>

Si bien este modelo explica los errores de los pacientes en la imitación y la pantomima por orden verbal, no ayuda a comprender las dificultades en el uso de objetos que pueden presentar también los pacientes con apraxia.

En 1980 el neurólogo italiano Ennio De Renzi, profundizó en la apraxia por imitación y creó un test de imitación para evaluarla. En esta prueba, excluyó la modalidad auditiva (orden verbal) para valorar la producción del gesto, siendo de esta manera fácilmente suministrable a pacientes afásicos.<sup>8</sup> Así, cuando el examinador pide la producción del gesto a través de la imitación está facilitando al paciente el acceso a la fórmula del movimiento y se valora la capacidad del paciente para transformar la secuencia espacio-temporal en gesto.<sup>43</sup>

Este test<sup>8</sup> es un test de imitación que incluye gestos intransitivos divididos en tres categorías: a) gestos familiares con significado y gestos no familiares (nuevos), b)

gestos que incluyen segmentos proximales y distales de la extremidad superior y c) posiciones y secuencias de gestos. No incluye la utilización de objetos reales, ni la petición de pantomima. Esta última se considera la valoración más sensible para detectar alteraciones de la fórmula del movimiento; sin embargo, las dificultades de comprensión verbal de la tarea sobre todo en pacientes graves, obliga a utilizar una prueba de imitación.

En este sentido, el test propuesto por De Renzi, valora principalmente el sistema de producción y menos el sistema conceptual contribuyendo a la detección de la apraxia ideomotora. Desde el punto de vista clínico y teórico, una mejor imitación en gestos familiares respecto a gestos nuevos podría implicar la conservación de la fórmula del movimiento. Hay que considerar también que, a veces sucede que los gestos nuevos, no familiares, sean lexicalizados por lo que son reproducidos recuperando información familiar (por ejemplo, si se pide la imitación del gesto “mano horizontal en la frente”, el paciente podría recuperar el gesto del saludo militar y adecuarlo a lo que está observando). De hecho, entre los años 70 y 90 del siglo pasado varios autores describieron pacientes que a pesar de no reconocer la familiaridad del gesto consiguen reproducirlo por imitación. Otros pacientes acceden al significado del gesto y a su aplicación contextual, pero fallan en todas las tareas de ejecución, solicitadas tanto por imitación como por orden verbal.<sup>1,5,44-45</sup>

### **Modelo contemporáneo**

En el año 2000, Cubelli y colaboradores<sup>46</sup> modificaron el modelo anterior,<sup>1</sup> realizando las siguientes aportaciones:

1. Sustituyen el módulo de esquemas motores de inervación<sup>1,33,47</sup> por el almacén a corto plazo motor (buffer). Un daño en el almacén a corto plazo tendría que afectar más a la secuencia de gestos que a gestos aislados como las posturas.<sup>48</sup>
2. Introducen el concepto de esquema corporal. La alteración del esquema corporal es frecuente en pacientes que además de presentar dificultad en la imitación de gestos nuevos, por lesión en la vía directa o visuomotora, encuentran dificultad también en reproducir los mismos gestos en un maniquí.<sup>49</sup>
3. Suprimen la vía que une los dos léxicones (ver modelo adaptado Rothi, Ochipa, Heilman).<sup>1</sup>

La falta de evidencia de trastornos en la comprensión para la ejecución de gestos familiares ha llevado a eliminar la conexión directa entre el léxicón de entrada y el de salida, dado que para la producción de gestos familiares parece exigir el acceso a la semántica.<sup>46</sup>

### **Actualización en la evaluación de la apraxia**

En 2008 los italianos Angela Bartolo, Roberto Cu-



belli y Sergio della Sala presentaron una nueva batería para la valoración de la apraxia: la Limb Apraxia Battery (LAB)<sup>21-22</sup> Se trata de una batería capaz de valorar los módulos descritos en el modelo cognitivo de las praxias de Cubelli y cols.<sup>22,46</sup> La batería divide las pruebas en dos sistemas: el sistema de recepción (hasta ahora definido como sistema conceptual) y el sistema de producción.

El sistema de recepción contempla dos niveles de procesamiento que corresponden al módulo del lexicón de entrada y al módulo de la memoria semántica de la acción valorados respectivamente a través de tareas de reconocimiento e identificación. Los gestos utilizados para dichas tareas son de dos tipos: intransitivos y pantomimas. La novedad de esta batería es la inclusión de pruebas que no requieren la producción del gesto, lo que permite valorar el proceso de elaboración previo a la producción, concretamente la fórmula del movimiento citada por Liepmann.

El sistema de producción contempla las dos rutas, la vía indirecta o léxico-semántica y la vía directa o de conversión visuomotora. La primera se valora a través de pruebas por orden verbal, presentación de estímulos visuales (viñetas de contexto a emparejar con el gesto mostrado por el examinador) y visuotáctiles con uso real del objeto. Esta batería evalúa la producción de los siguientes tipos de gestos:

- a. Los gestos intransitivos. Estos pueden solicitarse a partir de estímulos visuales, mediante un dibujo de una escena con contexto asociado al gesto. Por ejemplo, un soldado delante de un general para solicitar el gesto del saludo militar, de modo que pueda valorarse su producción en pacientes afásicos.
- b. La pantomima. Esta simula el uso de un objeto como si estuviera en la mano del paciente, que tiene que considerar la función del objeto y también la configuración de los dedos de la mano y su orientación respecto al objeto, así como la distancia del objeto al destinatario de la acción.
- c. Los gestos transitivos. Estos incluyen una tarea en la que el examinador usa un objeto delante del paciente y el paciente lo imita posteriormente. Los gestos transitivos requieren el uso concreto del objeto, hecho que podría facilitar la producción del gesto mediado por la visión y la manipulación directa. La posibilidad de que el examinador muestre el uso del objeto antes de que el paciente lo use ofrece al paciente no solo el estímulo del objeto, sino también el esquema espacio-temporal del gesto;
- d. Los gestos no familiares. Estos, no pertenecen al conocimiento adquirido del paciente, se solicitan solo por imitación.

En el año 2011 Alessia Tessari, Alessio Toraldo, Alberta Lunardelli, Antonietta Zadini y Raffaella Ida Rumia-

ti presentaron en Italia una nueva prueba estandarizada de imitación de gestos intransitivos para el diagnóstico de la apraxia ideomotora.<sup>26</sup> Además de asignar un valor global de diagnóstico, este test valora la posible disociación entre gestos familiares vs no familiares, entre efector proximal vs distal y entre vía léxico-semántica vs vía directa o de conversión visuomotora.

Este test pone énfasis en la presentación por separado de los gestos familiares y no familiares. Se ha demostrado que la presentación de los gestos por parte del examinador en listas separadas permite un mejor diagnóstico de la disociación de las vías. Los autores enseñan a suministrar en orden riguroso primero la lista de gestos familiares y luego la de gestos no familiares para evitar la activación exclusiva de la vía directa o de conversión visuomotora para ambos gestos.

La vía directa es más coste-beneficiosa porque permite la imitación tanto de gestos no familiares como de gestos familiares. La presentación de los estímulos por separado pone de manifiesto el estado de cada una de las vías, sin compensación entre ellas. Cuando las listas son mixtas el paciente tiene que activar una y otra, poniendo en juego mayor flexibilidad cognitiva. Sin embargo, la vía directa que necesita un análisis más detallado de la configuración espacio-temporal del gesto observado y, por tanto, mayor carga de la memoria de trabajo, resuelve la tarea para ambos gestos eludiendo el acceso a su significado. De este modo, el paciente imita los gestos familiares como si fueran desconocidos. El uso de la vía directa es una estrategia común de compensación cognitiva en el sujeto sano en situación de estrés y en pacientes con daño cerebral adquirido del hemisferio izquierdo.<sup>50</sup>

Ninguna de las pruebas anteriores está actualmente validada en España.

### **Implicaciones clínicas para la valoración de los pacientes apráxicos**

A partir de los modelos revisados para la interpretación de la apraxia se puede concluir que la función práxica es una función de alto nivel de complejidad y que requiere la integración de varios procesos cognitivos: perceptivos, mnésicos y ejecutivos entre otros. En función del tipo de disociaciones descritas, se puede afirmar que la función pertenece a un sistema multi-dominio y modular.<sup>15,51</sup> Por la naturaleza misma de este sistema los errores práxicos observados han sido difícilmente clasificables o parcialmente comprensibles en el pasado; actualmente se dispone de instrumentos de valoración de la apraxia que son aplicables incluso en pacientes afásicos e incluyen la separación entre gesto familiar vs no familiar, gesto transitivo vs intransitivo, pantomimas en reconocimiento vs producción a partir de orden verbal, estímulo visual vs táctil-cinestésico vs auditivo y proximal vs distal. Asimismo, distinguir estas disociaciones facilita la rehabilitación de la apraxia

(por ejemplo, distinguir en segmentos corporales proximales y distales, facilita la localización precisa de la parte del cuerpo a tomar en cuenta durante la intervención)<sup>22,26</sup>

A pesar de que existe numerosa literatura al respecto, son escasas las aportaciones que evalúan el significado del error revelado, especialmente en la imitación de gestos no familiares. Cuando se valora la capacidad del paciente de imitar gestos, en particular, los no conocidos, se evalúa en realidad su capacidad para resolver un problema respecto a su propio cuerpo. Este tipo de problema requiere un conocimiento que desvela “cómo usar el cuerpo” para lograr una cierta posición de la extremidad valorada. Para la resolución del problema el paciente utiliza la observación de los segmentos que el examinador mueve (“¿Qué mueve? ¿Cómo hace para moverlo?”) y la transformación de esos mismos en coordenadas egocéntricas. En definitiva, usa el conocimiento del cuerpo para resolver un problema de tipo mecánico y se supone que para ello el paciente activa la representación de su propio cuerpo, es decir el esquema corporal.

Los autores de este artículo concuerdan con autores como Salimi Dafsari y cols. (2019)<sup>52</sup> en la necesidad de activar en una fase inicial de la programación del gesto el Sistema de Descripción Estructural del Cuerpo (SDEC), es decir, el mapa topológico que define las partes del cuerpo, su extensión y sus relaciones espaciales. El SDEC se puede equiparar al Sistema de Descripción Estructural del Objeto (SDEO), es decir, a las características físicas del objeto manipulable. Además del SDEC sería necesario activar el Sistema Semántico Corporal (SSC), que es una representación léxico-semántica del cuerpo que incluye los nombres de las partes del cuerpo, su función y su relación con su entorno.<sup>52</sup> El SSC es fundamental en su sub-componente funcional, que hemos denominado: Sistema Semántico Corporal funcional (SSCf), que es una representación del cuerpo que incluye el rol articular y las determinadas posibilidades cinemáticas de cada una de las articulaciones humanas y que determinan el movimiento biológico.

El paciente apráxico ideomotor podría cometer errores cinemáticos en la acción porque, independientemente del significado o del contexto del gesto, podría encontrar dificultad en la manipulación de su propio cuerpo como fue demostrado en la manipulación de un cuerpo externo o maniquí por Goldenberg (1995).<sup>49</sup> Tomando en consideración esta aportación, proponemos un método de valoración del SSCf que consiste en primer lugar en acordar con el paciente una postura final usando una imagen en 2D o 3D de un maniquí o una persona adoptando una postura concreta. En segundo lugar, el examinador realiza una movilización pasiva en el miembro superior ipsilateral del paciente para el logro de esa postura esperada, y si se revela una resistencia para el logro de esa postura, podría indicarnos que el paciente no ha creado una expectativa de su propio movimiento y por tanto podría indicar una difi-

cultad de acceso al esquema corporal, en su sub-componente SSCf. Esta resistencia se detecta también en el lado contralateral a la lesión hemisférica y no debe confundirse con la respuesta al estiramiento del músculo presente en el miembro hipertónico.

A continuación, se presenta un modelo que integra los conceptos anteriormente revisados y que permite una nueva aproximación en la valoración del paciente apráxico (Figura 1). Se han considerado los conceptos referidos en Salimi Dafsari (2019)<sup>52</sup> junto a las aportaciones ya expuestas de Rothi, Ochipa y Heilman (1991),<sup>1</sup> Rumiati y Tessari (2002)<sup>48</sup> y Cubelli y cols. (2000).<sup>46</sup> En conclusión, la evolución en la comprensión y evaluación de la apraxia de extremidades ha sido muy relevante en los últimos años, motivando el desarrollo de nuevas escalas de evaluación del paciente apráxico cuya validación en España es recomendable. No obstante, se recomienda la inclusión del SSCf en los futuros modelos tanto de evaluación como del abordaje clínico.

Además, se requiere la realización de estudios que demuestren la relevancia del esquema corporal en la interpretación de la apraxia de extremidades para facilitar la aplicación y evaluación de estrategias terapéuticas basadas en la mejora de la representación del esquema corporal y de la acción.

## Discusión

El objetivo de esta revisión era mejorar la comprensión de los mecanismos práxicos a partir de la descripción de las aportaciones de los modelos clásicos y de la aportación que en este texto se hace sobre un nuevo mecanismo del sistema conceptual en la ruta directa o de conversión visuomotora, valorable a partir de la movilización pasiva del paciente dado un objetivo de movimiento acordado a alcanzar.

La idea de esta revisión nace a partir de la inspiración tras la lectura e investigaciones de Georg Goldenberg en 1995<sup>32</sup> a partir de sus estudios realizados en tareas experimentales con la manipulación de maniqués, resaltando la importancia de la participación del esquema corporal a nivel conceptual.

A partir de ahí se han revisado de forma histórica los modelos de la apraxia y hemos planteado una actualización de los modelos actuales incorporando evidencia de la literatura y de la práctica clínica.

El texto ha puesto el foco de atención en la ruta visuomotora, principalmente, dado su compromiso con el esquema corporal, dejando de lado nuevas propuestas para la ruta léxico-semántica.

Dadas limitaciones en la extensión del artículo y en el contenido teórico a revisar se ha desgranado la ruta visuomotora en subcomponentes del esquema corporal (véase en Figura 1 SDEO, SDEC o SSC) como se había realizado con anterioridad por otros autores siguiendo el paradigma

estudiado a partir del sistema conceptual y los lexicones, y además se ha incorporado al modelo una nueva aportación referida al SSCf.

Finalmente, en base a este modelo actualizado (véase Figura 1) se ha hecho una propuesta clínica de valoración donde el terapeuta propone al paciente la observación de una postura a alcanzar (bien sea en 2D o 3D) y posteriormente se realiza una movilización pasiva en el miembro superior ipsilateral a la lesión con el objetivo de posicionarlo en la postura observada.

En relación a las limitaciones de este estudio, esta revisión ha seguido una metodología narrativa lo que implica que se ha podido obviar algunos artículos de interés para el tema así como incluir algunos de calidad científica baja.

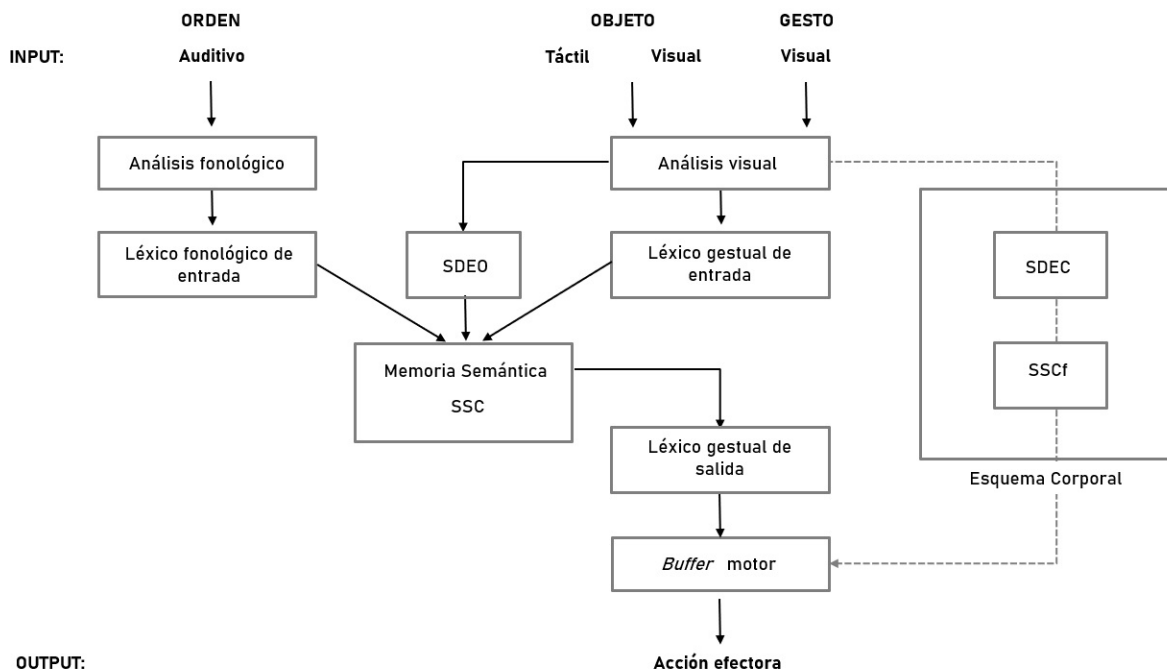
Se espera que a partir de este trabajo se puedan superar las limitaciones anteriormente expuestas llevando a cabo una metodología sistemática de revisión, una refutación del modelo a través de paradigmas experimentales, y una mayor protocolización y estandarización del procedimiento asociado de valoración.

Como punto final cabe destacar que el contenido de este trabajo se ha realizado por profesionales en contacto directo con laborales asistenciales y académicas de forma simultánea, lo cual se considera que aporta un valor añadido al enfoque de la revisión, las apreciaciones clínicas hechas y al desarrollo a lo largo del texto.

## Referencias

1. Gonzalez Rothi LJ, Ochipa C, Heilman KM. A cognitive neuropsychological model of limb Praxis. *Cogn Neuropsychol.* 1991;8(6):443–58. <https://doi.org/10.1080/02643299108253382>
2. Bickerton W-L, Riddoch MJ, Samson D, Balani AB, Mistry B, Humphreys GW. Systematic assessment of apraxia and functional predictions from the Birmingham Cognitive Screen. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(5):513–21. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2011-300968>
3. Derouesné C, Lagha-Pierucci S, Thibault S, Baudouin-Madec V, Lacomblez L. Apraxic disturbances in patients with mild to moderate Alzheimer’s disease. *Neuropsychologia.* 2000;38(13):1760–9. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(00\)00081-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(00)00081-6)
4. Stamenova V, Roy EA, Black SE. A model-based approach to understanding apraxia in Corticobasal Syndrome. *Neuropsychol Rev.* 2009;19(1):47–63. <https://doi.org/10.1007/s11065-008-9079-5>
5. De Renzi E, Pieczuro A, Vignolo LA. Ideational apraxia: A quantitative study. *Neuropsychologia.* 1968;6(1):41–52. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(68\)90037-7](https://doi.org/10.1016/0028-3932(68)90037-7)
6. Donkervoort M, Dekker J, van den Ende E, Stehmann-Saris JC, Deelman BG. Prevalence of apraxia among patients with a first left hemi-

Figura 1. Modelo de apraxia revisado.



En líneas discontinuas se encuentra la ruta de conversión visuo-motora que permite reproducir el gesto nuevo y en líneas continuas la ruta léxico-semántica que permite la reproducción del gesto conocido. SDEO = Sistema de Descripción Estructural del Objeto; SDEC = Sistema de Descripción Estructural del Cuerpo; SSC = Sistema Semántico Corporal; SSCf = Sistema Semántico Corporal funcional.

- phere stroke in rehabilitation centres and nursing homes. *Clin Rehabil.* 2000;14(2):130–6. <https://doi.org/10.1191/026921500668935800>
7. Dovern A, Fink GR, Weiss PH. Diagnosis and treatment of upper limb apraxia. *J Neurol.* 2012;259(7):1269–83. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6336-y>
  8. De Renzi E, Motti F, Nichelli P. Imitating gestures. A quantitative approach to ideomotor apraxia. *Arch Neurol.* 1980;37(1):6–10. <https://doi.org/10.1001/archneur.1980.00500500036003>
  9. Smits LL, Flapper M, Siermans N, Pijnenburg YAL, Scheltens P, van der Flier WM. Apraxia in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: validity and reliability of the Van Heugten test for apraxia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014;38(1–2):55–64. <https://doi.org/10.1159/000358168>
  10. Edwards DF, Deuel RK, Baum CM, Morris JC. A quantitative analysis of apraxia in senile dementia of the Alzheimer type: Stage-related differences in prevalence and type. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1991;2(3):142–9. <https://doi.org/10.1159/000107189>
  11. Bjørneby ER, Reinvang IR. Acquiring and maintaining self-care skills after stroke. The predictive value of apraxia. *Scand J Rehabil Med.* 1985;17(2):75–80. PMID: 4023662
  12. Wu AJ, Burgard E, Radel J. Inpatient rehabilitation outcomes of patients with apraxia after stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2014;21(3):211–9. <https://doi.org/10.1310/tsr2103-211>
  13. Wee JYM, Hopman WM. Stroke impairment predictors of discharge function, length of stay, and discharge destination in stroke rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005;84(8):604–12. <https://doi.org/10.1097/01.phm.0000171005.08744.ab>
  14. Foundas AL, Macauley BL, Raymer AM, Maher LM, Heilman KM, Rothi LJG. Ecological implications of limb apraxia: Evidence from mealtime behavior. *J Int Neuropsychol Soc.* 1995;1(1):62–6. <https://doi.org/10.1017/S1355617700000114>
  15. Ustárroz JM, Ríos Lago M, F MU. Manual de neuropsicología. Barcelona: Viguera; 2008.
  16. Peña-Casanova, J. Test Barcelona - Estación de trabajo. 2019. <https://www.test-barcelona.com/es/>
  17. Pérez Mármol JM, López Alcalde S, Carnero Pardo C, Cañadas de la Fuente GA, Peralta Ramírez MI, García Ríos M del C. Creación y diseño de un test para la evaluación de la apraxia de los miembros superiores (EULA) basado en un modelo cognitivo: un estudio piloto. *Rev Neurol.* 2015;60(02):66. MEDES: 95850. <https://doi.org/10.33588/rn.6002.2013575>
  18. Vanbellingen T, Kersten B, Van de Winckel A, Bellion M, Baronti F, Muri R, et al. A new bedside test of gestures in stroke: the apraxia screen of TULIA (AST). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(4):389–92. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2010.213371>
  19. Vanbellingen T, Kersten B, Van Hemelrijk B, Van de Winckel A, Bertschi M, Muri R, et al. Comprehensive assessment of gesture production: a new test of upper limb apraxia (TULIA): A new test of upper limb apraxia. *Eur J Neurol.* 2010;17(1):59–66. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02741.x>
  20. Alexander MP, Baker E, Naeser MA, Kaplan E, Palumbo C. Neuropsychological and neuroanatomical dimensions of ideomotor apraxia. *Brain.* 1992;115(1):87–107. <https://doi.org/10.1093/brain/115.1.87>
  21. Bartolo A, Drei S, Cubelli R, Lab DSS. Limb Apraxia Battery. Firenze: Giunti; 2008.
  22. Bartolo A, Cubelli R, Della Sala S. Cognitive approach to the assessment of limb apraxia. *Clin Neuropsychol.* 2008;22(1):27–45. <https://doi.org/10.1080/13854040601139310>
  23. Randerath J, Buchmann I, Liepert J, Büsching I. Diagnostic instrument for limb apraxia : Short version (DILA-S). 2017 [citado el 03 de septiembre de 2019]; Disponible en: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:352-2-luq46vs8q2f0i8>
  24. Weiss PH, Kalbe E, Kessler J, Fink GR, Binder E, Hesse MD, et al. Kölner apraxie screening. Göttingen, Germany: Hogrefe; 2013.
  25. Tessari A, Toraldo A, Lunardelli A, Zadini A, Rumiati RI. STIMA: a short screening test for ideo-motor apraxia, selective for action meaning and bodily district. *Neurol Sci.* 2015;36(6):977–84. <https://doi.org/10.1007%2Fs10072-015-2203-4>
  26. Lunardelli A, Rumiati RI, Tessari A, Toraldo A, Zadini A. Prova standardizzata per la diagnosi del disturbo aprassico ideomotorio selettivo per tipo di gesto e tipo di effettore. *Ric psicol [Internet].* [citado el 5 de septiembre de 2019]; Disponible en: <https://www.medra.org/servlet/MREngine?hdl=10.3280/RIP2011-003001>
  27. Leiguarda R, Clarens F, Amengual A, Drucaroff L, Hallett M. Short apraxia screening test. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2014;36(8):867–74. <https://doi.org/10.1080/13803395.2014.951315>
  28. Peigneux P, Van der Linden M. Présentation d'une batterie neuropsychologique et cognitive pour l'évaluation de l'apraxie gestuelle. *Rev neuropsychol [Internet].* 2000 [citado el 15 de septiembre de 2019];10(2). Disponible en: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/241138>.
  29. Power E, Code C, Croot K, Sheard C, Gonzalez Rothi LJ. Florida Apraxia Battery-Extended and revised Sydney (FABERS): design, description, and a healthy control sample. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2010;32(1):1–18. <https://doi.org/10.1080/13803390902791646>
  30. MAGIC Evidence Ecosystem Foundation. MAGICapp. Magicapp.org. 2019. <https://app.magicapp.org/#/guideline/4473>
  31. Ramos-Galarza, C; Ramos, V; Jadán-Guerrero, J;



