

- Editorial
10. **Infarto cerebral en mujeres**  
*Carolina Vivar*
- Cartas a la Editora
12. **Disfunción neurológica y exposición a agrotóxicos**  
*Diego Andrade-Mora, Stalin Celi-Simbaña, Katherine Celi-Simbaña*
14. **Plantas medicinales: Comprendiendo sus beneficios para la salud y advirtiendo sobre sus efectos psicoactivos y neurotóxicos**  
*Valentina González-Garrido, Diego Jiménez-Baltierra, Renán Orellana, Manuel Cortés*
16. **Beneficios de la musicoterapia sobre el lenguaje**  
*María de los Angeles Livengood-Ordóñez, Abel Alejandro Sanabria-Sanchinell*
18. **Embarazo y esclerosis múltiple: ¿Existe una relación positiva entre ambas entidades?**  
*Kevin Minchola-Castañeda, José Moncada-Carrera, Hans Schulz-Cáceres*

#### Artículos Originales

19. **Factores asociados al tiempo libre de discapacidad en pacientes con Esclerosis Múltiple de un instituto de neurología en Medellín, Colombia**  
*Anibal Arteaga-Noriega, Angela Segura-Cardona, John Castro-Álvarez, José Zapata-Berruero, Juliana Vélez-Aroyave, Diego Rojas-Gualdrón*
27. **Correlación entre variables clínicas sugestivas de hipertensión intracraneal y alteraciones en la neuroimagen en trauma craneoencefálico**  
*Melissa Coronel-C., Richard Vaca-M., Diego Vásquez-C., Adrián Valverde-M.*
31. **Entrenamiento sensoriomotor en casa en personas mayores con Enfermedad Parkinson durante el periodo de confinamiento por COVID-19: Estudio piloto**  
*Nicole B. Fritz, María Cristina Flores-Negrón*
40. **Caracterización histológica de las dendritas de la amígdala por alto consumo de fructosa en un modelo experimental de isquemia cerebral**  
*Manuela Correa-Cuartas, Angie Usuga-Sucerquia, Samuel Veloza-Bueno, et al.*
46. **Relación entre factores de riesgo y la distribución topográfica en niños con parálisis cerebral**  
*Vanessa Jurado-Castro, Yoly Yepes-Charris, Roberto Rebolledo-Cobos, Ana Caro-Freile*
52. **Hipematremia como factor pronóstico de mortalidad en trauma encefalocraneano severo**  
*Gustavo Vásquez-Tirado, Niler Segura-Plasencia, Ma. del Carmen Cuadra Campos, et al.*
59. **Psychiatrists available in the Ecuadorian Public Health System and Psychiatry Residency Programs in Ecuador – A cross-sectional analysis**  
*Joffre A. Wong-Ayoub, Iliana San Andrés-Suárez, David Santana, Joyce Meza-Venegas, Eric Urquiza-Rodríguez, Martha Arévalo-Mora, Carla Avellán, Daniel Moreno-Zambrano*

#### Artículos de Revisión

65. **Alteraciones en el sistema nervioso producido por la Obesidad**  
*Jorge Vásquez-González, Karen Delgado-Moreira, Belén López-Molina, Esteban Gámez-Rivera, Ana María Díaz, Ronnal Vargas-Córdova, Esteban Ortíz-Prado*

74. **Construcción Teórica Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas**  
*Emily Coello-Zambrano, Carlos Ramos-Galarza*

#### Imágenes en Neurología

84. **Atrofia multisistémica, estudio por imagen de un caso**  
*Sebastián Yara-Muñoz, Johan Fernando Cantor-González, Leonado Arce-Gálvez*
86. **El chico con medio cerebro**  
*André Costa-Silva, André Costa-Azevedo, Sofia Poço-Miranda, et. al*
88. **A watery eye and an enlarged trigeminal nerve**  
*Oscar H. Del Brutto*

#### Reportes de Casos Clínicos

90. **Calcificaciones ganglio basales simétricas bilaterales (Enfermedad de Fahr) en pediatría**  
*Andrea Cadena-Martínez, Carlos Gonzalez-Acosta, Christian Rojas-Cerón*
97. **Encefalitis autoinmune por anticuerpos anti IgLON5, reporte de caso clínico**  
*Eduardo Castro-Uquillas, Braulio Martínez-Burbano, Daniela Castro-Guarderas*
103. **Enfermedad de Wilson: A propósito de un caso neuropsiquiátrico de diagnóstico tardío**  
*Jéssica Huanco-Condori, Jorge David Tomateo-Torvisco, Lizardo Cruzado*
109. **Meningioangiomas y displasia cortical focal**  
*Bárbara Estupiñán-Díaz, Martha Ríos-Castillo, Lilia Morales-Chacón, et al.*
116. **CLIPPERS (Inflamación crónica linfocítica con realce perivascular pontino y respuesta a esteroides) con compromiso longitudinalmente extenso de la médula espinal. Una presentación atípica**  
*Adriana Casallas-Vanegas, Jorge Cifuentes-Behar, Luisa Rubio-Ayana, Fabián Jiménez-Quiroz, Laura Duque-Guidales, Rafael Peñarete-Nader*

121. **Trombectomía mecánica eficaz en paciente con ictus e infección por SARS-Cov-2 con desenlace fatal**  
*Francisco Javier Ros-Forteza*

126. **Neuroimagen en síndrome de desmielinización osmótica**  
*Toapanta-Guayta Byron Iván, Fiallos-Vega Della Stefania, Negrete-Argenzio Alice Anunziatta*

# Revista de Ecuatoriana de Neurología

FEDERACIÓN DE REVISTAS NEUROLÓGICAS EN ESPAÑOL



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



Vol. 31 Nº 2 · 2022 · ISSN 1019-8113  
www.revecatneurol.com



# Revista de Ecuatoriana de Neurología

Vol. 31, Nº 2, 2022 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*

### 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, MSED*  
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

*Andrés M. De León, M.D.*  
Neurólogo  
Emory University  
Atlanta, USA

*Daniel Aguirre Fernández, MD*  
Neurólogo  
Universidad Nacional Autónoma de México  
(UNAM)  
Centro Neurológico del Centro Médico ABC  
Ciudad de México, México

*Patricio Correa Díaz, MD*  
Neurólogo  
Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín  
Universidad Católica del Ecuador  
Quito, Ecuador

*Carlos Santiago Claverie; MD*  
Neurólogo  
Staff en Instituto de Neurociencias Fundación  
Favaloro y Hospital Ramos Mejía  
Buenos Aires, Argentina

Editorial

10 **Infarto cerebral en mujeres**

*Carolina Vivar*

Cartas a la Editora

12 **Disfunción neurológica y exposición a agrotóxicos**

*Diego Sebastián Andrade- Mora, Stalin Santiago Celi- Simbaña, Katherine Patricia Celi- Simbaña*

14 **Plantas medicinales: Comprendiendo sus beneficios para la salud y advirtiendo sobre sus efectos psicoactivos y neurotóxicos**

*Valentina B. González-Garrido, Diego A. Jiménez-Baltierra, Renán Orellana, Manuel E. Cortés*

16 **Beneficios de la musicoterapia sobre el lenguaje**

*María de los Angeles Livengood-Ordóñez, Abel Alejandro Sanchinela-Sanchinel*

18 **Embarazo y esclerosis múltiple: ¿Existe una relación positiva entre ambas entidades?**

*Kevin Minchola-Castañeda, José Moncada-Carrera, Hans Schulz-Cáceres*

Artículos Originales

19 **Factores asociados al tiempo libre de discapacidad en pacientes con Esclerosis Múltiple de un instituto de neurología en Medellín, Colombia**

*Aníbal Arteaga-Noriega, Angela Maria Segura-Cardona, John Fredy Castro-Álvarez, José Zapata-Berruero, Juliana Vélez-Arroyave, Diego Fernando Rojas-Gualdrón*

27 **Correlación entre variables clínicas sugestivas de hipertensión intracraneal y alteraciones en la neuroimagen en trauma craneoencefálico**