- Lepez-Martínez, N; Gómez-García, A; Bolaños-Pasquel, M. Conceptos Fundamentales en La Teoría Neuropsicológica. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 26.1. 2017: 53-60. [http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2631-25812017000300053&lng=es](http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812017000300053&lng=es)
32. Goldenberg G. Apraxia - the cognitive side of motor control. *Cortex*. 2014;57:270-4. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.07.016>
  33. Liepmann H. *The left hemisphere and action*. London, Ontario: University of Western Ontario; 1905.
  34. Heilman KM, Rothi LJ, Valenstein E. Two forms of ideomotor apraxia. *Neurology*. 1982;32(4):342-6. <https://doi.org/10.1212/WNL.32.4.342>
  35. Heilman KM, Rothi L.J.G. Limb apraxia: A look back. *Apraxia: The neuropsychology of action*. 1997;7-18.
  36. Ardila A. Agnosias y Apraxias. *Revista Neuro Psicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*. 2015;15, No 1.
  37. Roy EA, Square PA. Common considerations in the study of limb, verbal and oral apraxia. En: *Advances in Psychology*. Elsevier; 1985. p. 111-61. [https://doi.org/10.1016/S0166-4115\(08\)61139-5](https://doi.org/10.1016/S0166-4115(08)61139-5)
  38. Stamenova V, Black SE, Roy EA. An update on the Conceptual-Production Systems model of apraxia: evidence from stroke. *Brain Cogn*. 2012;80(1):53-63. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2012.03.009>
  39. Patterson, Karalyn, et al. Speak and spell: Dissociations and word-class effects. En: *The Cognitive Neuropsychology of Language (Psychology Revivals)*. Psychology Press; 2013. p. 289-310.
  40. Ellis AW, Young AW, Anderson C. Modes of word recognition in the left and right cerebral hemispheres. *Brain Lang*. 1988;35(2):254-73. [https://doi.org/10.1016/0093-934X\(88\)90111-3](https://doi.org/10.1016/0093-934X(88)90111-3)
  41. Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. *Brain*. 1965;88(2):237-237.
  42. Geschwind N. The apraxias: neural mechanisms of disorders of learned movement. *Am Sci*. 1975;63(2):188-95.
  43. de Renzi E, Faglioni P, Sorgato P. Modality-specific and supramodal mechanisms of apraxia. *Brain*. 1982;105(2):301-12. <https://doi.org/10.1093/brain/105.2.301>
  44. Rothi LJ, Heilman KM, Watson RT. Pantomime comprehension and ideomotor apraxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48(3):207-10. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.48.3.207>
  45. Heilman KM, Rothi LG, Mack L, Feinberg T, Watson RT. Apraxia after a superior parietal lesion. *Cortex*. 1986;22(1):141-50. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(86\)80038-7](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(86)80038-7)
  46. Cubelli R, Marchetti C, Boscolo G, Della Sala S. Cognition in action: testing a model of limb apraxia. *Brain Cogn*. 2000;44(2):144-65. <https://doi.org/10.1006/brcg.2000.1226>
  47. 47. Rothi, LJ Gonzalez, Cynthia Ochipa, and Kenneth M. Heilman. A cognitive neuropsychological model of limb praxis and apraxia. *Apraxia: The neuropsychology of action*. 1997: 29-49. <https://doi.org/10.1080/02643299108253382>
  48. Rumiati RI, Tessari A. Imitation of novel and well-known actions: The role of short-term memory. *Exp Brain Res*. 2002;143(3):395-395. <https://doi.org/10.1007/s00221-001-0956-x>
  49. Goldenberg G. Imitating gestures and manipulating a mannikin--the representation of the human body in ideomotor apraxia. *Neuropsychologia*. 1995;33(1):63-72. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(94\)00104-W](https://doi.org/10.1016/0028-3932(94)00104-W)
  50. Cubelli R, Bartolo A, Nichelli P, Della Sala S. List effect in apraxia assessment. *Neurosci Lett*. 2006;407(2):118-20. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.08.019>
  51. 51. Silva-Barragán, M; Ramos-Galarza, C. Modelos de Organización Cerebral: un recorrido neuropsicológico. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 29.3. 2020: 74-83. <https://doi.org/10.46997/revuecuat-neurol29300074>
  52. Dafsari HS, Dovert A, Fink GR, Weiss PH. Deficient body structural description contributes to apraxic end-position errors in imitation. *Neuropsychologia*. 2019;133(107150):107150. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2019.107150>

**Conflictos de intereses y fuentes de financiación:** Ninguno de los autores mantiene ninguna relación con personas u organizaciones que pudiesen influenciar de forma inapropiada su trabajo. Este estudio no recibió financiación externa.



## Estado Epiléptico Refractario de Aparición Reciente (NORSE): Revisión y actualización

### *New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE): Review and Update*

Michael Palacios-Mendoza

#### Resumen

El Estado Epiléptico Refractario de Aparición Reciente (NORSE) es una entidad infrecuente que se define como una presentación clínica, en un paciente sin epilepsia activa u otro desorden neurológico relevante, que presenta un estado epiléptico refractario (EER) sin una clara causa estructural, tóxica o metabólica aguda o activa. El NORSE constituye un reto diagnóstico que implica una alta morbi-mortalidad a corto y largo plazo. Clínicamente, se caracteriza por una fase prodrómica, una fase aguda, donde se presentan crisis epilépticas con semiología diversa que evolucionan a un EER, y una fase crónica, con deterioro neurológico y epilepsia farmacorresistente. Tras un estudio diagnóstico extenso, se identifica la causa del NORSE únicamente en la mitad de los casos. El tratamiento inicial se basa en el uso de fármacos anti-crisis convencionales, requiriendo la mayoría de pacientes el uso de anestésicos y ventilación mecánica. Se han observado mejores resultados con el uso de inmunoterapia, más recientemente con fármacos anti-citoquinas, como tocilizumab y anakinra, en concordancia con los mecanismos inmunológicos/inflamatorios propuestos como parte de la fisiopatología del NORSE.

**Palabras clave:** Estado epiléptico refractario de aparición reciente, estado epiléptico, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento

#### Abstract

The New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) is a rare entity that is defined as a clinical presentation, in a patient without active epilepsy or other relevant neurological disorder, who presents a refractory status epilepticus (RSE) without an acute or active structural, toxic, or metabolic cause. NORSE constitutes a diagnostic challenge that implies high morbidity and mortality in the short and long term. Clinically, NORSE is characterized by a prodromal phase, an acute phase, where seizures with diverse semiology that evolve to an RSE occur, and a chronic phase, with neurological deterioration and drug-resistant epilepsy. After an extensive work-up, the cause of NORSE is identified in only half of the cases. The initial treatment is based on the use of conventional anti-seizure drugs, requiring most of patients the use of anesthetics and mechanical ventilation. Better results have been observed with immunotherapy, more recently with anti-cytokine drugs, such as tocilizumab and anakinra, consistent with the immunological/inflammatory mechanisms proposed for the pathophysiology of NORSE.

**Keywords:** New-onset refractory status epilepticus, status epilepticus, physiopathology, diagnosis, treatment

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 3, 2021

#### Introducción

La Liga Internacional contra la Epilepsia definió en 2015 el Estado Epiléptico (EE) como: “una condición resultante de la falla en los mecanismos encargados de la finalización de las crisis epilépticas (CE) o del inicio de mecanismos que conllevan a CE anormalmente prolongadas, la cual puede tener consecuencias a largo plazo dependiendo del tipo y duración de las CE”.<sup>1</sup> Hasta un 35%

de estos casos evolucionará a un EE refractario (EER), que se define como la persistencia del EE tras la administración de dosis adecuadas de una benzodiazepina y, al menos, un fármaco anti-crisis (FAC), el mismo que se asocia a una alta morbi-mortalidad.<sup>2,3</sup>

En la mayoría de los casos, tras un correcto abordaje clínico, radiológico y de laboratorio, la causa del EE puede ser identificada. Sin embargo, en un grupo de estos

pacientes, que asciende hasta el 60% de los casos de EER de novo y que está constituido principalmente por sujetos sanos y sin condiciones neurológicas conocidas, el abordaje diagnóstico no permite hallar dicha etiología, implicando retrasos en el tratamiento y empeoramiento del pronóstico funcional del individuo.<sup>4,5</sup> Esta condición ha recibido varias denominaciones, siendo la más conocida la de Estado Epiléptico Refractario de Aparición Reciente (NORSE, por sus siglas en inglés: New-Onset Refractory Status Epilepticus).

La importancia en el conocimiento de esta entidad radica en que constituye un reto diagnóstico con particularidades terapéuticas y mal pronóstico a corto y largo plazo. El objetivo del presente trabajo es hacer un repaso y actualización sobre los aspectos epidemiológicos, diagnósticos, terapéuticos y pronósticos del NORSE.

### **Definiciones**

Un consenso de expertos reunido en 2017 estandarizó el concepto de NORSE, con la finalidad de facilitar el reconocimiento y tratamiento tempranos del mismo. Esta entidad se definió como: “una presentación clínica, y no un diagnóstico específico, en un paciente sin epilepsia activa u otro desorden neurológico relevante, que presenta un EER de nueva aparición sin una clara causa estructural, tóxica o metabólica aguda o activa”. Esta definición no excluye pacientes con daño cerebral remoto o epilepsia resuelta. Asimismo, se incluyen sujetos con infecciones virales del sistema nervioso central (SNC) o síndromes autoinmunes, como la encefalitis por anticuerpos anti-NMDA. Los casos en que, tras un extenso proceso diagnóstico, no se evidencia la causa del NORSE son clasificados como NORSE criptogénico o de etiología desconocida.<sup>6</sup>

Este mismo consenso, intentó normalizar la definición del Síndrome Epiléptico relacionado con infección febril (FIRES por sus siglas en inglés: Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome), que clásicamente se había considerado una condición análoga al NORSE, pero de presentación en edad pediátrica.<sup>4</sup> El consenso definió el FIRES como una subcategoría del NORSE que aplica a todas las edades y que requiere un infección febril previa, con inicio del síndrome febril 2-4 semanas previo al comienzo del EER, con o sin presencia de fiebre en el momento de inicio de las CE.<sup>6</sup>

### **Epidemiología**

El NORSE es una entidad infrecuente, que afecta principalmente a adultos jóvenes y niños en edad escolar, aunque una cohorte reciente mostró una distribución bimodal con un segundo pico de frecuencia sobre los 60 años.<sup>7,8</sup> Su incidencia no está bien establecida, pero según diversas series podría abarcar el 10-20% de casos de EER; correspondiendo en su mayor parte a EE súper-re-

fractarios (EESR), definidos como la persistencia o recurrencia del EE tras 24 horas de tratamiento con fármacos anestésicos.<sup>3,4,8</sup>

La mayoría de estudios en adultos han mostrado que el NORSE es más prevalente en mujeres, mientras que en población pediátrica se ha visto un predominio de frecuencia en varones.<sup>8-10</sup> Por otro lado, no se han registrado diferencias étnicas en estos pacientes ni se han publicado, hasta el momento, casos con distribución familiar.<sup>11</sup>

### **Fisiopatología**

Se ha propuesto la presencia de un mecanismo inmune/inflamatorio como eje de la fisiopatología del NORSE.<sup>11</sup> Este mecanismo se basa en la hiperproducción de citoquinas inflamatorias con actividad pro-convulsiva, según los hallazgos de suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con FIRES.<sup>12</sup>

Se ha teorizado que la respuesta inflamatoria desencadenada tras una noxa inicial, como un proceso infeccioso, podría dar paso a la activación de la inmunidad innata dentro del SNC y la consecuente neuroinflamación que sería clave para la epileptogénesis, a través de la reducción del umbral epileptogénico producto de alteraciones en diversos canales iónicos y en la liberación/recaptación de neurotransmisores como el glutamato. Además, la propia actividad epiléptica podría contribuir a mantener dicha neuroinflamación, originando un ciclo que favorecería la persistencia de las CE.<sup>11,13</sup>

En relación con lo previo, uno de los primeros trabajos al respecto encontró un aumento de citoquinas y quimioquinas pro-inflamatorias, principalmente IL-6, IL-8 y CXCL10, en el LCR y suero de sujetos con FIRES, al ser comparados con muestras de individuos con otras patologías neurológicas inflamatorias y no inflamatorias.<sup>12</sup> Asimismo, Jun et al objetivaron un aumento marcado de la IL-6 en el LCR de pacientes con esta entidad.<sup>14</sup> Posteriormente, un estudio en una cohorte de niños con FIRES también mostró resultados a favor de un proceso inflamatorio intratecal. Esta investigación reportó un aumento de varias citoquinas y quimioquinas en niños FIRES al compararlo con controles con epilepsia crónica y otros trastornos neurológicos; además, el patrón de elevación de estas proteínas fue más prominente para citoquinas Th1-específicas en los sujetos con FIRES frente a aquellos con encefalitis, que mostraron un patrón de elevación más amplio.<sup>15</sup>

Probablemente, la hiperproducción de citoquinas y quimioquinas, por sí sola, no justificaría el espectro de alteraciones ocurridas en el NORSE; por lo cual, otros mecanismos como la disfunción mitocondrial o variaciones alélicas en las vías de estas citoquinas contribuyan probablemente a la predisposición de un individuo a presentarlo.<sup>11</sup> La evidencia proporcionada por Clarkson et al reveló un incremento de los niveles de IL-1 $\beta$  y del anta-

gonista del receptor de IL-1 (IL-1RA) en suero y LCR de pacientes con FIRES, junto con un déficit funcional de la actividad del IL-1RA endógeno, reducción en la expresión de isoformas intracelulares de IL-1RA y múltiples variantes en el estudio del gen asociado a dicho receptor.<sup>16</sup> Los resultados de estas investigaciones han aportado información sobre las posibles vías de relación entre la neuroinflamación y el origen del NORSE y, aunque hacen falta más estudios para esclarecer el papel exacto de muchos de estos hallazgos, han proporcionado nuevas opciones terapéuticas para esta entidad.

### **Características clínicas**

En el curso clínico del NORSE pueden identificarse 3 fases: prodrómica, aguda y crónica. Estas fases no son siempre sucesivas y pueden solaparse a lo largo de la evolución del NORSE.<sup>11</sup>

#### *Fase prodrómica*

La fase prodrómica precede al inicio de las CE en un rango habitual de 1-14 días, aunque se han registrado casos en las que esta fase inicia hasta 30 días antes.<sup>7,10,17</sup> En un 60% de los casos de NORSE con etiología identificada y 90% de los casos de causa desconocida, esta fase se ve caracterizada por síntomas inespecíficos pseudo-gripales, gastrointestinales o de vías respiratorias superiores, pudiendo estar los pacientes asintomáticos durante algunos días entre el comienzo de esta clínica y el de la fase aguda del NORSE.<sup>7,10</sup> Se han reportado síntomas psiquiátricos como parte de esta fase prodrómica, siendo las alucinaciones las más frecuentes, sobre todo en casos secundarios a encefalitis autoinmune.<sup>8,18</sup> Además, se puede objetivar fiebre, en hasta la mitad de los pacientes con NORSE, siendo un síntoma definitorio en los casos de FIRES.<sup>3,8,17,18</sup>

#### *Fase aguda*

La fase aguda viene caracterizada por el inicio y empeoramiento progresivo de las CE junto con deterioro del nivel de consciencia, pudiendo durar esta etapa desde pocos días hasta varios meses.<sup>10,11</sup> En primera instancia, las crisis suelen ser breves e infrecuentes; pero, a menudo en las primeras 24 horas, aumentan de manera drástica en frecuencia, habiéndose reportado desde docenas hasta cientos de crisis/día en niños con FIRES, y evolucionando a un EER con la totalidad de los pacientes, requiriendo ventilación mecánica y estancia prolongada en unidades de vigilancia intensiva y con un 75% evolucionando a EESR.<sup>5,7,8,10,17</sup> Los casos de NORSE criptogénico se han asociado a mayor refractariedad al tratamiento.<sup>5</sup> El tipo de CE más frecuente son las crisis focales (CF) con/sin progresión a tónico-clónica bilateral, con una semiología diversa que va desde CF motoras hasta crisis mioclónicas o autonómicas.<sup>7,8,10,11</sup>

#### *Fase crónica*

A diferencia de lo que sucede con la fase prodrómica, en la que el paciente puede estar algunos días asintomático hasta iniciar las CE, en este caso no existe período libre entre la fase aguda y la fase crónica en la que el desarrollo de epilepsia farmacorresistente y deterioro neurológico son las características principales.<sup>11</sup> Entre el 75 y el 90% de sujetos que alcanzan la fase crónica del NORSE desarrollan epilepsia farmacorresistente, requiriendo una mediana de 3 FAC para su tratamiento e inmunoterapia crónica en hasta un cuarto de los casos.<sup>10,17</sup> Por otro lado, casi la mitad de sujetos presentan deterioro cognitivo, la mayoría en grado leve-moderado, el mismo que se ha asociado a una edad más temprana de presentación y a mayor duración del coma inducido en brote-supresión como parte del tratamiento del EER.<sup>10</sup> Otras manifestaciones a largo plazo incluyen las alteraciones del comportamiento y el déficit motor relacionado con neuropatía periférica producto de la hospitalización prolongada.<sup>10,11</sup>

### **Diagnóstico**

Hasta el momento, no existe una prueba complementaria única o algún biomarcador específico que permita identificar sujetos con NORSE, lo que lleva, habitualmente, a un retraso diagnóstico. El abordaje diagnóstico se basa en las características clínicas del paciente y en una serie de pruebas que permitan descartar causas habituales de EER y buscar la causa del NORSE.<sup>4,7</sup> Se recomienda que las pruebas iniciales se realicen en las primeras 24-48 horas desde el inicio del EER, para facilitar un tratamiento temprano.<sup>19</sup> A continuación, se detallan los hallazgos más frecuentes de laboratorio, neuroimagen y electroencefalograma (EEG) en sujetos con NORSE; además, la Tabla 1 muestra las pruebas diagnósticas recomendadas ante su sospecha clínica.

#### *Análisis de Laboratorio*

Dada la alta frecuencia de encefalitis autoinmune como causa de NORSE, una de las partes fundamentales de los análisis de laboratorio es un estudio de autoinmunidad completo, tanto en LCR como en suero, sin olvidar la necesidad de excluir infecciones y otros procesos inflamatorios.<sup>11</sup> Hasta un 70% presenta elevación de marcadores inflamatorios séricos como proteína C reactiva o velocidad de eritrosedimentación.<sup>17</sup> Por otro lado, entre el 60% y 70% de los casos, tanto de NORSE criptogénico como de aquellos con causa identificada, presentan alteraciones en el análisis de LCR que, aunque son inespecíficas, sugieren un proceso inflamatorio.<sup>17,18</sup> Los hallazgos más frecuentes son leve pleocitosis y discreta elevación de los niveles de proteínas.<sup>4,11</sup> También se ha encontrado elevación de bandas oligoclonales o del índice de IgG en LCR en un 50% de casos.<sup>17</sup> Como se indicó anteriormente,

**Tabla 1.** Pruebas diagnósticas recomendadas para pacientes con NORSE.

| Cribado                                      | Enfermedad/agente evaluado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sección 1.<br>Abordaje inicial.              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• RM cerebral con y sin contraste +/- ARM/VRM y monitorización continua mediante EEG.</li> <li>Recomendado en todos o la mayoría de los pacientes:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Sangre/Suero</u>: Hemograma completo, cultivos de bacterias y hongos, RPR-VDRL (sífilis), VIH 1-2 con carga viral confirmatoria si es apropiado.</li> <li>• <u>Suero</u>: IgG e IgM para Chlamydia pneumoniae, Bartonella henselae, Mycoplasma pneumoniae, Coxiella burnetii, Shigella sp., y Chlamydia psittaci.</li> <li>• <u>Hisopado nasal o nasofaríngeo (de preferencia el último)</u>: Panel de anticuerpos fluorescentes directos para virus respiratorios, SARS-CoV-2.</li> <li>• <u>LCR</u>:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contaje celular, proteínas, glucosa, cultivos de bacterias y hongos.</li> <li>- PCR para VIH, VHS1, VHS2, VVZ, VEB, Mycobacterium tuberculosis. Considerar virus del Nilo Occidental, VDRL y panel de encefalitis.</li> <li>- Panel de epilepsia autoinmune (ver sección 2).</li> <li>- Considerar: estudio metagenómico para material genético no humano, perfil de citoquinas (ver sección 7), citología y citometría de flujo.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Recomendado en pacientes inmunocomprometidos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Suero</u>: IgG para Cryptococcus sp. y Toxoplasma gondii, IgG e IgM para Histoplasma capsulatum.</li> <li>• <u>Espudo</u>: Prueba GeneXpert para Mycobacterium tuberculosis.</li> <li>• <u>LCR</u>: eosinófilos, tinción de plata para hongos, PCR para VJC, CMV, VEB, VHH6, Encefalitis equina del este, enterovirus, influenza A/B, VIH, virus del Nilo Occidental, parvovirus, Listeria, Rubeola.</li> <li>• <u>Heces</u>: PCR para adenovirus y enterovirus.</li> </ul> </li> <li>Recomendado si riesgo de exposición geográfica/estacional/ocupacional.               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Capa leucocitaria y frotis de sangre periférica.</li> <li>• Inmunoensayo enzimático para enfermedad de Lyme con determinación de IgG e IgM.</li> <li>• Inmunoensayo para VHC y carga viral si es apropiado.</li> <li>• Suero y LCR para diagnóstico de Arbovirus. Paneles en suero y LCR para rickettsias, flavivirus y bunyavirus.</li> <li>• Test serológico para Acanthamoeba spp, Balamuthia mandrillaris, Baylisascaris procyonis.</li> <li>• Otros.</li> </ul> </li> <li>Considerar estudio metagenómico para material genético de microorganismos en LCR.</li> </ul> |
| Sección 2.<br>Autoinmune/<br>paraneoplásico. | <p>Recomendado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Panel de epilepsia autoinmune y paraneoplásica en suero y LCR</u>:           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incluir anticuerpos contra: LGI-1, CASPR2, Ma1, Ma2/Ta, DPPX, GAD65, NMDA, AMPA, GABA-B, GABA-A, receptor de glicina, Tr, anfiisina, CV-2/CRMP-5, neurexina-3<math>\alpha</math>, adenilato quinasa, anticuerpos anti-neuronales nucleares (Hu, Yo, Ri), citoplasma de células de Purkinje, GFAP-alfa, SOX1, canales de calcio dependiente de voltaje (tipo N y tipo P/Q), receptor de acetilcolina, AQP4, MOG, IgLON5, D2R.</li> </ul> </li> <li>• <u>Estudios serológicos adicionales (probablemente no patogénicos pero que orientan a etiología autoinmune)</u>:           <ul style="list-style-type: none"> <li>- ANA, ANCA, anticuerpos anti-tiroideos (anti-tiroglobulina y anti-TPO), anti-endomisio, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, electroforesis de proteínas séricas, factor reumatoide, enzima convertidora de angiotensina, aglutininas frías y calientes, test para SAM/LHH (triglicéridos, receptor soluble de IL-2 en suero, ferritina).</li> </ul> </li> </ul> <p>Recomendación: Reservar suero y LCR congelados para posibles test inmunológicos posteriores en laboratorio de investigación.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sección 3.<br>Neoplásico.                    | <p>Recomendado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TC toraco-abdomino-pélvica, ultrasonido pélvico o escrotal, mamografía, citología de LCR, citometría de flujo, marcadores tumorales, RM pélvica.</li> <li>• PET-TC si los anteriores no son concluyentes.</li> </ul> <p>Opcional: Biopsia de médula ósea.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Sección 4.<br>Metabólico.                    | <p>Recomendado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Sangre/suero</u>: BUN/Creatinina, LDH, pruebas de función hepática, electrolitos, calcio/fósforo/magnesio, amonio.</li> <li>• <u>Orina</u>: test para porfirias. Uroanálisis y microscopia urinaria.</li> </ul> <p>Considerar: Vitamina B1, vitamina B12, homocisteína, folato, lactato, piruvato, CK, troponinas, test para desórdenes mitocondriales (lactato, piruvato, espectroscopia por RM, biopsia muscular).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sección 5.<br>Toxicológico.                  | <p>Recomendado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzodiazepinas, anfetaminas, cocaína, fentanilo, etanol, éxtasis, metales pesados, cannabinoides sintéticos, sales de baño.</li> </ul> <p>Considerar: Panel de opiáceos, LSD, heroínas, fenciclidina, cannabis.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Sección 6.<br>Genético.                      | <p>Considerar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulta de Genética, si es posible.</li> <li>• Test genéticos para desórdenes mitocondriales (MERRF, MELAS, POLG1, SURF1, MT-ATP6) y adrenoleucodistrofia.</li> </ul> <p>Ceruloplasmina y cobre en orina de 24 horas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Secuenciación de exoma completo (incluir polimorfismos genéticos para IL-1<math>\beta</math>, IL-6, IL-10, TNF-<math>\alpha</math>, HBMG-1, TLR-4, IL-1RN, SCN1A y SCN2A), secuenciación de genoma mitocondrial y array de hibridación genómica comparada.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Sección 7.<br>Ensayo de<br>citoquinas.       | <p><u>Suero y LCR</u>: Ensayo para medición cuantitativa de IL-1<math>\beta</math>, IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, TNF <math>\alpha</math>, HMGB1, CCL2, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Adaptada y traducida con el consentimiento de NORSE institute. Se recomienda visitar la página web <https://www.norseinstitute.org/> para acceso a tablas complementarias y futuras actualizaciones.

RM = Resonancia magnética; ARM = Angiografía por resonancia magnética; VRM = Venografía por resonancia magnética; EEG = Electroencefalograma; LCR = Líquido cefalorraquídeo; SAM/LHH = Síndrome de Activación Macrofágica/ Linfocitocitosis Hemofagocítica; TC = Tomografía computarizada.

se ha reportado elevación de niveles de diversas citoquinas y quimioquinas en suero y LCR de pacientes con NORSE, destacando la IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 y CXCL10.<sup>12,14-16</sup>

#### *Electroencefalograma*

No se han establecido marcadores diagnósticos o pronósticos en EEG para el NORSE, aunque su uso es de gran importancia para la monitorización de la evolución del paciente.<sup>19</sup> Gaspard et al, en su cohorte de adultos con NORSE, identificaron distintos patrones de CE y descargas periódicas o epileptiformes en registros de EEG realizados en las primeras 24 horas desde el ingreso hospitalario. Los hallazgos más frecuentes fueron las CE de inicio unilateral (46%) y descargas también unilaterales (38%), aunque también se describieron CE y descargas bilaterales independientes, generalizadas y multifocales con menor frecuencia, sin que hubiese diferencias en las alteraciones en EEG entre NORSE criptogénico o con causa identificada.<sup>18</sup> No se han encontrado patrones característicos en las series que han recogido resultados de EEG de adultos con NORSE.<sup>19</sup>

En cuanto a la población pediátrica, un estudio analizó los hallazgos electroencefalográficos tempranos en niños con FIRES y encontró un patrón electrográfico inicial en todos los pacientes, compuesto por actividad focal rápida de pequeña/mediana amplitud acompañado de CE focales que cambiaban al hemisferio contralateral en más del 50% de los casos. También se describieron otros dos patrones: CE infrecuentes con evolución gradual a SE y complejos beta-delta similares al patrón “delta-brush” o “delta en cepillo”. La identificación de estos patrones podría facilitar el diagnóstico temprano de esta entidad en dicha población.<sup>20</sup>

#### *Neuroimagen*

La resonancia magnética (RM) cerebral es la prueba de neuroimagen de elección ante la sospecha de NORSE, ya que permite identificar anomalías estructurales y descartar varias etiologías que podrían explicar el EER.<sup>11</sup> Se han encontrado anomalías no específicas en RM cerebral entre el 50% y 70% de adultos con NORSE, tratándose principalmente de lesiones hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR. Estas lesiones pueden ser bilaterales, sobre todo en sujetos con NORSE criptogénico, o unilaterales, ubicándose con mayor frecuencia en áreas límbicas y neocorticales.<sup>8,9,11,18,21</sup> En niños con FIRES hasta un 40% tiene una RM cerebral inicial patológica, siendo el lóbulo temporal y los ganglios de la base las estructuras más afectadas.<sup>11</sup> El aumento de señal en el claustrum se ha descrito como un signo radiológico temprano en niños con FIRES, el cual suele desaparecer tras cesar el EE.<sup>19</sup>

En la fase crónica del NORSE, puede haber resolución de las hiperintensidades mencionadas, siendo

el hallazgo más frecuente en la RM cerebral la atrofia tanto cortical como de distribución difusa.<sup>9,11</sup> La presencia de atrofia del hipocampo se ha relacionado con la duración del EE.<sup>19</sup>

En cuanto al PET-FDG, se han observado alteraciones en esta prueba en la gran mayoría de pacientes con NORSE, incluso en etapas tempranas y en ausencia de afectación estructural en la RM cerebral, y se ha planteado como posible marcador de la enfermedad.<sup>21,22</sup> Estas anomalías incluyen tanto hiper como hipometabolismo, uni o bilateral, principalmente en la amígdala y el hipocampo, pudiendo persistir en algún grado tras la inmunoterapia. Además, la presencia de hipometabolismo en el PET-FDG inicial se ha mostrado como predictor de mal pronóstico funcional al momento del alta hospitalaria.<sup>21</sup>

#### **Etiología**

Tras un estudio diagnóstico extenso, se consigue establecer una causa aproximadamente en la mitad de los pacientes adultos con NORSE.<sup>18,19</sup> En el NORSE de etiología conocida, la causa más frecuente está comprendida por las encefalitis autoinmunes, tanto paraneoplásicas como idiopáticas, en un 40% de los casos, siendo los anticuerpos contra el receptor anti-NMDA y contra el canal de potasio dependiente de voltaje los más frecuentemente reportados. No se ha identificado de forma consistente anticuerpos asociados con NORSE en niños.<sup>7,11,18,19</sup>

Las encefalitis infecciosas abarcan cerca del 10% de pacientes con NORSE, producidas por agentes como el virus de Epstein-Barr, virus de la varicela-zoster o *Mycoplasma pneumoniae*. Otras etiologías mucho más raras incluyen cuadro genéticos, neoplásicos – como la carcinomatosis leptomeningea – o de origen tóxico-metabólico.<sup>3,7,18</sup>

Algunos datos clínicos y de pruebas complementarias, permitirían distinguir los casos de NORSE criptogénico de aquellos con alguna causa conocida. Al compararse con pacientes con NORSE secundario a encefalitis por anticuerpos anti-NMDA, los sujetos con NORSE criptogénico presentan: fiebre prodrómica y alteraciones bilaterales simétricas en RM cerebral con mayor frecuencia, menos prevalencia de movimientos involuntarios, ausencia de síntomas psiquiátricos y ausencia de bandas oligoclonales en LCR.<sup>9</sup> Además, se ha propuesto una escala para intentar predecir el desarrollo de NORSE criptogénico en las fases tempranas del EER. Esta escala, diseñada por Yanagida et al, se basa en una serie de 6 criterios clínicos que se pueden ver en la Tabla 2 y ha demostrado una sensibilidad de 93.9% y especificidad de 100% para predecir la aparición de NORSE criptogénico en sujetos con EER con síntomas motores predominantes y sin etiología clara, cuando el puntaje es  $\geq 5$ .<sup>23</sup>



**Tabla 2.** Criterios clínicos de la Escala para predicción de NORSE criptogénico.

| Criterio clínico                                                                                                                                                            | Puntaje  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1. EER de reciente aparición altamente resistente a FAC convencionales                                                                                                      | 1        |
| 2. Individuo sano previo al inicio del EE                                                                                                                                   | 1        |
| 3. Presencia de fiebre como parte de los pródromos previos al inicio del EE                                                                                                 | 1        |
| 4. Ausencia de alteraciones del comportamiento o de memoria durante los pródromos previos al inicio del EE                                                                  | 1        |
| 5. Ausencia de disquinesias oro-faciales o de extremidades a pesar de disminución profunda del nivel de consciencia.                                                        | 1        |
| 6. Hiperintensidades simétricas (localizadas en hipocampos, fimbria, amígdala, claustrum, o corteza opercular perisilviana) en secuencias DWI o T2/FLAIR en la RM cerebral. | 1        |
| <b>TOTAL</b>                                                                                                                                                                | <b>6</b> |

Adaptado de Yanagida et al, 2020.(22)  
 EER = Estado epiléptico refractario; FAC = Fármacos anti-crisis; EE = Estado epiléptico; RM = Resonancia magnética.

### Tratamiento

Hasta el momento, no existe tratamiento específico para el NORSE. El tratamiento inicial para el control de las CE y el EE siguen siendo los FAC tradicionales; sin embargo, estos tienen una baja tasa de efectividad, principalmente en la fase aguda del NORSE, por lo que la gran mayoría de pacientes requerirán el uso de fármacos anestésicos y hasta un tercio necesitarán múltiples anestésicos para el control de las CE.<sup>7,11</sup> Por su parte, el uso de barbitúricos a dosis suficientes para inducir patrón brote-supresión en EEG ha mostrado detener las CE.<sup>24</sup> El problema con estas opciones de tratamiento es que el uso de anestésicos se ha relacionado con peor pronóstico funcional y mortalidad en el NORSE, en tanto que la inducción prolongada de patrón brote-supresión se ha asociado a mayor duración de la ventilación mecánica, aumento del índice de complicaciones y peor pronóstico cognitivo en sujetos con EER.<sup>11,18</sup>

Dada la fisiopatología propuesta para el NORSE, basada en un mecanismo neuroinflamatorio, se han utilizado diferentes inmunoterapias como parte de su tratamiento. Aunque se carece de ensayos clínicos que permitan demostrar la eficacia real de estos fármacos, algunos reportes de casos o estudios observacionales han sugerido una mejoría en el desenlace de los pacientes con su uso y, aunque parecen ser menos efectivos en población pediátrica, recomiendan su instauración temprana.<sup>7,11</sup>

A continuación, se detallan las distintas opciones de inmunoterapia y otros tratamientos adicionales que se han ensayado en NORSE. Además, la Figura 1 muestra un algoritmo de tratamiento secuencial para el NORSE según las alternativas propuestas.

### Tratamientos de 1° línea

La 1° línea de inmunoterapia en el NORSE la constituyen los corticoesteroides intravenosos, Inmunoglobulinas intravenosas (Ig-IV) y plasmaféresis. Los resultados en cuanto a la eficacia de estos fármacos son dispares, llegando a ser desalentadores en algunos casos, aun cuando el tratamiento se ha iniciado de forma temprana.<sup>19,24</sup> Sin embargo, algunas publicaciones han reportado la eficacia del uso de pulsos de Metilprednisolona intravenosos e Ig-IV en pacientes con FIRES.<sup>25</sup> Estas terapias también se han empleado de forma crónica como parte del tratamiento de la epilepsia propia de esta entidad, sin clara mejoría clínica.<sup>24</sup> Por otro lado, se ha reportado control de las CE en una serie de 3 adultos con NORSE tratados con plasmaféresis, uno de ellos como primera inmunoterapia y los restantes con mala respuesta a corticoesteroides +/- Ig-IV, y, más recientemente, en una mujer adulta con NORSE con mala respuesta a corticoesteroides.<sup>26,27</sup>

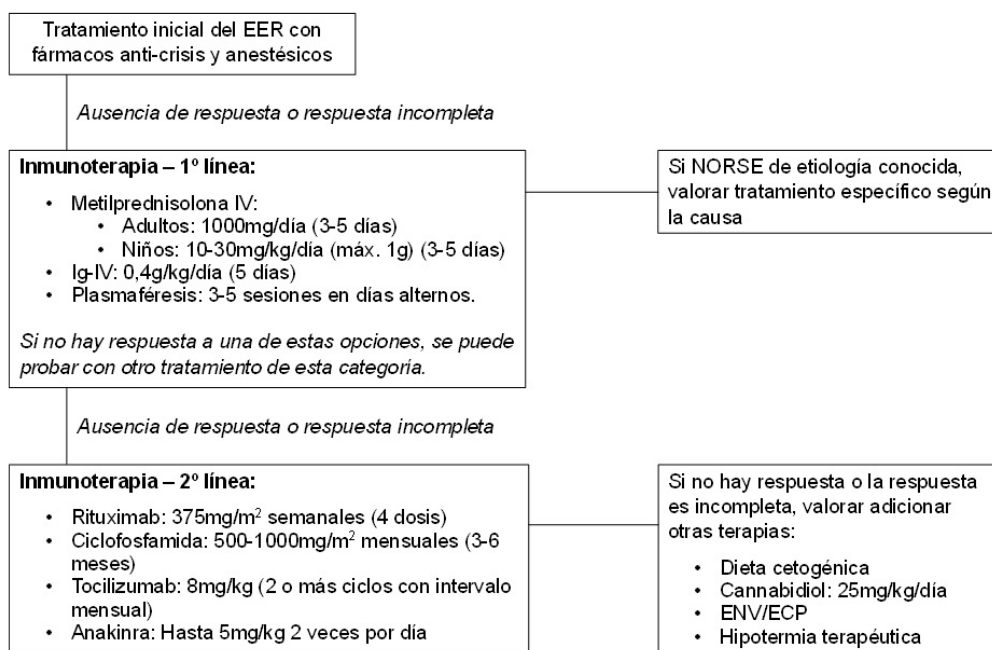
### Tratamientos de 2° línea

La segunda línea de tratamiento la conforman, clásicamente, fármacos inmunosupresores como tacrolimus, azatioprina y ciclofosfamida, y el rituximab, que es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20. Estos fármacos han revelado resultados mixtos en cuanto a su eficacia en NORSE.<sup>3,9,11</sup> Se han reportado casos aislados de FIRES y mejoría tras inicio azatioprina y tacrolimus; en tanto que, estudios observacionales con números limitados de pacientes han mostrado respuesta clínica con el uso de rituximab y ciclofosfamida en NORSE criptogénico.<sup>19</sup>

Por otro lado, las publicaciones más recientes sobre inmunoterapia en NORSE se basan, principalmente, en el uso de fármacos anti-citoquinas como tocilizumab y anakinra. Cantarin et al han aportado datos sobre el beneficio clínico y seguridad del tocilizumab, un inhibidor del receptor de la IL-6, en dos pacientes pediátricos con NORSE en los que se había hallado elevación de niveles de IL-6 en LCR.<sup>28</sup> También se ha registrado mejoría de las CE y de los cambios electroencefalográficos asociados tras dos dosis de tocilizumab en una mujer adulta con NORSE y mala respuesta a inmunoterapia de 1° línea y rituximab.<sup>29</sup> De igual manera, Jun et al reportaron la eficacia del tocilizumab en 6 de 7 adultos con NORSE refractario a inmunoterapia convencional (incluyendo rituximab en varios de los casos) tras 1 o 2 dosis de dicho fármaco y en un intervalo de 3-10 días desde su administración.<sup>14</sup>

Anakinra, un inhibidor recombinante del receptor de IL-1, se ha ensayado tanto en adultos como niños con NORSE. Una cohorte pediátrica de FIRES de publicación reciente, demostró que el anakinra redujo la duración de la ventilación mecánica, tiempo de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos y tiempo de hospitalización en esta población, registrándose sólo un caso en el que el trata-

**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento para NORSE.



Adaptado de Sculier et al, 2018 (7); Specchio et al, 2020 (11); y Mantoan et al, 2021 (19).  
EER = Estado epiléptico refractario; Ig-IV = Inmunoglobulinas intravenosas; ENV = Estimulación del nervio vago; ECP = Estimulación cerebral profunda

miento tuvo que ser suspendido debido a infección grave.<sup>30</sup> También se ha reportado su eficacia en un adulto de 21 años con FIRES refractario a inmunoterapia de 1º línea, en el que se observó cese de las CE en las 24 horas posteriores al inicio del fármaco.<sup>31</sup>

#### Otras terapias

La dieta cetogénica se ha utilizado ampliamente en pacientes con epilepsia refractaria y también se ha empleado en NORSE, tanto en la etapa aguda como en la crónica. Se ha teorizado que la dieta cetogénica tiene un efecto anti-crisis, mediado por la inhibición de los receptores AMPA, pero también un efecto anti-inflamatorio.<sup>11,32</sup> La dieta cetogénica ha mostrado reducir las CE y mejorar el pronóstico cognitivo de niños con FIRES; además, se ha objetivado mejoría del EE en adultos con EER, algunos de ellos cumpliendo con la definición de NORSE.<sup>25,33</sup>

El cannabidiol, es otra alternativa terapéutica en NORSE que ha mostrado control de las CE, actuando a través de la reducción de la neurotransmisión mediada por glutamato y GABA.<sup>32</sup> En una cohorte de niños con FIRES sin respuesta a FAC e inmunoterapia, 5 de 7 niños tratados con cannabidiol, en dosis de hasta 25mg/kg/día, registraron reducción de la frecuencia y duración de las CE en la fase crónica, en tanto que otro de los pacientes presentó cese del EER al usarse el cannabidiol en la fase aguda.<sup>34</sup>

La estimulación cerebral profunda y la estimulación

del nervio vago (ENV) también parecen tener efectos favorables, al menos parciales, en el control de la epilepsia refractaria en pacientes con FIRES.<sup>11,24,32</sup> Existe un caso publicado en el que se suprimió por completo el EE durante 72 horas tras implantarse la ENV en un adulto con NORSE y, aunque las CE reaparecieron y el paciente acabó falleciendo, proporciona información sobre el posible uso de esta alternativa en la fase aguda del NORSE.<sup>35</sup>

Otras alternativas de las que hay escasa evidencia de mejoría clínica en niños con FIRES incluyen la hipotermia terapéutica a 33°C, como terapia adyuvante, y la infusión intravenosa de sulfato de magnesio.<sup>19,32</sup> Finalmente, la cirugía podría ser una opción para la epilepsia refractaria al tratamiento médico, en casos en que los estudios de neuroimagen, medicina nuclear y electroencefalográficos indiquen alguna anomalía focal limitada y unilateral asociada al NORSE.<sup>36,37</sup>

#### Pronóstico

El NORSE suele asociarse a una alta morbi-mortalidad a corto y largo plazo. Durante la fase aguda del NORSE, la mortalidad oscila entre el 12% y 40% según distintas series. La mortalidad se ha relacionado principalmente con el desarrollo de complicaciones sistémicas (acidosis, hipernatremia, infecciones, etc.), el uso de anestésicos y la presencia de EE incontrolable.<sup>5,10,17,18</sup> De aquellos supervivientes a la fase aguda, un 30% man-

tienen algún grado de discapacidad durante el seguimiento, con una mediana de 2 puntos en la Escala de Rankin modificada; mientras que hasta el 10% fallecen en los 6 meses próximos.<sup>5,17</sup>

### NORSE y COVID-19

La infección por SARS-CoV-2 se ha asociado a múltiples complicaciones neurológicas, entre ellas a la aparición de CE en pacientes sin antecedentes neurológicos relacionados y a la descompensación de las CE en sujetos con epilepsia previa. Se han propuesto múltiples mecanismos que conectan las CE y la infección por SARS-CoV-2, que van desde afectación indirecta del SNC producto de las alteraciones metabólicas que conlleva la respuesta inflamatoria sistémica que puede acompañar a esta infección, hasta lesiones cerebrales estructurales de naturaleza isquémica, inflamatoria o por invasión directa del virus.<sup>38</sup>

Desde el comienzo de la pandemia de COVID-19 se han registrado varios casos de pacientes con NORSE en el contexto de la infección por SARS-CoV-2. La mayoría de éstos, corresponden a cuadros de encefalitis autoinmune posible o definida, identificándose anticuerpos anti-NMDA en LCR, de probable origen post-infeccioso, con respuestas a inmunoterapia y desenlaces discordantes.<sup>39-41</sup> También se ha reportado el caso de un individuo con NORSE, presentándose como EENC, sin síntomas o signos de infección sistémica por SARS-CoV-2 y sin alteraciones en neuroimagen, con presencia de RNA viral en el estudio de LCR, con respuesta parcial tras tratamiento con inmunoterapia (corticosteroides e Ig-IV) y remdesivir.<sup>42</sup>

Recientemente, se ha publicado el caso de un paciente que 10 días después de la administración de la primera dosis de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (desarrollada por Oxford-AstraZeneca) presentó un NORSE, sin hallarse positividad para el RNA viral en repetidas pruebas de PCR y con alteraciones en RM cerebral que se correlacionaron con cambios post-ictales. Tras tratamiento con varios FAC y corticosteroides el sujeto presentó buena evolución clínica, pudiendo descenderse la dosis de FAC durante el seguimiento. Los autores de esta publicación teorizan que, al ingresar al SNC, el vector viral de la vacuna podría haber inducido una cascada inflamatoria con la consecuente epileptogénesis, simulando uno de los mecanismos por los que la infección por SARS-CoV-2 produce clínica neurológica.<sup>43</sup>

### Conclusiones

El NORSE es una presentación clínica que puede constituir un verdadero desafío diagnóstico y se asocia a porcentajes altos de mortalidad y discapacidad. El conocimiento de su fisiopatología, así como de las distintas opciones terapéuticas, es de vital importancia para su tra-

tamiento oportuno e intentar mejorar el pronóstico de esta entidad. Se requieren más estudios que permitan definir con mayor certeza los aspectos fisiopatológicos y terapéuticos del NORSE.

### 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):1515-23. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>
2. Falco-Walter J, Bleck T. Treatment of Established Status Epilepticus. *J Clin Med*. 2016;5(5):49. <https://doi.org/10.3390/jcm5050049>
3. Gofton TE, Gaspard N, Hocker SE, Loddenkemper T, Hirsch LJ. New onset refractory status epilepticus research: What is on the horizon? *Neurology*. 2019;92(17):802-10. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007322>
4. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, Loddenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia*. 2018;59(4):745-52. <https://doi.org/10.1111/epi.14022>
5. Jayalakshmi S, Vooturi S, Sahu S, Yada PK, Mohandas S. Causes and outcomes of new onset status epilepticus and predictors of refractoriness to therapy. *J Clin Neurosci*. 2016;26:89-94. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.06.032>
6. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018;59(4):739-44. <https://doi.org/10.1111/epi.14016>
7. Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure*. 2019;68:72-8. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.018>
8. Matthews E, Alkhachroum A, Massad N, Letchinger R, Doyle K, Claassen J, et al. New-onset super-refractory status epilepticus: A case series of 26 patients. *Neurology*. 2020;95(16):e2280-5. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010787>
9. Iizuka T, Kanazawa N, Kaneko J, Tominaga N, Nonoda Y, Hara A, et al. Cryptogenic NORSE: Its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2017;4(6):e396. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000396>
10. Kramer U, Chi C-S, Lin K-L, Specchio N, Sahin M, Olson H, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Pathogenesis, treatment, and

- outcome: A multicenter study on 77 children. *Epilepsia*. 2011;52(11):1956-65. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03250.x>
11. Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(8):897-905. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14553>
  12. Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, Takahashi Y, Shiomi M, Hayashi M. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(7):820-2. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309388>
  13. van Baalen A, Vezzani A, Häusler M, Kluger G. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis. *Neuropediatrics*. 2016;48(01):005-18. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597271>
  14. Jun J-S, Lee S-T, Kim R, Chu K, Lee SK. Tocilizumab treatment for new onset refractory status epilepticus: Tocilizumab for NORSE. *Ann Neurol*. 2018;84(6):940-5. <https://doi.org/10.1002/ana.25374>
  15. Kothur K, Bandodkar S, Wienholt L, Chu S, Pope A, Gill D, et al. Etiology is the key determinant of neuroinflammation in epilepsy: Elevation of cerebrospinal fluid cytokines and chemokines in febrile infection-related epilepsy syndrome and febrile status epilepticus. *Epilepsia*. 2019;60(8):1678-88. <https://doi.org/10.1111/epi.16275>
  16. Clarkson BDS, LaFrance-Corey RG, Kahoud RJ, Farias-Moeller R, Payne ET, Howe CL. Functional deficiency in endogenous interleukin-1 receptor antagonist in patients with febrile infection-related epilepsy syndrome. *Ann Neurol*. 2019;85(4):526-37. <https://doi.org/10.1002/ana.25439>
  17. Gugger JJ, Husari K, Probasco JC, Cervenka MC. New-onset refractory status epilepticus: A retrospective cohort study. *Seizure*. 2020;74:41-8. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.12.002>
  18. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera C, Probasco JC, Jongeling AC, et al. New-onset refractory status epilepticus. *Neurology*. 2015;85:1604-13. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001940>
  19. Mantoan Ritter L, Nashef L. New-onset refractory status epilepticus (NORSE). *Pract Neurol*. 2021;21(2):119-27. <https://doi.org/10.1136/pract-neurol-2020-002534>
  20. Farias-Moeller R, Bartolini L, Staso K, Schreiber JM, Carpenter JL. Early ictal and interictal patterns in FIRES: The sparks before the blaze. *Epilepsia*. 2017;58(8):1340-8. <https://doi.org/10.1111/epi.13801>
  21. Strohm T, Steriade C, Wu G, Hantus S, Rae-Grant A, Larvie M. FDG-PET and MRI in the Evolution of New-Onset Refractory Status Epilepticus. *Am J Neuroradiol*. 2019;40(2):238-44. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5929>
  22. Nardetto L, Zoccarato M, Santelli L, Tiberio I, Cecchin D, Giometto B. 18F-FDG PET/MRI in cryptogenic new-onset refractory status epilepticus: a potential marker of disease location, activity and prognosis? *J Neurol Sci*. 2017;381:100-2. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.021>
  23. Yanagida A, Kanazawa N, Kaneko J, Kaneko A, Iwase R, Suga H, et al. Clinically based score predicting cryptogenic NORSE at the early stage of status epilepticus. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2020;7(5):e849. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000849>
  24. Howell KB, Katanyuwong K, Mackay MT, Bailey CA, Scheffer IE, Freeman JL, et al. Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome: FIRES: A Neocortical Epileptic Syndrome. *Epilepsia*. 2012;53(1):101-10. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03350.x>
  25. Sakuma H, Horino A, Kuki I. Neurocritical care and target immunotherapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. *Biomed J*. 2020;43(3):205-10. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.03.009>
  26. Li J, Saldivar C, Maganti RK. Plasma exchange in cryptogenic new onset refractory status epilepticus. *Seizure*. 2013;22(1):70-3. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.09.011>
  27. Shrivastava M. Plasma Exchange as a Therapeutic Modality in a Rare Case of Cryptogenic New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE). *J Clin Diagn Res*. 2017;11(7):ED33-4. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/29878.10292>
  28. Cantarín-Extremuera V, Jiménez-Legido M, Duat-Rodríguez A, García-Fernández M, Ortiz-Cabrera NV, Ruiz-Falcó-Rojas ML, et al. Tocilizumab in pediatric refractory status epilepticus and acute epilepsy: Experience in two patients. *J Neuroimmunol*. 2020;340:577142. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.577142>
  29. Donnelly JP, Kasatwar N, Hafeez S, Seifi A, Gilbert A, Barthol C, et al. Resolution of cryptogenic new onset refractory status epilepticus with tocilizumab. *Epilepsy Behav Rep*. 2021;15:100431. <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2021.100431>
  30. Lai Y, Muscal E, Wells E, Shukla N, Eschbach K, Hyeong Lee K, et al. Anakinra usage in febrile infection related epilepsy syndrome: an international cohort. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(12):2467-74. <https://doi.org/10.1002/acn3.51229>
  31. Westbrook C, Subramaniam T, Seagren RM, Tarula E, Co D, Furstenberg-Knauff M, et al. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) treated successfully with Anakinra in a 21-year-old woman. *WMJ*. 2019;118(3):135-9.