*Melissa Coronel-Coronel, Richard Vaca-Maridueña, Diego Vásquez-Cedeño, Adrián Valverde-M.*

31 **Entrenamiento sensoriomotor en casa en personas mayores con Enfermedad Parkinson durante el periodo de confinamiento por COVID-19: Estudio piloto**

*Nicole B. Fritz, María Cristina Flores-Negrón*

Editorial

10 **Stroke in women**

*Carolina Vivar*

Letters to the Editor

12 **Neurological dysfunction and exposure to agrototoxic**

*Diego Sebastián Andrade- Mora, Stalin Santiago Celi- Simbaña, Katherine Patricia Celi- Simbaña*

14 **Medicinal plants: Understanding their health benefits and warning about their psychoactive and neurotoxic effects**

*Valentina B. González-Garrido, Diego A. Jiménez-Baltierra, Renán Orellana, Manuel E. Cortés*

16 **Benefits of music therapy on language**

*María de los Angeles Livengood-Ordóñez, Abel Alejandro Sanchinela-Sanchinel*

18 **Pregnancy and multiple sclerosis: Is there a positive relationship between the two?**

*Kevin Minchola-Castañeda, José Moncada-Carrera, Hans Schulz-Cáceres*

Original Articles

19 **Factors associated with disability-free time in patients with Multiple Sclerosis of a neurology institution in Medellín, Colombia**

*Aníbal Arteaga-Noriega, Angela Maria Segura-Cardona, John Fredy Castro-Álvarez, José Zapata-Berruero, Juliana Vélez-Arroyave, Diego Fernando Rojas-Gualdrón*

27 **Correlation between clinical variables suggestive of intracranial hypertension and alterations in neuroimaging in traumatic brain injury**

*Melissa Coronel-Coronel, Richard Vaca-Maridueña, Diego Vásquez-Cedeño, Adrián Valverde-M.*

31 **Sensorimotor training at home in elderly people with Parkinson's Disease during the period of confinement due to COVID-19: A pilot study.**

*Nicole B. Fritz, María Cristina Flores-Negrón*

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: revecutatneurolog@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.

**40 Caracterización histológica de las dendritas de la amígdala por alto consumo de fructosa en un modelo experimental de isquemia cerebral**

*Manuela Correa-Cuartas, Angie Usuga-Sucerquia, Samuel Veloza-Bueno, Signed Prieto- Bohórquez, Javier Rodríguez-Velasquez, Anibal Arteaga-Noriega, Johanna Andrea Gutierrez-Vargas*

**46 Relación entre factores de riesgo y la distribución topográfica en niños con parálisis cerebral**

*Vanessa Isabel Jurado-Castro, Yoly Luz Yepes-Charris, Roberto Carlos Rebolledo-Cobos, Ana Isabel Caro-Freile*

**52 Hipernatremia como factor pronóstico de mortalidad en trauma encefalocraneano severo**

*Gustavo Adolfo Vásquez-Tirado, Niler Manuel Segura-Plasencia, María del Carmen Cuadra Campos, Edinson Dante Meregildo-Rodríguez, Yessenia Katherin Arbayza-Ávalos, Claudia Vanessa Quispe-Castañeda, Lisset Jeanette Fernández-Rodríguez*

**59 Psychiatrists available in the Ecuadorian Public Health System and Psychiatry Residency Programs in Ecuador – A cross-sectional analysis**

*Joffre A. Wong-Ayoub, Iliana San Andrés-Suárez, David Santana, Joyce Meza-Venegas, Eric Urquizo-Rodríguez, Martha Arévalo-Mora, Carla Avellán, Daniel Moreno-Zambrano*

Artículos de Revisión

**65 Alteraciones en el sistema nervioso producido por la Obesidad**

*Jorge Vásquez-González, Karen Delgado-Moreira, Belén López-Molina, Esteban Gámez-Rivera, Ana María Díaz, Ronnal Vargas-Córdova, Esteban Ortiz-Prado*