32. Serino D, Santarone M, Caputo D, Fusco L. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): prevalence, impact and management strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:1897-903. <https://doi.org/10.2147/NDT.S177803>
33. Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, Roehl K, Henry B, Kossoff EH, et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology.* 2014;82(8):665-70. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000151>
34. Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, Bluvstein J, Charuta J, Ciliberto MA, et al. Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases. *J Child Neurol.* 2017;32(1):35-40. <https://doi.org/10.1177/0883073816669450>
35. Kurukumbi M, Leiphart J, Asif A, Wang J. Vagus Nerve Stimulation (VNS) in Super Refractory New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE). *Case Rep Neurol Med.* 2019;2019:1-4. <https://doi.org/10.1155/2019/7852017>
36. Juhász C, Buth A, Chugani DC, Kupsky WJ, Chugani HT, Shah AK, et al. Successful surgical treatment of an inflammatory lesion associated with new-onset refractory status epilepticus. *Neurosurg Focus.* 2013;34(6):E5. <https://doi.org/10.3171/2013.3.FOCUS1336>
37. Marashly A, Lew S, Koop J. Successful surgical management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) presenting with gelastic seizures in a 3 year old girl. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2017;8:18-26. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2017.05.002>
38. Narula N, Joseph R, Katyal N, Daouk A, Acharya S, Avula A, et al. Seizure and COVID-19: Association and review of potential mechanism. *Neurol Psychiatry Brain Res.* 2020;38:49-53. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2020.10.001>
39. Dono F, Carrarini C, Russo M, De Angelis MV, Anzellotti F, Onofri M, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) in post SARS-CoV-2 autoimmune encephalitis: a case report. *Neurol Sci.* 2021;42(1):35-8. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04846-z>
40. Monti G, Giovannini G, Marudi A, Bedin R, Melegari A, Simone AM, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19. *Seizure.* 2020;81:18-20. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.07.006>
41. Manganotti P, Furlanis G, Ajčević M, Moras C, Bonzi L, Pesavento V, et al. Intravenous immunoglobulin response in new-onset refractory status epilepticus (NORSE) COVID-19 adult patients. *J Neurol.* 2021;268(10):3569-73. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10468-y>
42. Karvigh SA, Vahabizad F, Mirhadi MS, Banihashemi G, Montazeri M. COVID-19-related refractory status epilepticus with the presence of SARS-CoV-2 (RNA) in the CSF: a case report. *Neurol Sci.* 2021;42(7):2611-4. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05239-6>
43. Aladdin Y, Shirah B. New-onset refractory status epilepticus following the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. *J Neuroimmunol.* 2021;357:577629. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577629>



# Síndrome de desmielinización osmótica (ODS): Tres reportes de caso

## *Osmotic demyelination syndrome (ODS): Three case reports*

José Luis Bustos-Sánchez,<sup>1</sup> Mónica Alexandra Alonso-Niño,<sup>2</sup> Juan Pablo Ovalle-Rojas,<sup>3</sup> María Paula Aguilera,<sup>4</sup> Angie Carolina Salas-Niño,<sup>5</sup> Álvaro Javier Granados-Alva<sup>6</sup>

### Resumen

Se presentan 3 casos en relación al síndrome de desmielinización osmótica resaltando las características en la neuroimagen.

### Caso clínico

Hombres de 54 y 40 años con hábito enólico, que presentaron alteración del estado de conciencia. El primero estuvo asociado a hiponatremia severa rápidamente corregida; el segundo, en contexto de encefalopatía hepática refractaria (fig.1A-C primer caso, fig.2 A y B segundo caso) y el tercer caso, mujer de 24 años con diabetes mellitus tipo 1 y estado hiperosmolar, que posterior a corrección de hiponatremia, permaneció con alteración del estado de conciencia (Fig 2. C y D). En los tres casos se reconocen imágenes compatibles con un síndrome de desmielinización osmótica.

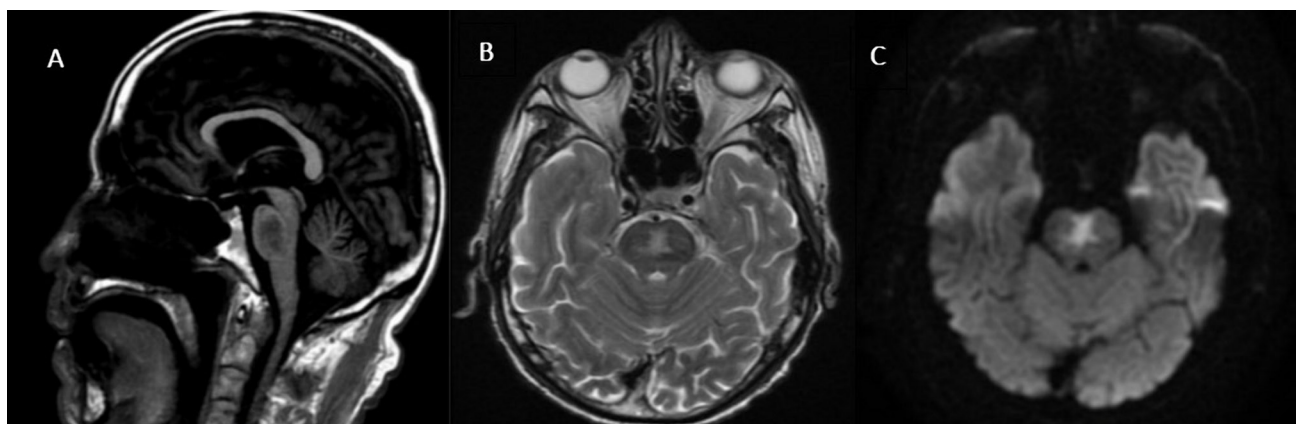
En la imagen por resonancia magnética (IRM) es característica una alta señal en T2 y DWI en el puente de Varolio, con el clásico “signo del tridente”.<sup>1,2</sup>

### Referencias

1. Lv X, Hong Q, Lin X, Chen W, Tian Y. Osmotic Demyelination Syndrome: Clinical, Neuroimaging Characteristics, and Outcomes in a Series of 18 Cases. Xu Y, editor. BioMed Research International. 28 de mayo de 2021;2021:1-9. <https://doi.org/10.1155/2021/9944632>
2. Kim JH, Park NH, Park JY, Kim S-J. Serial Magnetic Resonance Imaging Findings in Hyperglycemia-Related Osmotic Demyelination Syndrome: A Case Report. J Korean Soc Radiol. 2020;81(1):243. <https://doi.org/10.3348/jksr.2020.81.1.243>

**Palabras clave:** *mielinolisis, hiponatremia, enfermedad metabólica*

**Keywords:** *myelinolysis, hyponatremia, metabolic disease*



**Figura 1.** (A) IRM con Secuencia sagital con información T1 con cambios de hipointensidad localizada en el puente a nivel central, sin efecto expansivo (B) Secuencia en T2 axial en donde apreciamos hiperintensidad central con leve configuración triangular en “tridente” con respeto de la señal en la periferia pontina. (C). Secuencia de difusión DWI con valor de B1000 con restricción al movimiento a las moléculas de agua.

<sup>1</sup>Neurólogo Hospital universitario San Rafael, Tunja, Boyacá, Colombia.

<sup>2</sup>Residente de neurología Universidad del Sinú, Cartagena, Bolívar, Colombia.

<sup>3</sup>Neuroradiólogo Clínica Medicadiz, Ibagué, Tolima, Colombia.

<sup>4</sup>Médico Universidad Pontificia Javeriana, Bogotá, Colombia.

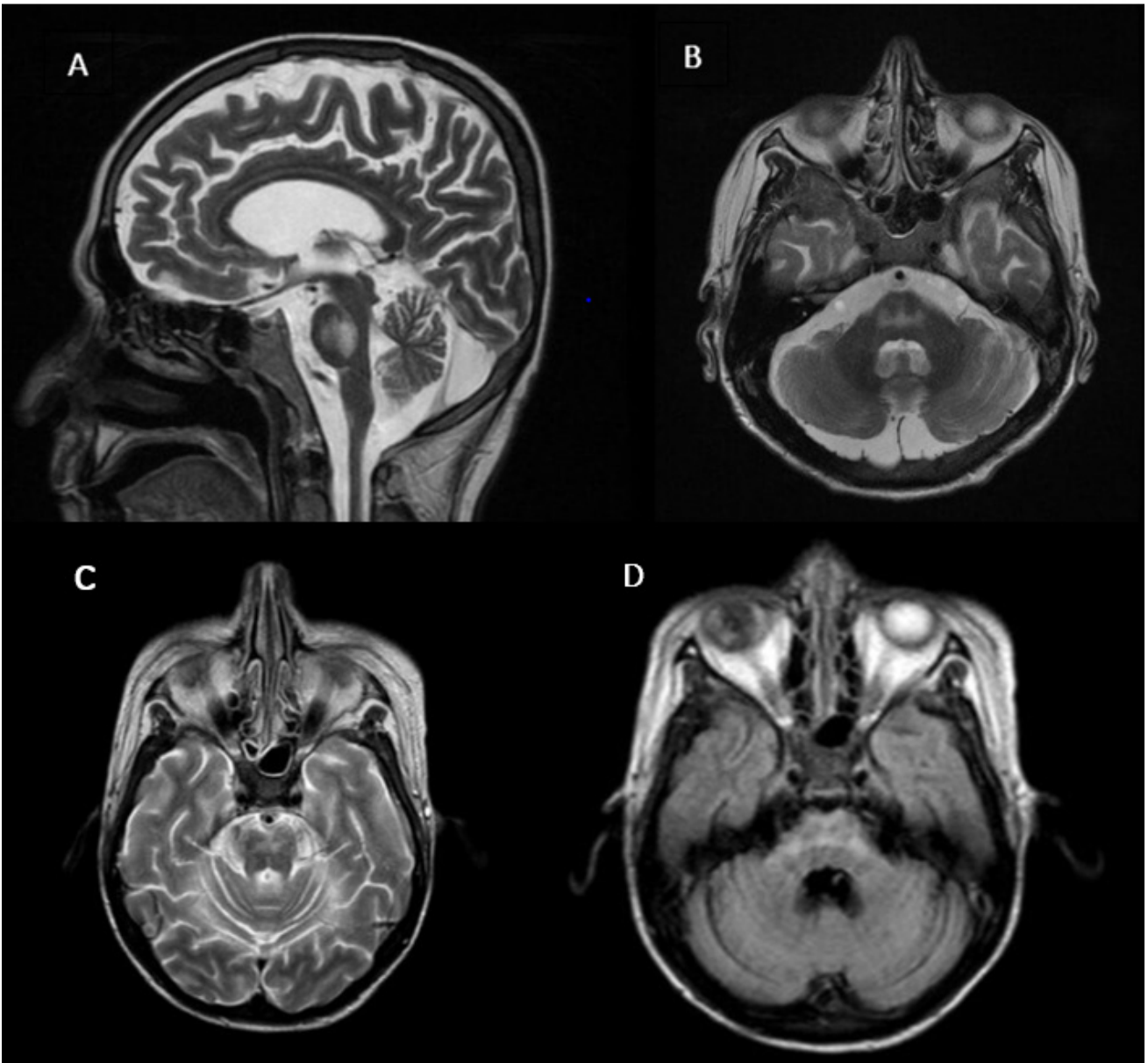
<sup>5</sup>Médico Hospital universitario San Rafael Tunja, Boyacá, Colombia.

<sup>6</sup>Médico interno Hospital universitario San Rafael Tunja, Boyacá, Colombia

Correspondencia:

Mónica Alonso M.D, Residente de Neurología, Universidad del Sinú, Colombia.

E-mail: monik200655@hotmail.com



**Figura 2.** (A). IRM con secuencia con información en T2 sagital donde se aprecia hiperintensidad central pontina sin efecto expansivo. (B) IRM con secuencia axial de T2 con hiperintensidad con patrón típico de "tridente", compromiso central y respecto de las fibras hacia la periférica del puente. (C). IRM con secuencia con información T2 axial donde existen cambios de hiperintensidad de predominio central triangular. (D) IRM con secuencia con información FLAIR con hiperintensidad central y configuración triangular que se correlaciona con lo demostrado en el T2.

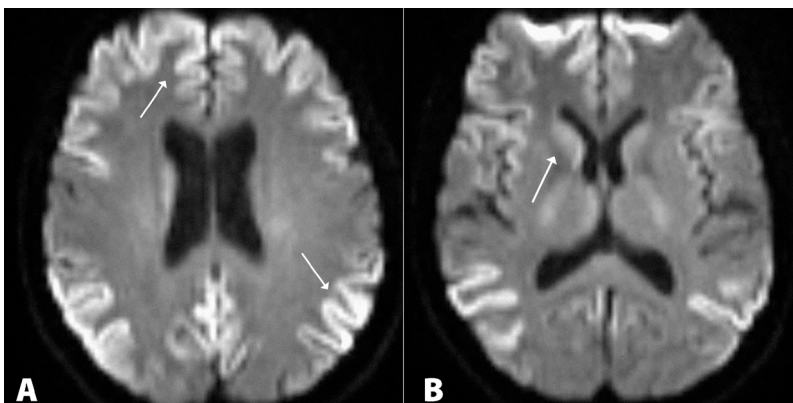
## Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

*Creutzfeldt-Jakob disease*Rafael Peñarete-Nader,<sup>1</sup> Laura Duque-Guidales,<sup>1</sup> Jorge Cifuentes-Behar,<sup>1</sup> Luis Salcedo-Pérez<sup>2</sup>**Caso clínico**

Mujer de 61 años que ingresa al servicio de urgencias por cuadro de dos meses de evolución caracterizado por cambios de comportamiento, alucinaciones y delirio de persecución, además desorientación temporo-espacial, pérdida del control de esfínteres y labilidad afectiva. Al examen neurológico; lenguaje incoherente, dificultad para ejecutar órdenes complejas, prosopagnosia, bradipsiquia, anomia y severa disfunción ejecutiva, además hiperreflexia generalizada, mioclonías y marcha atáxica. La resonancia magnética de cerebro en imágenes ponderadas por difusión reveló hiperintensidad de las circunvoluciones corticales de los lóbulos frontales y parietales, llamada cinta cortical (Imagen 1 – A, flechas) y en la cabeza del núcleo caudado derecho (Imagen 1 – B, flecha).

El electroencefalograma reveló descargas periódicas generalizadas sin actividad epileptiforme. El estudio de líquido cefalorraquídeo fue normal y la proteína 14-3-3 negativa. Teniendo en cuenta el rápido deterioro de la paciente, los elementos imaginológicos y la exclusión de

otras causas de encefalopatía, se planteó el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, entidad neurodegenerativa rápidamente progresiva y fatal, cuya prevalencia mundial es de aproximadamente 1 a 2 caso por cada millón de personas anualmente.<sup>1</sup> Es causada por la acumulación de proteína priónica anormal en el encéfalo, provocando su degeneración (degeneración espongiiforme neuronal) y posteriormente la muerte celular,<sup>2</sup> lo que conlleva a una demencia rápidamente progresiva asociada a mioclonías y múltiples alteraciones neurológicas y en última instancia a la muerte.<sup>3</sup> Los hallazgos habituales en la resonancia magnética incluyen hiperintensidad de la corteza, los núcleos talámicos pulvinar y dorsomedial, y los ganglios basales en secuencias ponderadas en difusión y T2.<sup>4</sup> La proteína 14-3-3 en LCR es un marcador conocido de la enfermedad priónica, pero con una sensibilidad que varía entre un 56% y un 96 %, por lo que su negatividad no descarta el diagnóstico.<sup>5,6</sup> La paciente falleció en su casa 22 semanas después de la aparición de los síntomas sin poder llevarse a cabo estudio anatomopatológico.



**Imagen 1.** Resonancia magnética de cerebro en imágenes ponderadas por difusión. A. hiperintensidad de las circunvoluciones corticales de los lóbulos frontales y parietales, llamada cinta cortical (flechas). B. hiperintensidad en la cabeza del núcleo caudado derecho (flecha).

<sup>1</sup>Unidad de Neurociencias. Servicio de Neurología, Clínica SOMER, Rionegro, Antioquia, Colombia.

<sup>2</sup>Instituto Regional Materno Infantil y Especialidades, IRMIE, Baní, República Dominicana.

Correspondencia:

Dr. Rafael Peñarete Nader.

Unidad de Neurociencias. Servicio de Neurología, Clínica SOMER, calle 38 # 54 A – 35. Rionegro Antioquia, Colombia.

Teléfono: 5699999, extensión 191

E-mail: rafaelpenarete@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3852-3988>

## Referencias

1. Ukisu R, Kushihashi T, Tanaka E, Baba M, Usui N, Fujisawa H, et al. Diffusion-weighted MR imaging of early-stage Creutzfeldt- Jakob disease: typical and atypical manifestations. *Radiographics*. 2006;26:S191–204. <https://doi.org/10.1148/rg.26si065503>
2. Prusiner SB. Neurodegenerative Diseases and Prions. *N Engl J Med*. 2001;344:1516–26. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105173442006>
3. Caramelli M, Ru G, Acutis P, Forloni G. Prion diseases: current understanding of epidemiology and pathogenesis, and therapeutic advances. *CNS Drugs*. 2006;20:15–28. <https://doi.org/10.2165/00023210-200620010-00002>
4. Zanusso G. Should MRI signs be included in the diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease?. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2:68–9. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0121>
5. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med*. 1996;335:924-30. <http://doi.org/10.1056/NEJM199609263351303>
6. Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S, Wiltfang J, et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 1998;43:32-40. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410430109>

**Palabras clave:** enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad priónica, demencia, resonancia magnética, difusión. (DeCS)

**Keywords:** creutzfeldt-Jakob disease, prion diseases, dementia, magnetic resonance imaging, diffusion. (MeSH).

**Declaración de conflictos de interés:** No existen potenciales conflictos de interés para ninguno de los autores en este informe científico.

**Fuentes de financiamiento:** Los autores no han declarado fuente alguna de financiamiento para este informe científico.

# Síndrome de Arlequín

## *Harlequin syndrome*

Laura Alvis-Castaño,<sup>1</sup> Israel Arellano-Lozano,<sup>2</sup> Tania L. Vieyra-Medina<sup>3</sup>

### Resumen

Se trata de una mujer de 37 años, quien acudió por presentar eritema hemifacial derecho y diaforesis posterior a la realización de ejercicio y eventos estresantes de un año de evolución. Mediante la exploración física y los estudios paraclínicos se descartaron causas estructurales. Por lo tanto, se otorgó el diagnóstico de síndrome de arlequín. Se explicaron las medidas terapéuticas a la paciente y se le dio seguimiento.

**Palabras clave:** Síndrome de arlequín, anhidrosis, rubor hemifacial, autonómico, abordaje

### Abstract

We herein report the case of a 37-year-old woman who sought medical attention due to facial erythema on the right side of her face as well as diaphoresis following stressful events or exercise. Clinical examination was unremarkable. Blood tests and Thorax CT excluded any structural causes. Given this, she was diagnosed with Harlequin syndrome. Therapeutic options were explained, and follow-up provided.

**Keywords:** Harlequin syndrome, anhidrosis, hemifacial erythema, autonomic, approach

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 3, 2021

### Introducción

El síndrome de arlequín está caracterizado por cambios de coloración en el hemicuerpo afectado, ya sea cara, cuello y/o tronco.<sup>1</sup> Se reportó por primera vez en 1952 por Neligan y Strang, quienes lo describieron en neonatos y lo denominaron síndrome de arlequín por los cambios de coloración en la cara, similar a las máscaras utilizadas en los festivales de Venecia.<sup>2,3</sup> Hasta el día de hoy se han reportado casos en niños y adultos a nivel mundial, sin embargo, en Latinoamérica son contados los casos descritos.<sup>4,5</sup>

### Descripción del caso

Mujer de 37 años la cual acude a la consulta de Medicina General por presentar episodios de rubor facial unilateral y sudoración posterior a la realización de ejercicio, con estrés o ante la exposición de calor. Los

episodios comenzaron hace 1 año aproximadamente de manera súbita. Niega pérdida de peso, fiebre, viajes o medicación. No cuenta con otros antecedentes personales como cirugías, trauma, neuropatía o diabetes mellitus.

A la exploración física, posterior a 20 minutos de ejercicio físico, los signos vitales fueron normales, se evidenció enrojecimiento facial unilateral derecho, palidez de lado izquierdo, pupilas simétricas, reactivas, con reflejo fotomotor y consensual preservados (figura 1). No se encontraron ganglios palpables, soplos a nivel carotídeo y en la exploración cardiopulmonar no se encontraron alteraciones. La exploración neurológica fue normal.

Se solicitaron estudios paraclínicos (biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y tiroidea) y fueron reportados normales. Se realizó una tomografía de cuello y tórax sin alteraciones.

<sup>1</sup>Neuróloga adscrita al Servicio de Neurología, Hospital General Fernando Quiroz, ISSSTE, Ciudad de México.

<sup>2</sup>Médico General adscrito al Servicio de Medicina Familiar, Centro de Salud Rosa Torres, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

<sup>3</sup>Médico General adscrito al Servicio de Medicina General, Consultorio Medicina Privada, Ciudad de México.

Correspondencia:

Laura Alvis Castaño

Privada Vale Azul 9, Loma de Vallescondido, Atizapán de Zaragoza, Estado de México. C.P. 52937, México

E-mail: alvis.laura@gmail.com



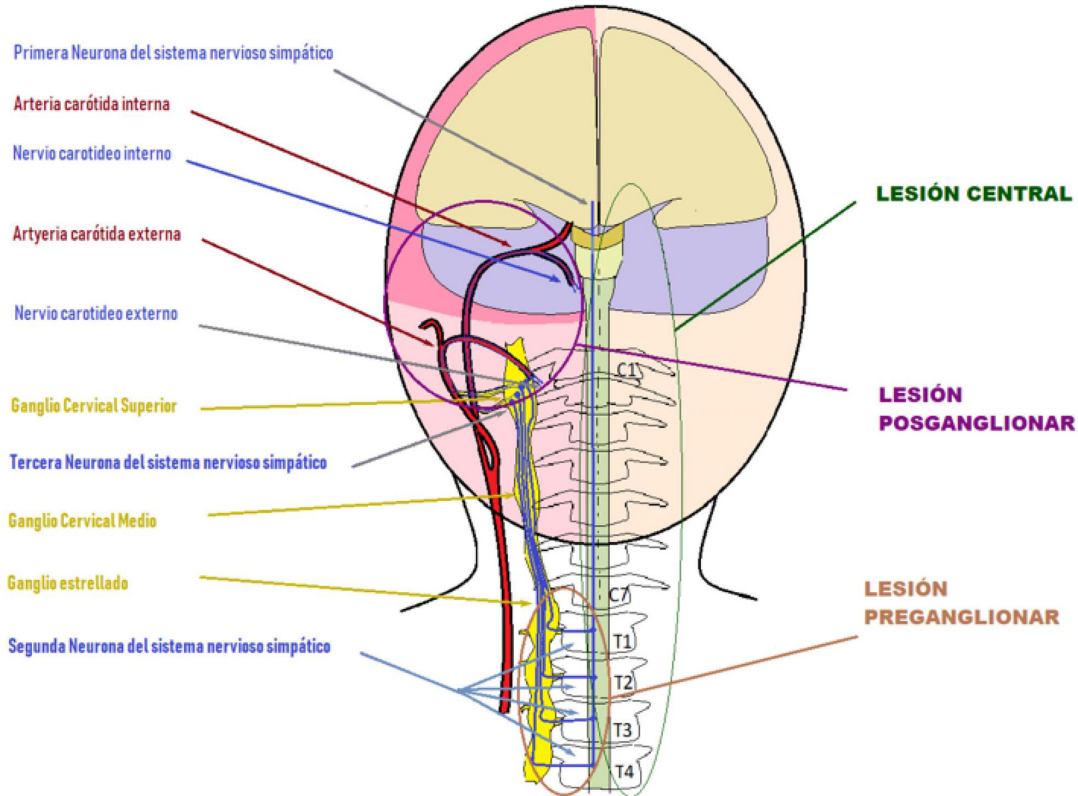


**Figura 1.** Rubor facial unilateral derecho posterior a la realización de ejercicio físico en el caso de nuestra paciente.

### Discusión

El síndrome de arlequín es infrecuente en la edad adulta, ya que cuenta con una prevalencia de menos de 1:1,000,000 casos.<sup>6</sup> Predomina en mujeres y habitualmente es benigno, aunque 1 de cada 6 casos tiene un origen estructural.<sup>7</sup> Este se ha descrito como la alteración a las vías autonómicas que genera como consecuencia anhidrosis unilateral con o sin palidez facial. En algunos artículos, se ha comentado la posibilidad de hiperactividad en las vías simpáticas contralaterales, lo que da lugar a hiperhidrosis y rubor facial.<sup>8</sup> No obstante, el signo más comúnmente asociado es el síndrome de Horner (ptosis, miosis y anhidrosis), mismo que no presentaba la paciente en nuestro caso. Otros signos que se han asociado en menos frecuencia son la pupila de Adie (pupila tónica) y síndrome de Ross (anhidrosis, disminución de reflejos y pupila tónica).<sup>9</sup>

El mecanismo de lesión se debe al daño de las fibras autonómicas ya sea a nivel de la primera neurona (central) que recorre desde el hipotálamo hasta T1-T3, de la segunda neurona (preganglionar) a nivel de los plexos o de la tercera neurona (posganglionar) a nivel del ganglio cervical superior<sup>10</sup> (figura 2).



**Figura 2. Esquema con posibles sitios de lesión en el síndrome de arlequín.** La primera neurona recorre desde tallo encefálico hasta niveles torácicos de la médula espinal (T1-T3). La segunda neurona es el nivel preganglionar que recorre hasta el ganglio cervical superior (tercera neurona). Desde éste, parten el nervio carotideo interno y externo que afectan a la porción superior e inferior de la cara respectivamente. Basado y modificado del esquema de CL. Burlacu, DJ. Buggy, Harlequin and Horner syndromes after high thoracic paravertebral anaesthesia, 95, (2005), pp 822-824.<sup>11</sup>

La causa más frecuente del síndrome de arlequín es de origen idiopático (primaria).<sup>12</sup> Puede ser congénito (en aproximadamente un 6% de los casos) y adquirido.<sup>13</sup> Las causas estructurales pueden ser clasificadas de acuerdo con el sitio de la lesión, siendo la causa estructural más común los tumores neurogénicos de cuello.<sup>14</sup> Entre las causas centrales se encuentran: infartos medulares o que afectan el tallo cerebral y las tumoraciones intramedulares.<sup>15</sup> Cuando afecta la segunda neurona (preganglionar) se observan lesiones a nivel del plexo braquial como en casos de procedimientos quirúrgicos o anestesia regional,<sup>16</sup> neurinomas o tumores en el ápice pulmonar.<sup>17</sup> Finalmente, si hay afección de la tercera neurona (postganglionar), se debe habitualmente a la cateterización de la vena yugular o arteria carótida. Otras causas menos frecuentes son: las enfermedades tiroideas y la sarcoidosis.<sup>18,19</sup> Esporádicamente, el signo de arlequín es visto como la presentación inicial de enfermedades como atrofia de múltiples sistemas, neuropatía diabética y falla autonómica pura.<sup>20</sup>

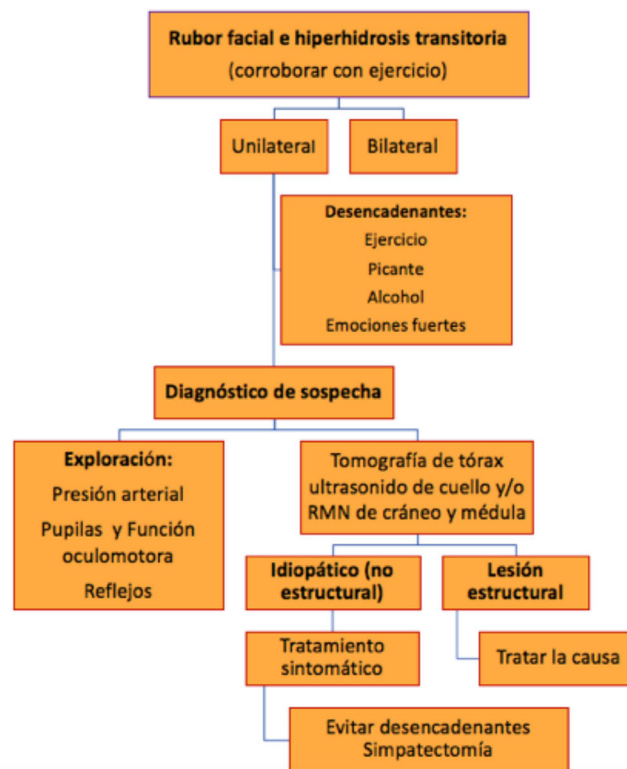
La fisiopatología del síndrome de arlequín de origen idiopático o primario cuenta con distintas hipótesis: algunos autores sugieren que el daño puede ser ocasionado por isquemia microvascular, por alteración autoinmune o posterior a infecciones.<sup>21</sup> Otra hipótesis, sugiere la obstrucción parcial de la arteria radicular anterior al realizar ejercicio o esfuerzos intensos.<sup>22</sup> Así mismo, se ha observado mayor preponderancia en pacientes con migraña y cefalea en racimos.<sup>23,24</sup>

El diagnóstico es principalmente clínico: con presentación de palidez transitoria y anhidrosis del lado afectado y rubor del lado contralateral.<sup>25</sup> Generalmente afecta la hemicara, aunque puede afectar el brazo y tórax.<sup>26</sup> Se presenta habitualmente al realizar ejercicio físico, estrés o factores emocionales.<sup>27,28</sup> Los diagnósticos diferenciales que se deben considerar incluyen: crisis epilépticas autonómicas y alteraciones autonómicas secundarias a cefalea.<sup>29</sup> La exploración física incluye la valoración posterior al ejercicio físico, evaluación del diámetro y función de las pupilas, evaluación de pulsos de cuello, exploración cardiovascular y neurológica. Es relevante la realización de pruebas autonómicas como mesa basculante, toma de presión arterial, maniobras de Valsalva y pruebas de termorregulación.<sup>30</sup>

Existen pruebas que se pueden utilizar para valorar la sudoración, como el uso de yodo el cual cambia a color azul cuando hay anhidrosis y la prueba de conductancia de la piel, que valora los cambios en los niveles de sudoración.<sup>31</sup> Otra prueba es la evaluación de la respuesta simpática de la piel, que se realiza habitualmente con un estímulo eléctrico de 1ms con una intensidad de 30 mA, la cual puede realizarse para corroborar la alteración de la vía simpática.<sup>13</sup>

Una vez confirmado el signo de arlequín, es esencial descartar causas estructurales mediante el estudio de tórax con radiografía o tomografía de tórax, imagenología a

la altura de cuello para evaluar arteria carótida y la vena yugular, y en casos de sospecha de origen neurológico, resonancia magnética de cerebro o medular de acuerdo con la clínica del paciente<sup>12</sup> (figura 3). En caso de excluirse las causas estructurales, se concluiría síndrome de arlequín idiopático, como el visto en nuestro caso.



**Figura 3. Algoritmo de abordaje diagnóstico y terapéutico en síndrome de arlequín.** Tomado y modificado de WIM. Willaert, MRM. Scheltinga, SF. Steenhuisen, JAP. Hiel, Harlequin Syndrome: two new cases and a management proposal, *Acta Neurol Belg*, 109, (2009), pp 214-220.<sup>15</sup>

El tratamiento va encaminado hacia la causa de la disfunción. En los casos benignos como en el de nuestra paciente, no se requiere de un tratamiento como tal, ya que el pronóstico a largo plazo es bueno.<sup>12</sup> En casos de incomodidad del paciente, se pueden utilizar inyecciones periódicas de toxina botulínica en la hemicara con rubor facial (lado sano)<sup>32</sup> y en casos severos, se puede optar por el bloqueo del ganglio estrellado o la simpatectomía contralateral, misma que se ha visto exitosa en algunos casos. Es crucial tomar en cuenta que la simpatectomía contralateral cuenta con riesgos importantes como complicaciones neurológicas.<sup>33,34</sup> Otros efectos de la cirugía puede ser la presentación de hiperhidrosis y rubor de otras áreas.<sup>35</sup>

## Comentario final

El síndrome de arlequín, como comentado previamente, es raro hasta el día de hoy, y se conoce poco de su fisiopatología.<sup>20</sup> En la mayoría de los casos es benigno, sin embargo, es vital la valoración por Neurología y Oftalmología, así como la realización de pruebas para descartar procesos subyacentes.<sup>7</sup> En nuestro caso en particular, se descartaron causas subyacentes y se le explicó la etiología benigna a la paciente. Se plantearon las opciones de tratamiento: bloqueo del ganglio estrellado y la simpatectomía,<sup>32,33</sup> mismas que rehusó. Es importante el conocimiento de este síndrome pese a su baja frecuencia, dado el riesgo de complicaciones secundarias a las causas estructurales.

## Referencias

1. PV. Pradeep, AK. Benede, SS. Harshita, B. Jayashree. Harlequin Syndrome in a Case of Toxic Goitre: A rare Association, *Case Reports in Medicine*, 2011; 1-4. <https://doi.org/10.1155/2011/293076>.
2. G. A. Neligan, L.B. Strang. A "harlequin" colour change in the newborn, *The Lancet*, 1952; 260 (6743): 1005-1007. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(52\)91182-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(52)91182-3)
3. E. Valerio, A. Barlotta, E. Lorenzon, L. Antonazzo, M. Cutrone. Harlequin Color Change: Neonatal case series and Brief Literature Review, *American Journal of Perinatology Reports*, 2015; 5 (1):73-76. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1545671>
4. J. Obage, R. Muci-Mendoza. Síndrome disautonómico de Ross: variaciones de un tema, *Gac Méd Caracas*, 2011; 119 (4): 320-328.
5. NR. Hans-Bittner, GC Bittner, GH Filho. Do you know this syndrome? Harlequin syndrome, *An Bras Dermatol*, 2018 Aug; 93 (4): 585-6. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187549>
6. Orphanet: an online database of rare diseases and orphan drugs. Copyright, INSERM 1997. Available at <http://www.orpha.net>
7. K. Elboukhari, H. Baybay, S. Elloudi, Z. Douhi, F.Z. Mernissi. Idiopathic harlequin syndrome: a case report and literature review, *PanAfrican Medical Journal*, 2019; 33 (141). <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.141.18102>
8. J. De Avelar, M. Hartmann, C. F. Freire, H. Laranqueira de Almeida. Harlequin syndrome in childhood-Case report, *An Bras Dermatol*, 2012; 87 (6): 907-909. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962012000600015>
9. Panda S, Verma D, Budania A, Bharti J.N, Sharma R.K. Clinical and laboratory correlates of selective autonomic dysfunction due to Ross syndrome, *J Family Med Prim Care*, 2019; 8 (4), pp 1500-3. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_151\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_151_19) , <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31143750/> .
10. JG. Morris, J. Lee, CL. Lim, Facial sweating in Horner's syndrome, *Brain*, 1984; 107 (3): 751-8. <https://doi.org/10.1093/brain/107.3.751>
11. CL. Burlacu, DJ. Buggy, Coexisting harlequin and Horner syndromes after high thoracic paravertebral anaesthesia, 95, (2005), pp 822-824. <https://doi.org/10.1093/bja/aei258>
12. YJ. Jeon, J. Son, JH. Cho, Harlequin Syndrome Following Resection of Mediastinal Ganglioglioma, *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017 Apr; 50 (2): 130-132. <https://doi.org/10.5090/kjtc.2017.50.2.130>
13. H. Algahtani, B. Shirah, R. Algahtani, A. Alkahtani, Idiopathic Harlequin Syndrome Manifesting during Exercise: A Case Report and Review of the Literature, *Case Reports in Medicine*, 2017: 1-3. <https://doi.org/10.1155/2017/5342593>
14. N. Tascilar, N. S. Tekin, Z. Erdem, A. Alpay, U. Emre, Unnoticed dysautonomic syndrome of the face: Harlequin syndrome. *Auton Neurosci*, 2007 Dec 30; 137 (1-2):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2007.05.004>
15. WIM. Willaert, MRM. Scheltinga, SF. Steenhuisen, JAP. Hiel, Harlequin Syndrome: two new cases and a management proposal, *Acta Neurol Belg* 2009 Sep;109 (3): 214-220.PMID: 19902816 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19902816/>
16. Y. Nagasaka, G. Wasner, B. Sharma, K. Fleischmann. Harlequin Syndrome After Thoracic Paravertebral Block, *Anesthesia & Analgesia Case Reports*, 2016 Feb 1;6 (3): 48-51. <https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000000231>
17. SH. Lin, CI. Chen, CC. Liu, MH. Du, C. Lam. An old lady with anterior chest pain and unilateral facial flushing, *Am J Emerg Med*, 2012 Jan; 30 (1): 248.e 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2010.09.020>
18. G. Wasner, R. Maag, J. Ludwig, A. Binder, J. Schattschneider et al. Harlequin syndrome-one face of many etiologies, *Nature*, 2005 Nov; 1 (1): 54-9. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0040>
19. JC. Wong, JA. Sparks, TJ. Doyle, V.A. Paulson, TA. Milligan, S. Prasad. Systemic Sarcoidosis presenting as Harlequin and Horner syndrome, *American Academy of Neurology*, 2015 Dec; 5 (6): 524-527. <https://dx.doi.org/10.1212%2FACP.0000000000000192>
20. J. Triplett, EE. Benarroch, JK. Cutsforth-Gregory. Pure Autonomic Failure Presenting as Harlequin Syndrome, *Auton Neurosci*, 2019 Sep; 220: 102559. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2019.102559>
21. WP. Cheshire, PA Low. Harlequin syndrome: still only half understood, *J Neuroophthalmol*, 2008 Sep; 28 (3):169-170. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e318183c1a0>

22. J. Lance, Maag R, Ludwig J, Binder A, Schattschneider J et al. Harlequin Syndrome, *Practical Neurology*, 2005; 5: 176-177. <https://doi.org/10.21767/2471-299X.1000033>
23. M. Viana, C.J. Mathias, P. Goadsby. Headache in Three New Cases of Harlequin Syndrome with Accompanying Pharmacological Comparison with Migraine, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012; 8: 663-5. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2011-302124>
24. K. Lehman, N. Kumar, Q. Vu, R. Wells. Harlequin Syndrome in Cluster Headache, *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2016; 56 (6):1053-4. <https://doi.org/10.1111/head.12852>
25. JW. Lance, PD. Drummond, SC. Gandevia, JG. Morris. Harlequin syndrome: the sudden onset of unilateral flushing and sweating, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988; 51: 635-642. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.5.635>
26. SY. Moon, DI. Shin, SH. Park, JS. Kim. Harlequin syndrome with crossed sympathetic deficit of the face and arm, *J Korean Med Sci*, 2005; 20 (2): 329-330. <https://doi.org/10.3346/jkms.2005.20.2.329>
27. J. Miquel, S. Piyaraly, A Dupuy, P. Cochat, A. Phan. Congenital cases of concomitant harlequin and Horner syndromes, *J Pediatr*, 2017; 182: 389-392. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.030>
28. A. Anshul. Harlequin Syndrome, *Medical & Clinical Reviews*, 2016; 2 (33): 1-2. <https://doi.org/10.21767/2471-299X.1000033>
29. J.H. Kang, M. S. Zafar, K. G. Werner. Child Neurology: An infant with episodic facial flushing, A rare case and review of congenital harlequin syndrome, *Neurology*, 2018 Aug; 91 (6): 278-281. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005949>
30. JY. Kim, MS. Lee, SY. Kim, HY. Kim, SJ. Lee et al, A pediatric case of idiopathic harlequin syndrome, *Korean J Pediatr*, 2016; 56 (1): S125-S128. <https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.11.S125>
31. G.S. Padda, O.A. Cruz, M.L. Silen, J. L. Krock D.O. Skin conductance responses in paediatric Harlequin syndrome, *Pediatric Anesthesia*, 2002; 9 (2): 159-162. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.1999.9220266.x>
32. RK. Manhaes, M. Spitz, LF. Vasconcelos. Botulinum toxin treatment of Harlequin syndrome. *Parkinsonism, Relat Disord*, 2016; 23:112-113. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.11.030>
33. E.A. Sribnick, N.M. Boulis. Treatment of Harlequin Syndrome by Costotransversectomy and Sympathectomy: Case Report, *Congress of Neurological Surgeons*, 2011; 69 (1): E257-259. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182186829>
34. J. Jung, M. Lee, C. Won, S. Chang, M. Lee, J. Choi et al, Iatrogenic harlequin syndrome: A new case. *Ann Dermatol*, 2015 Feb; 27: 101-102. <https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.1.101>
35. L. Guilloton, G Demarquay, L. Quesnel, F. De Charry, A. Drouet et al. Syndromes dysautonomiques du visage avec signe et syndrome d'Harlequin: étude de trois cas et revue de la littérature, *Revue Neurologique*, 2013; 169 (11): 884-891. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.01.628>



# Asterixis and dysarthria-clumsy hand originated of lacunar infarction: A series of six cases

## *Asterixis y disartria-mano torpe originado a partir de los infartos lacunares: Una serie de seis casos*

Juan Montalvo-Herdoiza,<sup>1</sup> Daiane Bittencourt-Fraga,<sup>2</sup> Gilberto Vizcaino,<sup>1,3</sup> Aline Siteneski<sup>1,3</sup>

---

### Abstract

Asterixis and dysarthria-clumsy hand are uncommon neurological signs following to movement disorders after a stroke, clinically are classified as a part of lacunar infarction and most of the cases resolved spontaneously within ten days to one month. The aim of this study was to describe the clinical characteristics of six patients with lacunar infarction and mild motor symptoms of dysarthria and asterixis with no signs of dementia. All patients had as comorbidities hypertension and/or type 2 diabetes. In conclusion, it is important due to the transience of the abnormal neurological movements, the promptly recognition of the characteristic clinical presentation and confirmation of the diagnosis with noninvasive studies. The patients should be treated to prevent recurrent stroke with more severe consequences.

**Keywords:** Asterixis, dysarthria-clumsy hand, lacunar infarction, stroke

### Resumen

La asterixis y la disartria-mano torpe son signos neurológicos poco frecuentes que pertenecen a los trastornos del movimiento después de un accidente cerebrovascular. Clínicamente ellos son clasificados como parte del infarto lacunar y la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente en un periodo entre 10 semanas y un mes. El objetivo de este estudio fue reportar seis casos de pacientes masculinos con infarto lacunar y describir los síntomas, localización y tamaño de las lesiones. Se describen casos de infarto lacunar y síntomas motores leves (disartria y asterixis) sin ningún indicio de demencia. En conclusión, nuestros casos presentan movimientos neurológicos anormales como asterixis y disartria-mano torpe en pacientes con hipertensión y / o diabetes mellitus tipo 2. Debido a la transitoriedad de esos movimientos, el diagnóstico en el tiempo adecuado es importante, a partir de eso los médicos pueden solicitar los exámenes de imagen, tratar al paciente y luego acompañarlo previniendo futuros ictus con consecuencias aún más graves. Así, estudios como el nuestro pueden contribuir al correcto diagnóstico de los infartos lacunares.

**Palabras clave:** Asterixis, disartria-mano torpe, infarto lacunar, accidente cerebrovascular

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 3, 2021

---

### Introduction

Cerebrovascular accidents (stroke) are the second leading cause of death in the world.<sup>1</sup> Lacunar infarction accounts for about 20% of all strokes and are caused mainly by small-vessel disease occluding a small perforating artery.<sup>2,3</sup> A lacune usually describes as small perforating arteries feeding deep subcortical structures. Lacunes of presumed vascular origin are shaped as a round or ovoid, subcortical, fluid-filled cavities, with 3 mm and about 15 mm in diameter.<sup>4</sup> Risk factors for lacunar infarction includes age, gender, hypertension,

diabetes, previous transient ischaemic attack, and possibly ischaemic heart disease,<sup>5,6</sup> others risk factors such as cardiac or carotid emboli have been suggested as possible cause of lacunar infarction.<sup>7</sup> Clinically, lacunar infarction can manifest with several syndromes depending on the lesion location, usually are small infarcts in the deep cerebral white matter, basal ganglia or pons.<sup>8</sup> Five symptomatic signals are well recognized such as: pure motor hemiparesis, sensorimotor stroke, pure sensory stroke, dysarthria-clumsy hand and ataxic hemiparesis.<sup>6,9-11</sup>

---

<sup>1</sup>Faculty of Health Sciences, Universidad Técnica de Manabí, 130101, Portoviejo, Ecuador.

<sup>2</sup>University Massachusetts of Amherst, 01003, Massachusetts, EUA.

<sup>3</sup>Scientific Research Institute, Universidad Técnica de Manabí, 130103, Portoviejo, Manabí, Ecuador.

Corresponding author:

Dr. Aline Siteneski, Ph.D.

Scientific Research Institute, Universidad Técnica de Manabí

Phone: (+593) 052657109

E-mail: aline.siteneski@gmail.com

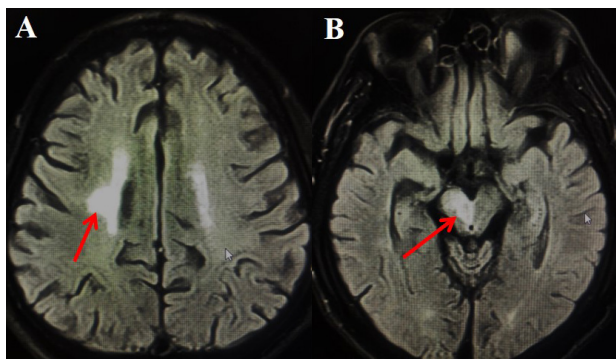


Neurological progression is one of the major problems in managing the patients with acute lacunar infarction usually developed within hours or a few days following the acute lacunar infarction event and typically involved primarily motor function.<sup>12,13</sup> Curiously, until 20% of asymptomatic elderly persons have evidence of incidental lacunes in image studies.<sup>14</sup> Investigations have focused on the dysfunction of the autonomic nervous system as a cause of neurological progression.<sup>15</sup> However, just few studies were performed describing abnormal involuntary and transient movements as asterixis and dysarthria-clumsy hand, as a consequence of lacunar infarction.<sup>9,16-18</sup> The aim of this study was to report six cases of male patients with lacunar infarction and mild motor symptoms of dysarthria and asterixis with a description of the symptoms, localization, and size of the lesions.