**74 Construcción Teórica Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas**

*Emily Coello-Zambrano, Carlos Ramos-Galarza*

Reportes de Casos Clínicos

**84 Calcificaciones ganglio basales simétricas bilaterales (Enfermedad de Fahr) en pediatría: Reporte de caso**

*Andrea Cadena-Martínez, Carlos Arturo Gonzalez-Acosta, Christian Andrés Rojas-Cerón*

**91 Encefalitis autoinmune por anticuerpos anti Iglon5. Reporte de caso clínico**

*Eduardo Castro, Braulio Martínez, Daniela Castro*

**40 Histological features of dendrites in the amygdala due to high fructose consumption in an experimental model of cerebral ischemia**

*Manuela Correa-Cuartas, Angie Usuga-Sucerquia, Samuel Veloza-Bueno, Signed Prieto- Bohórquez, Javier Rodríguez-Velasquez, Anibal Arteaga-Noriega, Johanna Andrea Gutierrez-Vargas*

**46 Relationship between etiological factors and topographic distribution in children with cerebral palsy**

*Vanessa Isabel Jurado-Castro, Yoly Luz Yepes-Charris, Roberto Carlos Rebolledo-Cobos, Ana Isabel Caro-Freile*

**52 Hyponatremia as a prognostic factor of mortality in patients with severe traumatic brain injury**

*Gustavo Adolfo Vásquez-Tirado, Niler Manuel Segura-Plasencia, María del Carmen Cuadra Campos, Edinson Dante Meregildo-Rodríguez, Yessenia Katherin Arbayza-Ávalos, Claudia Vanessa Quispe-Castañeda, Lisset Jeanette Fernández-Rodríguez*

**59 Psiquiatras disponibles en el Sistema de Salud Público y Programas de Residencia en Psiquiatría del Ecuador – Un análisis transversal**

*Joffre A. Wong-Ayoub, Iliana San Andrés-Suárez, David Santana, Joyce Meza-Venegas, Eric Urquizo-Rodríguez, Martha Arévalo-Mora, Carla Avellán, Daniel Moreno-Zambrano*

Review Articles

**65 Alterations in the nervous system produced by Obesity**

*Jorge Vásquez-González, Karen Delgado-Moreira, Belén López-Molina, Esteban Gámez-Rivera, Ana María Díaz, Ronnal Vargas-Córdova, Esteban Ortiz-Prado*

**74 Theoretical Neuropsychological Construction of Executive Functions**

*Emily Coello-Zambrano, Carlos Ramos-Galarza*

Case Reports

**84 Bilateral symmetric basal ganglia calcifications (Fahr's disease) in pediatrics: Case report**

*Andrea Cadena-Martínez, Carlos Arturo Gonzalez-Acosta, Christian Andrés Rojas-Cerón*

**91 Autoimmune encephalitis due to anti Iglon5 antibodies, clinical case report**

*Eduardo Castro, Braulio Martínez, Daniela Castro*

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: revematneurolog@gmail.com.

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

**97 Enfermedad de Wilson: A propósito de un caso neuropsiquiátrico de diagnóstico tardío**

*Jéssica Huanco-Condori, Jorge David Tomateo-Torvisco, Lizardo Cruzado*

**103 Meningioangiomatosis y displasia cortical focal**

*Bárbara O. Estupiñán-Díaz, Martha C. Ríos-Castillo, Lilia M. Morales-Chacón, Zenaida M. Hernández-Díaz, Judith González-González, Margarita M. Báez-Martín, Lourdes Lorigados-Pedre, Ramiro Jorge García- García*

**110 CLIPPERS (Inflamación crónica linfocítica con realce perivascular pontino y respuesta a esteroides) con compromiso longitudinalmente extenso de la médula espinal. Una presentación atípica**

*Adriana Casallas-Vanegas, Jorge Cifuentes-Behar, Luisa Rubio-Ayana, Fabián Jiménez-Quiroz, Laura Duque-Guidales, Rafael Peñarete-Nader*

**115 Trombectomía mecánica eficaz en paciente con ictus e infección por SARS-Cov-2 con desenlace fatal**

*Francisco Javier Ros-Forteza*

**120 Neuroimagen en síndrome de desmielinización osmótica**

*Toapanta-Guayta Byron Iván, Fiallos-Vega Delia Stefania, Negrete-Argenzio Alice Anunziatta*