#### Patients' presentations and neuroradiological diagnosis

The clinical history of each patient was fulfilled according to the CARE guidelines checklist for case report.<sup>19</sup>

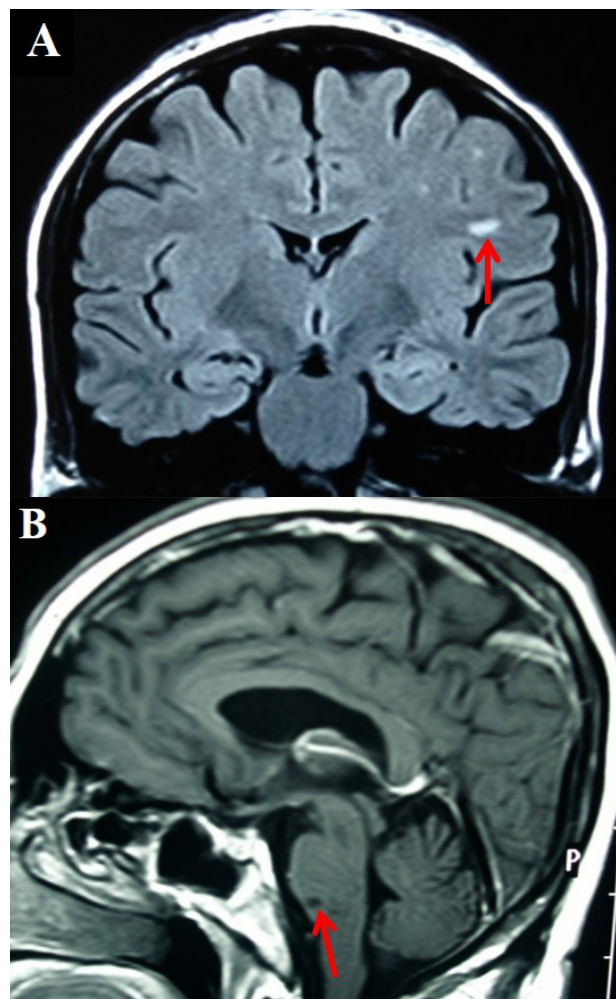
First patient (Figure 1 A): a 56-years-old man with history of type 2 diabetes and a severe uncontrolled hypertension. The patient presented with dysarthria and clumsy hand eight years ago, diagnosed with Weber syndrome and magnetic resonance imaging (MRI) showed in the flair sagittal section, a lacunar infarction in the right semioval center of 12 mm in diameter and in the sagittal T1 an infarct in the right cerebral peduncle of the midbrain with a diameter of 15 mm (Figure 1 B).



**Figure 1.** MRI image of a patient with clumsy- hand. Figure A shows a flair axial section with a lacunar infarction in the right semioval center, 12 mm diameter. Figure 1 B shows infarct in the right cerebral peduncle of the midbrain, 15 mm diameter.

Second patient (Figure 2 A): a 65-years-old man, smoker, history of type 2 diabetes, moderate hypertension, and a history of previous myocardial infarction. The patient has symptoms of dysarthria-clumsy hand and headache, the MRI images exams show in coronal flair section, an 8mm diameter lacunar infarct in the left semioval center.

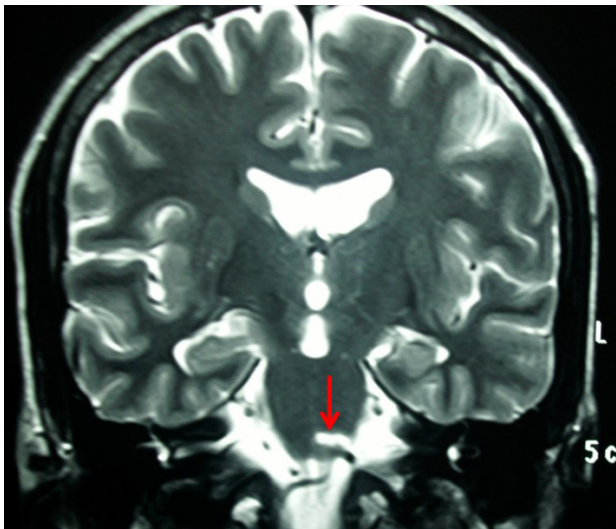
The third patient represent a 55-years-old man (Figure 2 B). Patient with dysarthria during workday. Besides that, he had moderate uncontrolled arterial hypertension. Small 3 mm diameter pons lacunar infarct was revealed in the sagittal section MRI.



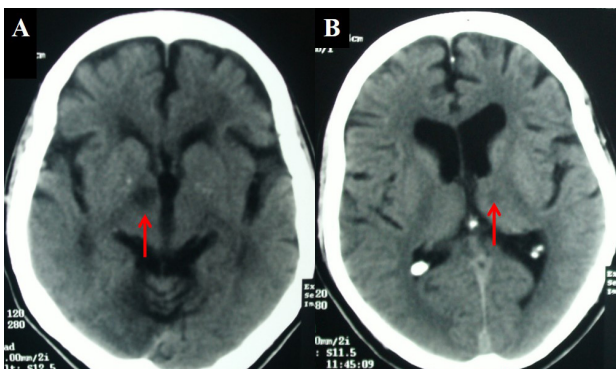
**Figure 2.** Two patients with dysarthria clumsy hand in MRI images exams. Figure 2A shows coronal flair section with an 8mm diameter lacunar infarct in the left semioval center. Figure 2B shows a sagittal section with a 3mm lacunar infarct in the pons.

The fourth patient is a 59-years-old man with severe arterial hypertension and diabetes mellitus. Figure 3 shows a lacunar infarct in the coronal T2 section, 10 x 4mm at the junction of the pons with the left posterior midbrain area.

The fifth case showed symptoms of left asterixis and facio-brachio-crural hemiparesis in a 65-year-old male with smoking history, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and atrial fibrillation. A brain CT scan in cross section showed a lacunar 10 mm infarct in the right internal capsule (Figure 4 A).



**Figure 3.** MRI image shows a male patient with clinical symptoms of dysarthria-clumsy hand and asterixis. Lacunar infarction in the T2 coronal section shows a longitudinal lacunar infarct of 10 x 4mm in the lower pons.



**Figure 4.** A brain CT scan represent two patients with asterixis. Figure A cross section shows a lacunar infarct of 10 mm in diameter in the right internal capsule. The figure 4 B shows a lacunar infarct 8mm diameter at the anterior pole of the left thalamus.

Sixth case (Figure 4 B) belongs to a 70-year-old man with type 2 diabetes and moderate hypertension, right asterixis and clumsy hand. Brain CT in cross section showed a lacunar 8 mm infarct at the anterior pole of the left thalamus.

All these results are resumed in table 1.

In these patients the treatment was dual antiplatelet therapy (DAPT; clopidogrel-aspirin) and orientation in controlling modifiable risk factors. ¿Which was the evolution of these patients?

### Discussion

Asterixis and dysarthria-clumsy hand syndrome is well known but infrequent lacunar syndrome. In this report, lacunar infarctions are presented in elderly adults (56-70-years-old) with hypertension and type 2 diabetes as comorbidities. Lacune of presumed vascular origin are associated with an increased risk of stroke, gait impairment, dementia, and commonly it is seen on imaging of elderly patients with no symptoms.<sup>20,21</sup> Interestingly, Fischer and colleagues described in the midbrain not to have typical lacunes in some cases,<sup>3</sup> but in this work we describe common sites lacune of presumed vascular origin as pons, white matter and thalamus. Hypertension is a significant risk factor for lacunar stroke compared with non-lacunar ischemic stroke.<sup>22-24</sup>

The main clinical comorbidities observed in this case series were elderly patients with hypertension, diabetes and smoking. The hypertension is the most important and prevalent risk factor for stroke.<sup>25,26</sup> Evidence has shown that patients without diabetes, lowering blood pressure reduces the stroke.<sup>27</sup> However, a systolic blood pressure of <120 mmHg when compared with <140 mmHg, had a non-significant 11% lower incidence of stroke in patients at high risk for cardiovascular events.<sup>28</sup> In the present study, all reported cases had a clear history

**Table 1.** Clinical and lesions characteristics of patients with lacunar infarctions.

| Case Report | Years | Characteristic                                                           | Clinical symptoms                                                                          | Location of lesion                                    | Size of lesion |
|-------------|-------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------|
| 1           | 56    | Type 2 diabetes, uncontrolled hypertension                               | Dysarthria clumsy- hand. Antecedent of ischemic injury in synovial center (Weber syndrome) | Midbrain                                              | 15mm           |
| 2           | 65    | Type 2 diabetes<br>arterial hypertension<br>smoker Myocardial infarction | Dysarthria clumsy- hand Headache                                                           | Right semioval center.                                | 12mm           |
| 3           | 55    | arterial hypertension                                                    | Dysarthria and clumsy hand                                                                 | Left semioval center (white matter underneath cortex) | 8mm            |
| 4           | 59    | Type 2 diabetes, arterial hypertension                                   | Dysarthria, clumsy hand and Asterixis                                                      | Pons                                                  | 3mm            |
| 5           | 65    | Type 2 diabetes<br>arterial hypertension<br>smoker atrial fibrillation   | Dysarthria, clumsy hand and Asterixis                                                      | Between pons and midbrain                             | 10x4mm         |
| 6           | 70    | Type 2 diabetes<br>arterial hypertension                                 | Unilateral Asterixis Hemiparesis<br>Facio-brachio-crural                                   | Right internal capsule                                | 10mm           |
|             |       |                                                                          | Unilateral asterixis (right)<br>Dysarthria, clumsy hand                                    | Anterior pole thalamus                                | 8mm            |

of hypertension. Two reported cases with hypertension were also smokers. Cigarette smoking increases risk of all ischemic strokes, including lacunes and this fact has been well documented,<sup>29-31</sup> likewise, the major risk factors for the increased severity of lacunes is significantly higher when lifestyle is associated with hypertension.<sup>32-34</sup> In fact, hypertension is known to increase the risk of lacunar stroke in until 8.9 times.<sup>32</sup> Furthermore, studies reported that diabetes and hypertension were factors related to the recurrence and multiple lacunar infarcts of lacunar stroke in patients.<sup>22,32,35</sup> Recurrent strokes were more likely to be lacunar if the patient presented the first event as lacunar.<sup>36</sup>

Diabetes may be an important risk factor to lacunar disease.<sup>37</sup> Almost all the reported cases in this study are associated with diabetes and hypertension comorbidities. According to a cross-sectional study, these comorbidities increased the potential risk for development a lacunar infarction in patients.<sup>38</sup> Harvard Cooperative and Aboix et al., showed that 29% and 28% (respectively) of lacunar diagnosed cases were from patients with diabetes.<sup>39,40</sup> Moreover, smaller lacunes may be associated with diabetes and glycated hemoglobin.<sup>41</sup> We observed in this study that diabetics patients presented up to 15 mm lacunes in midbrain, white matter, and thalamus. As previously indicated, diabetic patients with recent lacunar stroke have a distinctive neuroimaging characteristic on MRI scan as compared with those without diabetes and increased the incidence of posterior circulation infarcts but a lower burden of microbleeds and enlarged perivascular spaces.<sup>42,43</sup>

Epidemiological studies reported that survival after lacunar infarcts is greater among patients suffering lacunar infarctions compared with those with non-lacunar infarcts.<sup>44,45</sup> The consequences of lacunar infarction are cognitive impairment and dementia; these incidental lacunes double and more the risk of subsequent stroke and dementia.<sup>14,19</sup> Up to 20% of asymptomatic elderly persons have evidence of incidental lacunes on MRI scan.<sup>14</sup> Curiously, here we observed older people with lacunar infarction and mild motor symptoms (dysarthria and asterixis) without any symptoms of dementia.

Although the terminology of "lacunar infarction" a recent subcortical infarction does not always lead to a lacune in long-term follow-up. The small subcortical infarcts may occur in the perfusion territory of a small artery or arteriole penetrating the internal part of the brain (ie, cavities).<sup>4,46,47</sup> The terminology lacune of presumed vascular origin characterized by a round or ovoid, subcortical, fluid-filled cavity (signal similar to CSF) between 3 mm and 15 mm diameter, consistent with a previous acute small subcortical infarct or hemorrhage in the territory of one perforating arteriole.<sup>4</sup> The cause of most lacunes is presumed to be small subcortical infarcts,

either symptomatic or silent that present many different clinical symptoms, including asterixis and dysarthria are associated.<sup>9,16,17</sup> Both neurological signs were confirmed in this report. Our related cases reinforce the hypothesis that risk factors as diabetes and hypertension added to the sensory motor symptoms may be an indicator of subsequent lacunar stroke occurrence.

In this study, we reported a case of thalamus lacunar infarction that was accompanied by unilateral asterixis. Asterixis or negative myoclonus occurs when a muscle contraction is suddenly interrupted. Usually, this involuntary movement is bilateral and accompanied by metabolic encephalopathy.<sup>18,48,49</sup> A study of 30 cases of unilateral asterixis revealed a prevalence of 1.9% focal post-stroke brain lesion, 19 of these patients presented thalamic lesions.<sup>17</sup> These abnormal involuntary movements are often transient (lasting from 2 to 12 days) and induced by contralateral lesions involving the thalamic ventrolateral and ventroposterior nucleus.<sup>48</sup> Asterixis may be mediated by the sensorimotor cortex rendered in an excessive inhibition as result of the thalamic lesion.<sup>49</sup> Unilateral asterixis has been reported in patients with thalamic lesion,<sup>50,51</sup> uncommonly is related in lacunar infarction outset.<sup>16,18</sup> Curiously, in our study, the classic characteristics of anterior thalamic infarction as neuropsychological deficits or altered levels of consciousness in early stages<sup>52</sup> or thalamic pain syndrome<sup>53</sup> were not detected in any patient. The reported cases in this study, the imaging exams of thalamic anterior lacunar infarction was accompanied by clinical manifestation of asterixis and dysarthria-clumsy hand. Although asterixis symptoms occurs because of thalamic injury,<sup>49</sup> further work is needed to understand the underlying motor symptoms mechanisms as injuries of small lacunar infarctions.

Dysarthria-clumsy hand is the most uncommon of all lacunar syndromes,<sup>9</sup> affecting between 2 and 6% of lacunar strokes.<sup>40,54</sup> Generally, these abnormalities occur due to a focal lesion in the basal ganglia causing damage to corticofugal fibers adjacent to axons of pontine neurons.<sup>55,56</sup> We reported five cases with dysarthria symptom and history of hypertension; these clinical symptoms developed abruptly in the setting of hypertension.<sup>39,54</sup> From the imaging studies (TC/MRI) it is possible to appreciate a small, deep infarction in a penetrating vessel territory reflecting an internal capsule or pons lesion. Regarding the possible location of lacunar infarctions with clinical consequence of dysarthria-clumsy hand, the encephalic pons is the most frequently site generating this clinical symptom.<sup>9,54,57</sup> Our results described one case of hypertension with lacunar infarct in the pons with dysarthria-clumsy hand, and other case with a lesion between pons and midbrain. In addition, in a study evaluating 35 patients with dysarthria-clumsy hand syndrome, 17% showed a pons lacunar infarct.<sup>54</sup>



Moreover, we reported one patient with lacunar lesion in centrum semiovale. This region is supplied by the medullary artery of Duret, that comes off pial branches of the middle cerebral artery. This characteristic is suggested to be prone to embolism from large artery or perfusion failure, or atheromatous disease of the branch arteries.<sup>58</sup> However, some evidence controversy about infarcts in the centrum semiovale may be found in the magnetic resonance (MR) definition of lacunar infarct,<sup>4,59</sup> while other studies have supported that infarct in this location have lacunar mechanism.<sup>4,9,60-62</sup> White matter has a characteristic in the blood flow, known as watershed effect. This condition is the most vulnerable to suffer hypoxia/hypoperfusion.<sup>63</sup> Besides that, white matter hyperintensities may origin from several factors, such as demyelination, caused by chronic diffuse hypoperfusion or reduced cerebral blood flow, to break down of the blood-brain barrier, disturbances of small blood vessels, glial activation or loss of oligodendrocytes and small infarcts in the white matter.<sup>63-65</sup> In this study, MRI and CT showed lacunar infarction with a diameter between 8 and 15 mm.

The principal limitation of this study is lacking follow up of the patient's clinical course. This may be due to the fact that the patient, once diagnosed and placed in treatment, does not attend subsequent evaluations. As these lesions are mostly benign, the patient fully recovers and does not return to a subsequent appointment. On the other hand, there may be an under reporting of abnormal movements in the acute phase of stroke due to late presentation of patients to the healthcare facility. Another explanation may be a recall bias due to poor memory of the presence of abnormal movements in the acute phase of stroke, focusing on the more pronounced neurological manifestations and subtle asterixis or dysarthria-clumsy hand may not be noticed.

### Conclusion

The report of a series of cases with intrinsic association between the presence of asterixis and dysarthria-clumsy hand as symptoms of ischemic lacunar infarction are presented here. The present work highlights the importance of considering abnormal neurological movements as a possible diagnosis of lacunar infarctions. Although asterixis and dysarthria-clumsy hand do not belong exclusively to the lacunar syndromes, they must be taken into consideration by the physicians. Due to the transience of these movements, the diagnosis at the appropriate time is essential, to obtain prompt exams, give adequate treatment, and prevent future strokes. These case series can contribute to the proper diagnosis of lacunar infarctions.

### References

1. Regenhardt RW, Das AS, Stapleton CJ, Chandra R V., Rabinov JD, Patel AB, et al. Blood pressure and penumbral sustenance in stroke from large vessel occlusion. *Front Neurol.* 2017;8(6):317. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00317>
2. De Jong G, Kessels F, Lodder J. Two types of lacunar infarcts: Further arguments from a study on prognosis. *Stroke.* 2002;33(8):2072–6. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000022807.06923.A3>
3. Caplan LR. Lacunar Infarction and Small Vessel Disease: Pathology and Pathophysiology. *J stroke.* 2015;17(1):2–6. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.1.2>
4. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822–38. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
5. Lodder J, Bamford JM, Sandercock PAG, Jones LN, Warlow CP. Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction? *Stroke.* 1990;21(3):375–81. <https://doi.org/10.1161/01.STR.21.3.375>
6. Norrving B, Staaf G. Pure Motor Stroke from Presumed Lacunar Infarct. *Cerebrovasc Dis.* 1991;1(4):203–9. <https://doi.org/10.1159/000108843>
7. Del Bene A, Makin SDJ, Doubal FN, Inzitari D, Wardlaw JM. Variation in risk factors for recent small subcortical infarcts with infarct size, shape, and location. *Stroke.* 2013;44(11):3000–6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002227>
8. Lammie GA. Pathology of small vessel stroke. *Br Med Bull.* 2000;56(2):296–306. <https://doi.org/10.1258/0007142001903229>
9. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: A review. *Neurology.* 1982;32(8):871–6. <https://doi.org/10.1212/wnl.32.8.871>
10. Norrving B. Long-term prognosis after lacunar infarction. *Lancet Neurol.* 2003;2(4):238–45. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00352-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00352-1)
11. Fisher CM. Lacunar infarcts. A review. *Cerebrovasc Dis.* 1991;1:311–20.
12. Ohara T, Yamamoto Y, Tamura A, Ishii R, Murai T. The infarct location predicts progressive motor deficits in patients with acute lacunar infarction in the lentostriate artery territory. *J Neurol Sci.* 2010;293(1–2):87–91. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.02.027>
13. Park JH, Kim IH, Ahn JH, Noh Y, Kim SS, Lee TK, et al. Pretreated *Oenanthe Javanica* extract increases anti-inflammatory cytokines, attenuates gliosis, and protects hippocampal neurons following transient global cerebral ischemia in gerbils. *Neural Regen Res.* 2019;14(9):1536–43. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.255973>

14. Nam KW, Kwon HM, Lim JS, Han MK, Nam H, Lee YS. The presence and severity of cerebral small vessel disease increases the frequency of stroke in a cohort of patients with large artery occlusive disease. *PLoS One*. 2017;12(10):1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184944>
15. Ha SY, Park KM, Park J, Kim SE, Lee BI, Shin KJ. Autonomic function test in progressive lacunar infarction. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(1):32–40. <https://doi.org/10.1111/ane.12913>
16. Shuttleworth, C Edwin; Drake EM. Asterixis after lacunar infarctions. 1987;27:62–3. <https://doi.org/doi:10.1159/000116131>
17. Kim JS. Asterixis after unilateral stroke: Lesion location of 30 patients. *Neurology*. 2001;56(4):533–6. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.4.533>
18. Lazzarino LG, Nicolai A. Late onset unilateral asterixis secondary to posterior cerebral artery infarction. *Ital J Neurol Sci*. 1992;13(4):361–4. <https://doi.org/10.1007/BF02223104>
19. Gagnier, J. J., Kienle, G., Altman, D. G., Moher, D., Sox, H., Riley, D., & CARE Group. The CARE guidelines: consensus-based clinical case report guideline development. *J Diet Suppl*. 2013;10(4):381–390. <https://doi.org/10.7453/gahmj.2013.008>
20. Vermeer SE, Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1215–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA022066>
21. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA MW. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. *JAMA J Am Med Assoc*. 1997;277:813–7. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540340047031>
22. Jackson C, Sudlow C. Comparing risks of death and recurrent vascular events between lacunar and non-lacunar infarction. *Brain*. 2005;128(11):2507–17. <https://doi.org/10.1093/brain/awh636>
23. Khan U, Porteous L, Hassan A, Markus HS. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(7):702–6. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.103549>
24. Hilal S, Mok V, Youn YC, Wong A, Ikram MK, Chen CLH. Prevalence, risk factors and consequences of cerebral small vessel diseases: Data from three Asian countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(8):669–74. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315324>
25. Eggers CCJ, Bocksrucker C, Seyfang L. The efficacy of thrombolysis in lacunar stroke – evidence from the Austrian Stroke Unit Registry. *Eur J Neurol*. 2017;24(6):780–7. <https://doi.org/10.1111/ene.13288>
26. Arboix A, Massons J, García-Eroles L, Grau-Olivares M, Targa C, Comes E, et al. Variaciones en el perfil clínico y pronóstico de las hemorragias intracerebrales no traumáticas (1986–2004). *Med Clin (Barc)*. 2014;142(1):1–6. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.03.017>
27. Benavente O, Coffey C, Conwit R, Hart R, McClure L, Pearce L, et al. Effects of Blood Pressure Targets in Patients with Recent Lacunar Stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9891):507–15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60852-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60852-1)
28. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK AW. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2013–6. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1511939>
29. Donnan GA, Adena MA, Malley HMO, Mcneil JJ, Doyle AE, Neill GC. Smoking as a risk factor for cerebral ischaemia. *Lancet*. 1989;643–7. [https://doi.org/doi:10.1016/s0140-6736\(89\)90894-5](https://doi.org/doi:10.1016/s0140-6736(89)90894-5)
30. Mannami T, Iso H, Baba S, Sasaki S, Okada K, Konishi M, et al. Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged Japanese men and women: The JPHC study cohort I. *Stroke*. 2004;35(6):1248–53. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000128794.30660.e8>
31. Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Shinohara N, et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: The Hisayama study. *Stroke*. 2000;31(11):2616–22. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.11.2616>
32. You R, McNeil JJ, O'malley HM, Davis SM, Donnan GA. Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology*. 1995;45(8):1483–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.8.1483>
33. Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke*. 1998;29(5):913–7. <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.5.913>
34. Longstreth WT, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: The cardiovascular health study. *Arch Neurol*. 1998;55(9):1217–25. <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/774257>
35. Arauz A, Murillo L, Cantú C, Barinagarrementeria F, Higuera J. Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging: Risk factors, recurrence, and outcome in 175 consecutive cases. *Stroke*. 2003;34(10):2453–8. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000090351.41662.91>
36. Arboix A, Font A, Garro C, García-Eroles L, Comes E, Massons J. Recurrent lacunar infarction following a previous lacunar stroke: A clinical



- study of 122 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1392–4. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.119776>
37. Lee JE, Shin DW, Yun JM, Kim SH, Nam YS, Cho B, et al. Insulin Resistance Is a Risk Factor for Silent Lacunar Infarction. *Stroke*. 2016;47(12):2938–44. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014097>
  38. Dearborn JL, Schneider AL, Sharrett AR, Mosley TH, Bezerra DC, Knopman DS, Selvin E, Jack CR, Coker LH, Alonso A, Wagenknecht LE, Windham BG GR. Obesity, Insulin Resistance, and Incident Small Vessel Disease on Magnetic Resonance Imaging: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2015;46(11):3131–6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010060>
  39. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, et al. The harvard cooperative stroke registry: A prospective registry. *Neurology*. 1978;28(8):754–62. <https://doi.org/10.1212/wnl.28.8.754>
  40. Arboix A, Marti-Vilalta JL, Garcia JH. Clinical study of 227 patients with lacunar infarcts. *Stroke*. 1990;21(6):842–7. <https://doi.org/10.1161/01.STR.21.6.842>
  41. Bezerra DC, Sharrett AR, Matsushita K, Gottesman RF, Shibata D, Mosley TH, et al. Risk factors for lacune subtypes in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Neurology*. 2012;78(2):102–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823efc42>
  42. Shoamanesh A, Pearce LA, Bazan C, Catanese L, McClure LA, Sharma M, et al. Microbleeds in the SPS3 Trial: Stroke, Mortality and Treatment Interactions. *Ann Neurol*. 2017;2(82):196–207. <https://doi.org/10.1002/ana.24988>
  43. Santiago Palacio, Leslie A. McClure, Oscar R. Benavente, Carlos Bazan III PP and, Hart RG. Lacunar strokes in patients with diabetes mellitus: risk factors, infarct location, and prognosis: the secondary prevention of small subcortical strokes study. *Stroke*. 2014;45(9):2689–94. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005018>
  44. Sacco S, Marini C, Totaro R, Russo T, Cerone D, Carolei A. A population-based study of the incidence and prognosis of lacunar stroke. *Neurology*. 2006;66(9):1335–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000210457.89798.0e>
  45. Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction: The oxfordshire community stroke project. *Stroke*. 1987;18(3):545–51. <https://doi.org/10.1161/01.STR.18.3.545>
  46. Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, Chappell FM, Sudlow CL, Dennis MS, et al. Counting cavitating lacunes underestimates the burden of lacunar infarction. *Stroke*. 2010;41(2):267–72. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.566307>
  47. Moreau F, Patel S, Lauzon ML, McCreary CR, Goyal M, Frayne R, et al. Cavitation after acute symptomatic lacunar stroke depends on time, location, and MRI sequence. *Stroke*. 2012;43(7):1837–42. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.647859>
  48. Defebvre L, Krystkowiak P. Movement disorders and stroke. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(8–9):483–7. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.07.006>
  49. Inoue M, Kojima Y, Mima T, Sawamoto N, Matsushashi M, Fumuro T, et al. Pathophysiology of unilateral asterixis due to thalamic lesion. *Clin Neurophysiol* 2012;123(9):1858–64. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.021>
  50. Tatu L, Moulin T, Martin V, Monnier G, Rumbach L. Unilateral pure thalamic asterixis: Clinical, electromyographic, and topographic patterns. *Neurology*. 2000;54(12):2339–42. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.12.2339>
  51. Klos KJ, Wijdicks EFM. Unilateral asterixis after thalamic hemorrhage. *Neurology*. 2006;66(2). <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000194263.21923.71>
  52. Li S, Kumar Y, Gupta N, Abdelbaki A, Sahwney H, Kumar A, et al. Clinical and Neuroimaging Findings in Thalamic Territory Infarctions: A Review. *J Neuroimaging*. 2018;28(4):343–9. <https://doi.org/10.1111/jon.12503>
  53. Wilkins RH, Brody IA. The Thalamic Syndrome. *Arch Neurol*. 1969;20(5):559. <https://doi.org/10.1001/archneur.1969.00480110123014>
  54. Arboix A, López-Grau M, Casasnovas C, García-Eroles L, Massons J, Balcells M. Clinical study of 39 patients with atypical lacunar syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(3):381–4. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.071860>
  55. Glass JD, Levey AI, Rothstein JD. The dysarthria—clumsy hand syndrome: A distinct clinical entity related to pontine infarction. *Ann Neurol*. 1990;27(5):487–94. <https://doi.org/10.1002/ana.410270506>
  56. Schmahmann JD, Ko R, MacMore J. The human basis pontis: Motor syndromes and topographic organization. *Brain*. 2004;127(6):1269–91. <https://doi.org/10.1093/brain/awh138>
  57. Cao L, Guo Y, Zhu Z. Effects of hyperhomocysteinemia on ischemic cerebral small vessel disease and analysis of inflammatory mechanisms. *Int J Neurosci*. 2020;0(0):1–8. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1744597>
  58. Bogousslavsky J, Regli F. Centrum ovale infarcts: subcortical infarction in the superficial territory of the middle cerebral artery. *Neurology*. 1992;42(10):1992–8. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.10.1992>
  59. Yonemura K, Kimura K, Minematsu K, Uchino M, Yamaguchi T. Small centrum ovale infarcts on

- diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2002;33(6):1541–4. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000016961.01086.94>
60. Fiebich JB, Hopt A, Vucic T, Brunecker P, Nolte CH, Doege C, et al. Inverse mismatch and lesion growth in small subcortical ischaemic stroke. *Eur Radiol*. 2010;20(12):2983–9. <https://doi.org/10.1007/s00330-010-1858-8>
  61. Asdaghi N, Pearce LA, Nakajima M, Field TS, Bazan C, Cermeno F, et al. Clinical correlates of infarct shape and volume in lacunar strokes: The secondary prevention of small subcortical strokes trial. *Stroke*. 2014;45(10):2952–8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005211>
  62. Gattringer T, Eppinger S, Pinter D, Pirpamer L, Bergold A, Wünsch G, et al. Morphological MRI characteristics of recent small subcortical infarcts. *Int J Stroke*. 2015;10(7):1037–43. <https://doi.org/10.1111/ij.s.12499>
  63. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):689–701. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6)
  64. De Silva TM, Miller AA. Cerebral small vessel disease: Targeting oxidative stress as a novel therapeutic strategy? *Front Pharmacol*. 2016;7(3):1–18. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00061>
  65. Li Q, Yang Y, Reis C, Tao T, Li W, Li X, et al. Cerebral Small Vessel Disease. *Cell Transplantation*. 2018;27(12):1711–22. <https://doi.org/10.1177/0963689718795148>

**Declaration of patient consent:** *The authors certify that they have obtained all appropriate patient consent forms. In the form the patient(s) has/have given his consent for his images and other clinical information to be reported in the journal.*

**Acknowledgments and funding:** *This study was supported by Research Institute of the Technical University of Manabí and Faculty of Health Sciences, Career of Medicine.*

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

**Author statement:** *Herdoíza M.J: Data cases collected and writing of the manuscript. Fraga B.D: writing of the manuscript. Vizcaino G: review of the manuscript. Sitesneski A.: Interpretation of cases, original draft and writing of the manuscript. All authors of this paper have read and approved the final version of submitted manuscript.*

# Giant bilateral open-lip schizencephaly

## *Esquizencefalia bilateral gigante de labio abierto*

Karina Sarango-Amay,<sup>1</sup> Alberth Muñoz-Gualan<sup>2</sup>

### Abstract

Schizencephaly is a rare congenital brain malformation characterized by clefts in the cerebral cortex, it is classified in Type I (open lip) and Type II (close-lip). Patients with schizencephaly present seizures, hydrocephalus, motor and mental deficits. Ultrasound is used for in-utero and newborns patients' diagnosis, and MRI or CT for already born patients. The management of schizencephaly is conservative, with rehabilitation in motor or mental deficits, medication or surgery for seizures and shunt in hydrocephalus with increased intracranial pressure. In the literature, only few giant bilateral cases have been reported. We report a case of giant bilateral open lip schizencephaly, in a 10-day old male patient, presenting with mild hypotonia and no seizures. This case is rare because the relatively benign features compared to other reported cases.

**Keywords:** brain malformation, CT; giant cleft, bilateral schizencephaly, pediatrics

### Resumen

La esquizencefalia es una malformación cerebral congénita caracterizada por hendiduras en la corteza cerebral, se clasifica en Tipo I (labio abierto) y tipo II (labio cerrado). Los pacientes con esquizencefalia presentan convulsiones, hidrocefalia, déficit motor y mental. La ecografía se utiliza para el diagnóstico intra útero y recién nacidos, y la resonancia magnética o tomografía computarizada en pacientes ya nacidos. El manejo de la esquizencefalia es conservador, con rehabilitación de los déficits motores o mentales, medicación o cirugía para convulsiones y derivación en hidrocefalia con aumento de la presión intraacraeal. En la literatura, solo se han informado unos pocos casos bilaterales gigantes. Presentamos un caso de esquizencefalia gigante bilateral de labio abierto, en un paciente masculino de 10 días, que se presenta con hipotonía leve y sin convulsiones. Este caso es raro debido a las características relativamente benignas en comparación con otros casos notificados.

**Palabras clave:** malformación cerebral, TAC, hendidura gigante, esquizencefalia bilateral, pediatría

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 3, 2021

### Introduction

Richard Heschl in 1859 described “porencephaly” as a disorder characterized by cavities through the full thickness of the brain parenchyma, that directly communicates the ventricular cavity with subarachnoid space.<sup>1</sup> In 1946, Yakovlev and Wadsworth described the term “schizencephaly” as a specific group of brain cavities, with unknown origin or development, usually with bilateral and symmetrical clefts in the parenchyma. The cavities described as schizencephaly are an expansion of the ventricle so they don't show vascular remnants and are separated in two groups: fused lips, in which the cleft doesn't allow free flow of cerebrospinal fluid (CSF); and separated lips or open lips, in which the CSF flows between the ventricular cavity and subarachnoid

space. This latter group is associated with other abnormalities such as absence of the corpus callosum and septum pellucidum.<sup>2,3</sup>

Schizencephaly is considered a lesion in the cortex, with several associated neurological and mental disturbances, caused by abnormalities in neuroblast migration in fetal life no later than the beginning of the third month of gestation.<sup>4-6</sup> It is considered to have a prevalence of 1.5/100,000,<sup>7</sup> with no clear gender predilection.<sup>8</sup> Cases of schizencephaly are considered sporadic with some familial cases described, the causes of schizencephaly are poorly understood,<sup>9-11</sup> but some authors have mentioned etiologies such as maternal infections and drug abuse,<sup>7,12</sup> maternal young age and lack of prenatal care,<sup>13</sup> vascular defects during early neuro embryogenesis (like thrombotic occlu-

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Pediatric Hospital, Tuxcla Gutierrez, Chiapas, Mexico.

<sup>2</sup>Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Correspondencia:  
Alberth Muñoz-Gualan  
E-mail: albmu93@gmail.com

sion, ischemia and arteriovenous malformations) with a direct relationship between the vascular defect and the severity of the cleft,<sup>14-16</sup> and genetic mutations in the EMX2 gene in more than 70% of the patients.<sup>17,18</sup>

These malformations are best visualized on magnetic resonance imaging (MRI), where it is possible to observe the lining of the lips, and other accompanying anomalies. Although MRI is more sensitive than computer tomography (CT), the latter can be used if the malformations are pronounced.<sup>19,20</sup> The use of ultrasound can be helpful in newborns 14 and in utero patients after the 24th week.<sup>21</sup>

Clinical presentation of schizencephaly is variable and related to the location and amount of brain involved. The symptoms can start in infancy or adulthood, with the most common symptoms being seizures, hemiparesis, developmental deficits, motor delay, and hydrocephalus. The open lip and bilateral cases have worse symptomatology.<sup>22,23</sup>

Seizures occur in 36-65% of schizencephaly cases, of which between 9-38% are drug resistant.<sup>24</sup> Patients with open-lip schizencephaly have more difficult to treat seizures.<sup>23</sup> In medically intractable epilepsy, it is possible to use neurosurgical techniques because the cleft tissue can be epileptogenic.<sup>25</sup>

The therapeutic management of schizencephaly is usually conservative, with rehabilitation in case of motor or mental deficits, epilepsy treatment using medication or surgery, and shunt in cases of hydrocephalus with increased intracranial pressure.<sup>26</sup>

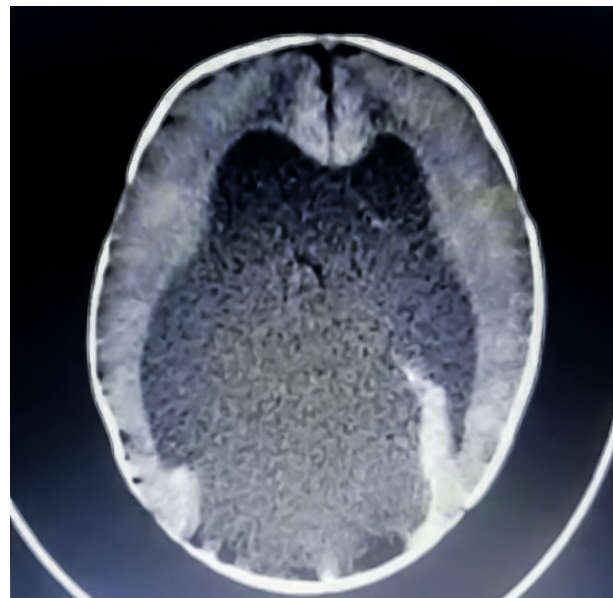
Herein, we report a rare case of bilateral giant open lip schizencephaly.

### Case report

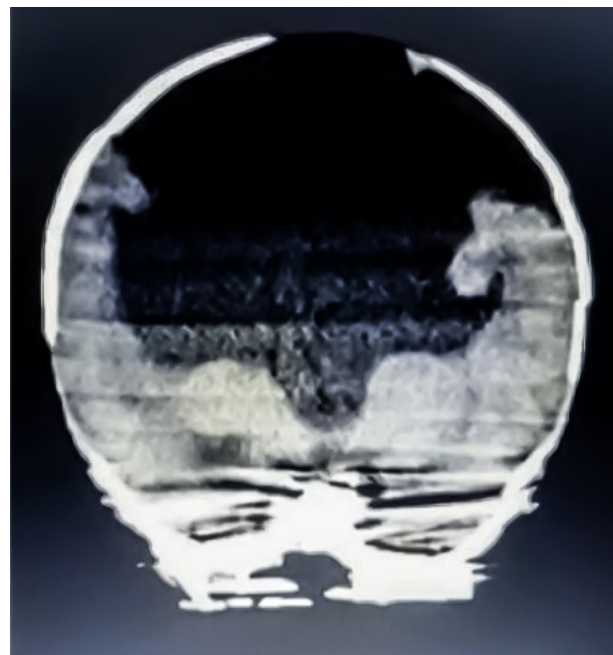
The mother of the patient is 27 years old without pathologic antecedents and primigravida. The mother received all prenatal care (including folic acid and iron supplements), was not exposed to any possible risk factor, and has no family history of schizencephaly. During pregnancy, 4 ultrasounds were performed: the first in the second month of pregnancy without any abnormal result, the second at 5th month with a report of hydrocephalus, then at 8th month with a report of holoprocencephaly, and at the 9th month with a report of probable open-lip schizencephaly.

After delivery at 38 week of gestation, the male newborn presented with ideal weight for age, spontaneous breathing and crying, without antecedent of perinatal asphyxia, APGAR 9 – 9, Silverman at 10 min with a score of 0, hypotonic – Grade 1 according to Campbell scale-, macrocephaly with increase suture width in the cranium, ear pinna of low implantation, setting sun eyes present, retrognathia is evident, respiratory function is normal, no other relevant physical finding. Trans fontanelle ultrasound showed bilateral clefts in both hemispheres with possible diagnosis of porencephaly. A CT

revealed bilateral open-lip schizencephaly, associated with compensatory hydrocephalus, absent septum pellucidum and corpus callosum, and no further imaging studies were done. After 10 days in observation in the ward, no further symptoms were observed and no symptomatic increase in intracranial pressure; therefore, conservative treatment was chosen, with periodic follow-ups.

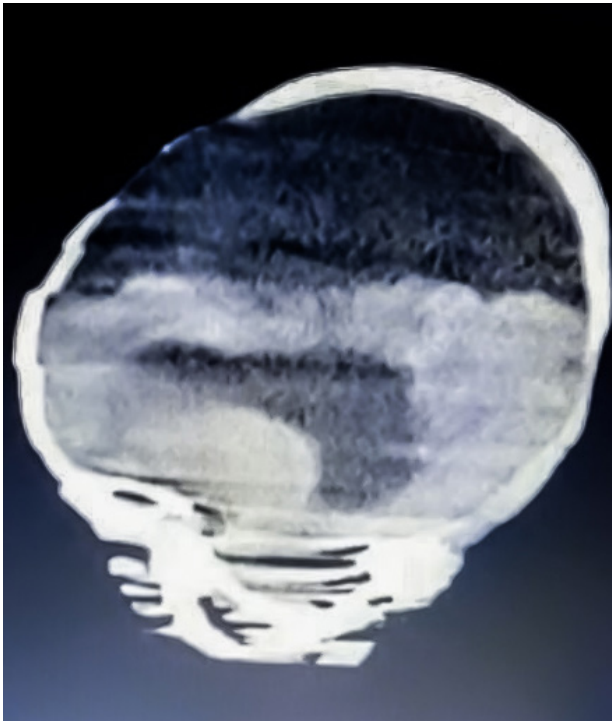


**Figure 1.** Axial brain CT. Cerebral cortex with a thin layer of subcortical tissue, additionally monoventricle is observed.



**Figure 2.** Coronal brain CT. Cerebral cortex present at the base near the diencephalon, there is no cortex near the vertex, additionally it is not possible to differentiate lateral ventricles and third ventricle, creating a single monoventricle.





**Figure 3.** Sagittal brain CT. Thin cerebral cortex surrounding a monoventricle near the diencephalon. Hydrocephalus is notable superior to the cerebral cortex.

### Discussion

Schizencephaly is a rare development condition, its diagnosis is possible with prenatal ultrasound or MRI, the latter more specific; most severe cases can be seen in utero, thus open-lip malformations are more commonly diagnosed.<sup>20</sup> In our case, there was a possible diagnosis of schizencephaly using ultrasound in prenatal care, but it was confirmed using CT in the newborn, so it was not considered necessary to use MRI.

In some cases, the diagnosis of schizencephaly is not made until adulthood, with late onset symptoms being mainly seizures. Other symptoms such as borderline personality disorder, bipolar disorders, or psychotic phenotype of schizophrenia do occur, and the symptoms depend on the site and size of the lesion.<sup>27-30</sup>

The prevalence of seizures in schizencephaly is high, with several reports about their predilection according to the type of cleft present.<sup>31</sup> Our patient presented with giant bilateral open-lip schizencephaly with no seizures or other major symptoms, in contrast with a similar case report of giant bilateral schizencephaly in a 15 day old female, who had poor breastfeeding since birth, spasticity, seizures, and use of antiepileptic drugs.<sup>32</sup> Although the onset of seizures occurs mainly in childhood for patients with bilateral schizencephaly,<sup>33</sup> our patient is seizure-free (but there is the possibility he develops seizures later in life).

Some reports state that schizencephaly is due to a functional brain reorganization in these patients; thus, the hemispherectomy used for intractable epilepsy in patients with cortical development malformations has good results, with minimal secondary effects.<sup>34,35</sup>

The conservative treatment in these patients is associated with a similar cognitive and motor development in comparison with children of the same age when the malformation is minor, but in wide and bilateral cases there is a poor outcome; at the moment our patient's treatment is conservative, with physiotherapy and periodic follow ups for recognizing new symptoms.<sup>36,37</sup>

### Conclusions

Schizencephaly is a rare condition with unknown etiology that can be diagnosed in utero if the disease is severe; on the other hand, it can be underdiagnosed when the disease is minor. It is important to treat conservatively all patients with schizencephaly, regardless of the severity in the imaging studies, because it is proven to be associated with a good outcome in mental and motor development.

### References

1. Heschl R. Gehirndefect und Hydrocephalus. *Prakt Helkd.* 1859;61:59–74.
2. Yakovlev P, Wadsworth R. Schizencephalies; a study of the congenital clefts in the cerebral mantle; I clefts with fused lips. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1946;5:116–30. <https://doi.org/10.1097/00005072-194604000-00003>
3. Yakovlev P, Wadsworth R. Schizencephalies; a study of the congenital clefts in the cerebral mantle; II clefts with hydrocephalus and lips separated. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1946;5(3):169–206.
4. Barkovich J, Gressens P, Evrard P. Formation, Maturation, and Disorders of Brain Neocortex. *AJNR* [Internet]. 1992;13:423–46. Available from: <http://www.ajnr.org/content/ajnr/13/2/423.full.pdf>
5. Volpe J. *Neurology of the newborn.* Third. Philadelphia: W.B Saunders; 1995.
6. Miller G, Stears J, Guggenheim M, Wilkening G. Schizencephaly: a clinical and CT study. *Neurology.* 1984;34(8):997–1001.
7. Curry C, Lammer E, Nelson V, Shaw G. Schizencephaly: Heterogeneous etiologies in a population of 4 million California births. *Am J Med Genet.* 2005;137(2):181–9. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30862>
8. Stopa J, Kucharska-Miasik I, Dziurzynska-Bialek E, Kostkiewicz A, Solinska A, Zajac-Mnich M, et al. Diagnostic Imaging and Problems of Schizencephaly. *Polish J Radiol.* 2014;79:444–9. <https://doi.org/10.12659/PJR.890540>
9. Howe D, Rankin J, Draper E. Schizencephaly pre-



- valence, prenatal diagnosis and clues to etiology: a register-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(1):75–82. <https://doi.org/10.1002/uog.9069>
10. Sarnat H, Curatolo P. *Malformation of the Nervous System.* First. Elsevier; 2007. 235 p.
  11. Merello E, Swanson E, De Marco P, Akther M, Striano P, Rossi A, et al. No major role for the EMX2 gene in schizencephaly. *Am J Med Genet.* 2008;146(9):1142–50. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32264>
  12. Friede R, Mikolasek J. Postencephalic porencephaly, hydranencephaly or polymicrogyria, A review. *Acta Neuropathol.* 1978;43:161–8. <https://doi.org/10.1007/BF00685011>
  13. Dies K, Bodell A, Hisama F, Guo C, Barry B, Chang B, et al. Schizencephaly: Association with young maternal age, alcohol use, and lack of prenatal care. *J Child Neurol.* 2012;28(2):198–203. <https://doi.org/10.1177/0883073812467850>
  14. Denis D, Chateil J, Brun M, Brissaud O, Lacombe D, Fontan D, et al. Schizencephaly: clinical and imaging features in 30 infantile cases. *Brain Dev.* 2000;22(8):475–83. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(00\)00173-X](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(00)00173-X)
  15. Komarniski C, Cyr D, Mack L, Weinberger E. Prenatal Diagnosis of Schizencephaly. *J ultrasound Med.* 1990;9(5):305–7. <https://doi.org/10.7863/jum.1990.9.5.305>
  16. Van der Knaap M, Valk J. Classification of congenital abnormalities of the CNS. *Am J Neuroradiol.* 1988;9(2):315–26.
  17. Brunelli S, Faiella A, Capra V, Nigro V, Simeone A, Cama A, et al. Germline mutations in the homeobox gene EMX2 in patients with severe schizencephaly. *Nat Genet.* 1996;12(1):94–6. <https://doi.org/10.1038/ng0196-94>
  18. Granata T, Farina L, Faiella A, Cardini R, D'Incerti L, Boncinelli E, et al. Familial schizencephaly associated with EMX2 mutation. *Neurology.* 1997;48(5):1403–6. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.5.1403>
  19. Barkovich A, Norman D. MR imaging of schizencephaly. *Am J Roentgenol.* 1988;150(6):1391–6. <https://doi.org/10.2214/ajr.150.6.1391>
  20. Oh K, Kennedy A, Frias A, Byrne J. Fetal Schizencephaly: Pre- and Postnatal Imaging with a Review of the Clinical Manifestations. *RadioGraphics.* 2005;25(3):647–57. <https://doi.org/10.1148/rg.253045103>
  21. Klingensmith W, Cioffi-Ragan D. Schizencephaly: diagnosis and progression in utero. *Radiology.* 1986;159(3):617–8. <https://doi.org/10.1148/radiology.159.3.3517949>
  22. Kopyta I, Jamroz E, Marszał E, Kluczevska E. Schizencephaly - clinical and radiological presentation of pediatrics patients. *Wiad Lek.* 2006;59:471–6.
  23. Packard A, Miller V, Delgado M. Schizencephaly: correlations of clinical and radiologic features. *Neurology.* 1997;448(5):1427–34. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.5.1427>
  24. Heuer G, Hardesty D, Zaghoul K, Simon E, Foley R, Storm P. Anatomic hemispherectomy for intractable epilepsy in a patient with unilateral schizencephaly. *J Neurosurg Pediatr.* 2008;2(2). <https://doi.org/10.3171/PED/2008/2/8/146>
  25. Silbergeld D, Miller J. Resective Surgery for medically intractable epilepsy associated with schizencephaly. *J Neurosurg.* 1994;80(5):820–5. <https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.5.0820>
  26. Halabuda A, Klasa L, Kwiatkowski S, Wyrobek L, Milczarek O, Gergont A. Schizencephaly - diagnostic and clinical dilemmas. *Child's Nerv Syst.* 2015;31:551–6.
  27. Kamble V, Madanlal A, Dhok A, Taori A, Pajnigara N. A rare case of schizencephaly in an adult with late presentation. *J Fam Med Prim Care.* 2017;6(2):450–2. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_43\\_17](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_43_17)
  28. Filardi F, Molloy-Diniz L, Alves K, Cano H, Correa H, Teixeira A. Borderline personality features possible related to cingulate and orbitofrontal cortices dysfunction due to schizencephaly. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110(4):396–9. <https://doi.org/10.1016/j.clin-neuro.2007.12.009>
  29. Comparelli A, Ambrosi E, De Carolis A, Kotzalidis G, Maneschi M, Simonetti A, et al. Open-Lip Schizencephaly Associated with Bipolar Disorder in a Young Man Exposed in Utero to the Chernobyl Disaster. *J Neuropsychiatr.* 2012;24(1):E34–5.
  30. Tyls F, Brunovsky M, Sulcova K, Kohutova B, Ryznarova Z, Kopecek M. Latent Schizencephaly with Psychotic Phenotype or Schizophrenia with Schizencephaly? A case report and Review of the Literature. *Clin EEG Neurosci.* 2019;50(1):13–9. <https://doi.org/10.1177/1550059418781119>
  31. Kopyta I, Skrzypek M, Raczekiewicz D, Bojar I, Sarecka-Hujar B. Epilepsy in paediatric patients with schizencephaly. *Ann Agric Environ Med.* 2020;27(2):279–83. <https://doi.org/10.26444/aaem/122796>
  32. Rege S, Patil H. Bilateral giant open-lip schizencephaly: A rare case report. *J Pediatr Neurosci.* 2016;11(2):128–30. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.187638>
  33. Hung P, Wang H, Chou M, Lin K, Hsieh M, Chou I, et al. Schizencephaly in children: a single medical center retrospective study. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(6):573–80. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.01.009>
  34. Vossler D, Wilkus R, Pilcher W, Farwell J. Epilepsy in schizencephaly: abnormal cortical organization studied by somatosensory evoked potentials. *Epilepsia.* 1992;33(3):487–94. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1992.tb01697.x>
  35. Gonzalez-Martinez J, Gupta A, Kotagal P, Lachhwani D, Wyllie E, Luders H, et al. Hemispherectomy for Catastrophic Epilepsy in Infants. *Epilepsia.*

2005;46(9):1518–25. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.53704.x>

36. Ortega V, Arango L, Pineda L, Suarez J. Integridad cognitiva y motora-sensorial en un niño con esquizencefalia de labio abierto unilateral derecho: reporte de un caso. *Acta Neurol Colomb*. 2018;34(1):59–63. <https://doi.org/10.22379/24224022180>
37. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual S, Velazquez-Fragua R, Viaño J, Quiñones D. Esquisencefalia. Estudio de 16 pacientes. *Neurología*. 2012;27(8):491–9. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.06.005>

**Funding:** *This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not profit sectors.*

**Conflict of interest:** *The authors declare there is no conflict of interest.*

# Aplicación móvil de realidad virtual para el entrenamiento de la mano espástica

## *Virtual reality mobile application for spastic hand training*

Mónica Yamile Pinzón-Bernal, Brenda Díaz-López, Yarely Rocío Herrera-Sánchez, Luis Fernando Mendoza-Cardozo, Alexandra Zairabel López-Vázquez, Mairani Lizet Camacho-Pérez

---

### Resumen

**Antecedentes:** La mano es una estructura con una compleja organización neuromuscular que en la hemiparesia se ve comprometida afectando la función.

**Objetivo:** Determinar los cambios en la función motora de la mano espástica de un adulto con hemiparesia a través el uso de una aplicación móvil de realidad virtual.

**Método:** Reporte de caso de un adulto de 29 años con hemiparesia, evaluado con las escala Fugl Meyer miembro superior (FMA-ES), Test Trail Making y el test de dinamometría de fuerza; se realizó una intervención terapéutica con gafas de realidad virtual usando la aplicación móvil Mirror box Therapy VR®.

**Resultados:** La terapia de realidad virtual aplicada a través de la aplicación móvil Mirror box Therapy VR®, muestra a corto tiempo cambios favorables en la función motora y sensitiva del paciente.

**Discusión:** La realidad virtual proporciona una interacción funcional, haciéndola una herramienta eficaz para motivar a los pacientes durante las sesiones.

**Conclusión:** La intervención a través de la realidad virtual genera cambios en la función motora y sensitiva de la mano en la hemiparesia después de 12 sesiones.

**Palabras clave:** terapia en espejo, aplicación móvil, realidad virtual, hemiplejía, función motora

### Abstract

**Background:** The hand is a structure with a complex neuromuscular organization that in hemiparesis is compromised, affecting function.

**Aim:** To determine the changes in the motor function of the spastic hand of an adult with hemiparesis through the use of a mobile application for virtual reality.

**Method:** Case report of a 29-year-old adult with hemiparesis, evaluated with the Fugl Meyer upper extremity assessment (FMA-ES), the Trail Making test and the force dynamometry test. A therapeutic intervention was performed with exercises of the least affected hand for 12 sessions using special glasses for a total immersion 20 minutes using mobile application Mirror box Therapy VR®.

**Results:** The virtual reality therapy applied through the Mirror Box Therapy VR® mobile application, shows in a short time favorable changes in the motor and sensory hand function of the patient.

**Discussion:** Virtual reality provides a functional interaction, making it an effective tool to motivate patients during sessions.

**Conclusion:** An intervention through the use of virtual reality generates changes in the motor and sensory function of the hand of a patient with hemiparesis after 12 work sessions.

**Keywords:** mirror therapy, mobile application, virtual reality, hemiplegia, motor function

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 3, 2021

## Introducción

La mano es una estructura perfectamente lógica y adaptada a sus funciones produciendo un sin número de posturas, movimientos y acciones, dotándola de una compleja organización neuromuscular y capacidad de expresión.<sup>1</sup> En la hemiparesia, la afectación de la función manual está asociada con dificultad en la ejecución de patrones selectivos de movimiento de tipo individual y bilateral, y aunque no está claro el potencial de recuperación, existen métodos de intervención que pueden disminuir los niveles de discapacidad.<sup>2</sup> Con respecto a lo anterior, dicho deterioro funcional en los pacientes se debe principalmente a la interrupción de la actividad inhibitoria de las neuronas motoras superiores que causa la espasticidad, debilidad y pérdida del control motor fino fraccionado de la mano, que altera las actividades de la vida diaria.<sup>3</sup>

Las tendencias actuales en neurorrehabilitación muestran a las aplicaciones móviles como una opción importante de intervención para promover la función motora en adultos con hemiparesia, modalidad que inclusive en combinación métodos convencionales, además de generar efectos en el movimiento, muestran impactos positivos en respuestas relacionadas como las funciones cognitivas, motivación y emociones.<sup>4</sup> Por su parte, la tecnología móvil a través de teléfonos inteligentes y tabletas son cada vez más utilizadas, permitiendo una mayor accesibilidad al tratamiento rehabilitador. Estos sistemas, tienen como objetivo facilitar la ejecución de una tarea o asistir en gestiones diarias,<sup>5</sup> Fizzotti et. al, han referido que la tecnología asistencial realizada por teléfonos celulares ayuda a aumentar la independencia funcional de las personas con discapacidad severa y proporciona un mecanismo para extender la práctica terapéutica más allá de la terapia convencional.<sup>6</sup>

Por otra parte, la realidad virtual (RV) se describe como “una forma avanzada de interfaz hombre-computadora que permite al paciente interactuar y sumergirse en un entorno generado por esta”.<sup>4</sup> Los ambientes virtuales con los que se puede trabajar presentan variaciones en el grado de inmersión, el usuario tiene un grado de percepción a encontrarse físicamente en el mundo virtual en lugar del mundo real, teniendo en cuenta este aspecto existen dos tipos de sistemas de realidad virtual: los sistemas inmersivos donde el usuario está integrado totalmente en el ambiente virtual viendo solo las imágenes generadas por el computador, y los sistemas semiinmersivos o no inmersivos, en el cual el usuario percibe parte del mundo real y del mundo virtual. De acuerdo a los enfoques experimentales basados en RV se ha encontrado que ofrecen ventajas para las personas con compromiso motor severo y ha demostrado una mejor motivación.<sup>7</sup>

Así mismo, la terapia espejo crea una ilusión de

movimiento normal del miembro afectado, ayudando a estimular la corteza premotora<sup>8</sup> y el tracto corticoespinial por la visualización de movimientos realizados con el miembro menos afectado.<sup>9</sup> De esta forma promueve la conexión y reclutamiento de las neuronas espejo,<sup>8,9,1</sup> que se activan a partir de la observación de movimientos en primera y tercera persona facilitando la reorganización neuronal y produciendo resultados clínicos favorables.<sup>1,10</sup> Cabe mencionar que con la terapia espejo el paciente moviliza el miembro sano frente a un espejo, de modo que genera una imagen invertida del hemicuerpo sano.<sup>11</sup> Retomando las ideas anteriores, la aplicación móvil Mirror box Therapy VR® logra fusionar dos herramientas de feedback visual que son la terapia en espejo y la realidad virtual, de tal forma que permite llevar al individuo a estar inmerso en actividades que se puedan realizar con esta estrategia, permitiendo de una forma novedosa estimular directamente las áreas cerebrales que controlan el movimiento y desde allí generar estímulos al miembro que se quiere trabajar.<sup>12</sup>

Por tanto, el objetivo de este estudio de caso fue determinar los cambios en la función motora de la mano espástica de un adulto con hemiparesia, a través el uso de una aplicación móvil de realidad virtual.

## Descripción del caso

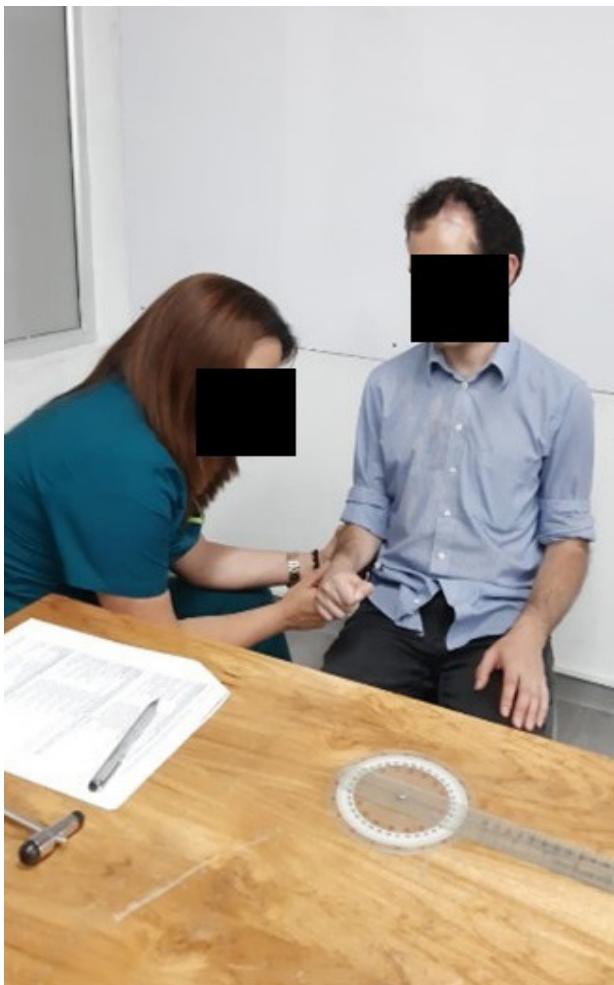
Hombre de 29 años de edad, con marcado déficit funcional y sensorial a nivel de miembro superior, asociado a secuelas generadas por un meningioma parietotemporal izquierdo diagnosticado hace 13 años, abordado quirúrgicamente sin recidivas histológicas, sin embargo, presentó complicaciones como hidrocefalia, cefaleas constantes y aumento de la presión intracraneana, lo que requirió una nueva intervención hace tres meses.

Como secuelas del tumor se presentó una hemiparesia derecha de predominio braquial con marcada pérdida sensorial, déficit en la función motora de la mano y del miembro superior, así como compromiso secundario en su independencia funcional.

Pese a que el usuario ha asistido a diferentes procesos de rehabilitación desde la recesión del tumor, no ha presentado mejoría en la función de su miembro superior afectado, teniendo mayor compromiso de su mano, la cual no tiene ningún uso actualmente por tanto, todas sus actividades de la vida diaria y laborales las realiza por compensación con su lado menos afectado.

En el momento de reportar este caso el participante presentó marcada limitación funcional en el miembro superior afectado evaluadas con la escala Fugl Meyer Assessment<sup>13</sup> presentando calificaciones disminuidas en la función motora de miembro superior, especialmente con relación a la función de la muñeca y mano y pruebas de sensibilidad lo que significa un marcado compromiso

de la función motora de la mano derecha para funciones voluntarias aprendidas, alteración de la sensibilidad y del rango pasivo de movimiento. Así mismo, la función cognitiva fue evaluada a través de la prueba Trail Making Test parte A,<sup>14</sup> el cual mostró fallos en los patrones de unión de círculos de manera ascendente y aunque no levantó el lápiz, le tomó más de 50 segundos para la realización de ésta, lo que según la prueba lo califica con un comportamiento deficiente, mientras que la prueba de Trail Making Test parte B<sup>14</sup> no pudo realizarla. La fuerza muscular se encontró al inicio de la prueba con marcada disminución medida con dinamómetro de fuerza<sup>15</sup> con un resultado de 10 libras de resistencia. La figura 1 muestra el proceso de evaluación del paciente.



**Figura 1.** Evaluación del paciente. Fuente propia.

### Instrumentos y métodos

El estudio cumplió con los principios éticos para la investigación en seres humanos consignados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) del año 2013 y por lo estipulado en la Resolución número 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la

República de Colombia, avalada por el comité de Bioética de la Universidad Autónoma de Manizales (Acta No. 09 de julio de 2019). Una vez explicado al paciente el procedimiento y previa firma del consentimiento informado se inicia la intervención, la cual consistió en un proceso de entrenamiento a través del uso de la realidad virtual inmersiva aplicada a través de Gafas 3D Realidad Virtual VR Box Android® (Vr Box Virtual Reality Glasses (<http://www.vr-box.es/>), que fue fueron toleradas por el paciente a través de una prueba de aplicación antes al entrenamiento.

El programa de realidad virtual inmersiva se realizó mediante el uso de la aplicación móvil para Android Mirror Box Therapy VR®<sup>12</sup> durante 12 sesiones de entrenamiento con un tiempo de duración de 20 minutos y una distribución en bloques de trabajo de 4 sesiones, donde se aumentaba el grado de dificultad de la tarea y la demanda cognitiva como se muestra en la tabla 1. Antes y después de cada sesión de entrenamiento se hizo verificación de signos vitales, además se preguntó al usuario por los posibles efectos secundarios como mareo, cefalea e inestabilidad. Una vez terminada cada terapia se pidió al paciente cerrar los ojos para retirar las gafas e incorporarse 10 minutos después de terminada la actividad. La figura 2 muestra aspectos del proceso de intervención.

**Tabla 1.** Programa de entrenamiento.

| Sesiones      | Duración   | Actividades                                                      | Precauciones               |
|---------------|------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 1-4 Bloque 1  | 20 minutos | Movimientos de mano, muñeca y dedos                              | Al colocar y retirar gafas |
| 5-8 Bloque 2  | 20 minutos | Meter pelotas<br>Dibujar figuras                                 | Tiempo de recuperación     |
| 9-12 Bloque 3 | 20 minutos | Mover taza en diferentes direcciones<br>Tomar pelotas con pinzas | Mareos<br>Dolor de cabeza  |

Se muestran algunas de las actividades que se utilizaron durante la aplicación del programa.

### Resultados

De acuerdo con los resultados mostrados en la tabla 2, después de la intervención con 12 sesiones se encontró mejoría en las actividades realizadas, con variaciones en los puntajes tanto a medio término como al final; se encontró mejoría en la evaluación de la función motora del miembro superior, muñeca, mano y coordinación/velocidad, así como aumento del rango de movimiento pasivo a nivel de hombro tanto en la rotación interna como la externa y mínimos cambios en movimientos de muñeca.





**Figura 2.** Actividad realizada en el bloque 3. Fuente propia.

Por otra parte, se obtuvieron resultados relevantes en la sensación, además el paciente refiere mejoría en la percepción táctil durante el día, esto a partir de la tercera sesión en adelante, aumentando la sensación en las últimas sesiones.

Se obtuvieron puntajes menores en la prueba de fuerza isométrica, esto se puede atribuir a que la aplicación móvil se enfoca en el entrenamiento de habilidad y destreza, características mejoradas en los puntajes y no en la fuerza (ver tabla 2 resultados entre pre y post test)

**Tabla 2.** Resultados que muestran las diferencias de resultados entre el pre y post intervención.

| Instrumentos                          | Primer Examen | Examen a medio término | Tercer Examen |
|---------------------------------------|---------------|------------------------|---------------|
| <b>FMA – UE: (puntaje total)</b>      | 85            | 95                     | 102           |
| • FMA – UE función motora             | 37            | 42                     | 48            |
| • FMA – UE sensación                  | 4             | 8                      | 8             |
| • FMA – UE rango de movimiento pasivo | 20            | 21                     | 22            |
| • FMA – UE dolor articular            | 24            | 24                     | 24            |
| <b>TMT</b>                            | 50 segundos   | 47 segundos            |               |
| <b>Dinamometría</b>                   | 10 libras     | 5 libras               |               |

Los resultados más significativos de la escala FMA – UE han sido en relación con la función motora, sensación y rango de movimiento pasivo. FMA – UE, Fugl-Meyer Extremidad Superior; TMT, Trail Making Test para función cognitiva.

### Discusión

El objetivo de este estudio de caso fue evaluar los cambios en la función motora de la mano espástica de un adulto con hemiparesia a través del uso de la aplicación Mirror box therapy VR®, encontrando en la fusión de la terapia espejo con RV efectos beneficiosos a corto plazo

en la función motora, velocidad y sensibilidad del paciente.

Un estudio realizado en 2018 basado en la RV para la recuperación de la función motora mostró un enfoque terapéutico haciendo uso de un equipo Xbox Kinect, que ha resultado efectivo para mejorar la función del hombro, sin embargo no se encontró mejoría en la función de la mano coincidiendo con los resultados de este estudio.<sup>16</sup> Llama la atención que en esta investigación se encontró mejoría en la función de la movilidad del pulgar con el entrenamiento basado en actividades de movilidad general de mano.

Por otro lado, se encontraron cambios importantes en la prueba Trail Making Test evidenciando mejoría en la función cognitiva, al igual que el estudio realizado por Chih et al., en el cual se evaluó el efecto de un programa de ejercicios de RV basado en movimientos de Tai chi en adultos con deterioro cognitivo, encontrándose beneficios en la capacidad cognitiva global, así como en la función física.<sup>17</sup> Tieri et. al., y Trombetta et. al., mencionan que las nuevas tecnologías en neurorrehabilitación son una herramienta eficaz que motiva al usuario a un mejor desempeño durante las sesiones, ya que las terapias de rehabilitación tradicionales a menudo llevan mucho tiempo debido a la pérdida del interés del paciente y/o del déficit en recursos humanos.<sup>18</sup> En relación con las afirmaciones anteriores se deben considerar que las necesidades de la persona son importantes para proporcionar una interacción funcional y obtener mejores resultados. De acuerdo con las situaciones expuestas los dispositivos de RV podrían utilizarse como una herramienta eficaz para motivar a los pacientes durante las sesiones de rehabilitación, para mejorar la orientación espacial y la atención en las actividades de la vida diaria.<sup>7</sup>

En la prueba de dinamometría se ha visto una disminución de la fuerza en mano, en contraste con el estudio de Jaramillo et al., en el cual se encontró mejoría en la fuerza muscular mediante el entrenamiento con el juego de Nintendo Wii sports games® combinado con pesas de 1.36 Kg, existiendo mayor actividad en la electromiografía (EMG) en las actividades de fortalecimiento tradicional, mientras que las actividades utilizando Wii sports games® el mayor registro de actividad EMG fue en Browling, Boxing y golf, sin embargo, se pueden encontrar registros de EMG cercanos al entrenamiento con pesas debido a que los juegos virtuales produce grandes volúmenes de movimientos repetitivos, incorpora retroalimentación visual y auditiva que son todos considerados ingredientes clave importantes para aprendizaje motor.<sup>19</sup>

### Conclusiones

La rehabilitación funcional de la mano espástica a través de la realidad virtual presenta cambios a corto plazo en la función motora y sensitiva del paciente. Se recomienda realizar estudios relacionados a la sensibilidad como tacto suave y conciencia de la posición del segmento afectado, así como el uso de aplicaciones móviles en la intervención de pacientes con trastornos neurológicos innovando el arsenal de herramientas terapéuticas empleadas por los fisioterapeutas.

### Referencias

- Castellanos Ruiz J, Pinzón Bernal MY, Morera Salazar DA, et al. Terapia en espejo para el tratamiento de la mano espástica del adulto con hemiplejía. Revisión sistemática. *Rev Mex Neurocienc.* 2017;18(2):66–75. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=74272>
- Valencia Buitrago M, Duque Alzate A, Pinzón Bernal MY, et al. Effectiveness of a motor relearning programme for recovery of the spastic hand in adults with hemiplegia. *Systematic review and meta-analysis. Rehabilitación.* 2018;52(3):148–57. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rh.2018.01.002>
- Zheng MX, Hua XY, Feng JT, et al. Trial of Contralateral Seventh Cervical Nerve Transfer for Spastic Arm Paralysis. *N Engl J Med.* 2017;378(1):22–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoal615208>
- Zanier ER, Zoerle T, Di Lernia D, Riva G. Virtual reality for traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2018;9:345. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00345>
- Sánchez MT, Collado S, Martín P, Cano R. Apps en neurorrehabilitación. Una revisión sistemática de aplicaciones móviles. *Neurología.* 2015;33(5):313–26. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.10.005>
- Fizzotti G, Rognoni C, Imarisio A, Meneghini A, Pistarini C, Quaglini S. Tablet Technology for Rehabilitation after Spinal Cord Injury: A Proof-of-Concept. *Stud Health Technol Inform.* 2015;210:479–83. Disponible en: <https://doi.org/10.3233/978-1-61499-512-8-479>
- Massetti T, da Silva TD, Crocetta TB, et al. The Clinical Utility of Virtual Reality in Neurorehabilitation: A Systematic Review. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2018;10:1-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1179573518813541>
- Castro-Alzate ES, Aguía-Rojas K, Linares-Murcia LV, et al. Análisis bibliométrico: la terapia de espejo como estrategia de intervención desde la terapia ocupacional en el ámbito clínico. *Rev Cienc Salud.* 2016;14(1):63–74. Disponible en: <https://doi.org/10.12804/revsalud14.01.2016.06>
- Arya KN. Underlying neural mechanisms of mirror therapy: Implications for motor rehabilitation in stroke. *Neurol India.* 2016 Jan-Feb;64(1):38-44. doi: 10.4103 / 0028-3886.173622
- González GP, Manzano HM, Muñoz TT, et al. Síndrome del miembro fantasma: aproximación terapéutica mediante el tratamiento espejo. Experiencia de un Servicio de Geriatria. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013;48(4):198–201. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2012.11.001>
- Lisalde RM, García FJ. Terapia de espejo en el paciente hemipléjico. *Rev Neurol.* 2016; 62 (1): 28-36. Disponible en: <https://doi.org/10.33588/rn.6201.2015285>
- Yepes RO. Mirror Therapy VR Fisioterapia Neurológica Oscar Yepes. Madrid, España: Mirror Therapy VR. 2018. Disponible en: [https://play.google.com/store/apps/details?id=com.sixdimensions.mirrortherapy&hl=es\\_MX&gl=US](https://play.google.com/store/apps/details?id=com.sixdimensions.mirrortherapy&hl=es_MX&gl=US)
- Barbosa NE, Forero SM, Galeano CP, et al. Translation and cultural validation of clinical observational scales – the Fugl-Meyer assessment for post stroke sensorimotor function in Colombian Spanish. *Disabil Rehabil.* 2019;41(19):2317–2323. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1464604>
- Muir RT, Lam B, Honjo K, et al. Trail Making Test Elucidates Neural Substrates of Specific Poststroke Executive Dysfunctions. *Stroke.* 2015;46(10):2755–2761. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009936>
- Macpherson S, Allerhand M, Cox S, Deary I. Individual differences in cognitive processes underlying Trail Making Test-B performance in old age: The Lothian Birth Cohort 1936. *Intelligence.* 2019;75:23–32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.intell.2019.04.001>
- Aşkın A, Atar E, Koçyiğit H, Tosun A. Effects of Kinect-based virtual reality game training on upper extremity motor recovery in chronic stroke. *Soma-*

- tosens Mot Res. 2018;35(1):25–32. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/08990220.2018.1444599>
17. Hsieh CC, Lin PS, Hsu WC, et al. The Effectiveness of a Virtual Reality-Based Tai Chi Exercise on Cognitive and Physical Function in Older Adults with Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;46(5-6):358–370. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000494659>
  18. Tieri G, Morone G, Paolucci S, Iosa M. Expert Review of Medical Devices Virtual reality in cognitive and motor rehabilitation : facts , fiction and fallacies. *Expert Rev Med Devices*. 2018;15(2):107–117. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17434440.2018.1425613>
  19. Jaramillo JP, Johanson ME, Kiratli BJ. Upper limb muscle activation during sports video gaming of persons with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2019;42(1):77–85. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10790268.2018.1452391>

**Agradecimientos:** Los autores agradecen al doctor Oscar Orlando Yepes Rojas por su contribución con el estudio de caso y la autorización para usar la aplicación móvil *Mirror Therapy Box VR* de su autoría. Se agradece además al programa *Delfin de México* y a la *Universidad Autónoma de Manizales* por facilitar el proceso, así como al paciente quien participó del estudio.

**Fuentes de financiación:** Ninguna.

**Conflictos de interés:** Los autores manifiestan no tener conflicto de interés.





Revista  
de Ecuatoriana  
de Neurología