**Imágenes en Neurología**

**124 Atrofia multisistémica, estudio por imagen de un caso**

*Sebastián Yara-Muñoz, Johan Fernando Cantor-González, Leonado Arce-Gálvez*

**126 El chico con medio cerebro**

*André Costa-Silva, André Costa-Azevedo, Sofia Poço-Miranda, Cátia Silva, Sandrina Martins, Sofia Costa e Silva*

**128 A watery eye and an enlarged trigeminal nerve**

*Oscar H. Del Brutto*

**97 Wilson's Disease: About a late-diagnosed neuropsychiatric case**

*Jéssica Huanco-Condori, Jorge David Tomateo-Torvisco, Lizardo Cruzado*

**103 Meningioangiomatosis and focal cortical dysplasia**

*Bárbara O. Estupiñán-Díaz, Martha C. Ríos-Castillo, Lilia M. Morales-Chacón, Zenaida M. Hernández-Díaz, Judith González-González, Margarita M. Báez-Martín, Lourdes Lorigados-Pedre, Ramiro Jorge García- García*

**110 CLIPPERS (Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement and steroid response) with longitudinally extensive spinal cord involvement. An atypical presentation**

*Adriana Casallas-Vanegas, Jorge Cifuentes-Behar, Luisa Rubio-Ayana, Fabián Jiménez-Quiroz, Laura Duque-Guidales, Rafael Peñarete-Nader*

**115 Effective mechanical thrombectomy in a patient with stroke and SARS-Cov-2 infection with fatal outcome**

*Francisco Javier Ros-Forteza*

**120 Neuroimaging in osmotic demyelination syndrome**

*Toapanta-Guayta Byron Iván, Fiallos-Vega Delia Stefania, Negrete-Argenzio Alice Anunziatta*

**Images in Neurology**

**124 Multisystem atrophy, imaging study of a case**

*Sebastián Yara-Muñoz, Johan Fernando Cantor-González, Leonado Arce-Gálvez*

**126 Boy with nearly half-of-brain**

*André Costa-Silva, André Costa-Azevedo, Sofia Poço-Miranda, Cátia Silva, Sandrina Martins, Sofia Costa e Silva*

**128 Ojo acuoso y ensanchamiento del nervio trigémino**

*Oscar H. Del Brutto*

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: **revecuatneurol@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 **revecuatneurol@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.

## Infarto cerebral en mujeres

### *Stroke in women*

Carolina Vivar, MD

El infarto isquémico cerebral es la quinta causa de muerte y discapacidad en los Estados Unidos<sup>1</sup>. En Ecuador, las enfermedades cerebrovasculares fueron la séptima causa de muerte en 2020, de acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC)<sup>2</sup>. De estas muertes, el 5.1% se dieron en mujeres comparado con 3.9% en hombres<sup>2</sup>. Sorprendentemente, el doble de mujeres muere cada año a causa de un infarto cerebral comparado con el cáncer de mama. A pesar de ello, la concienciación sobre enfermedades cerebrovasculares es limitada.

Debido al alto riesgo de muerte y discapacidad asociada al infarto cerebral, a través de los años se han desarrollado diversas campañas de educación para el reconocimiento de los síntomas. Campañas como “BE FAST,” “Give me 5” y “CaMaLeon,” utilizan los síntomas más comunes en la presentación de un infarto cerebral como debilidad de la cara, debilidad de una extremidad y problemas para hablar. Sin embargo, es conocido que alrededor del 30% de las mujeres se presentan con síntomas inusuales como dolor, aturdimiento, alteraciones de la orientación, cefalea. La falta de conocimiento de estos síntomas particulares del género femenino promueve la inequidad de reconocimiento rápido y atención oportuna de una enfermedad que debe tratarse con urgencia. En 2011, una revisión sistemática y metaanálisis de Mariam Ali y colaboradores, demostró no sólo que las mujeres tienen más tendencia a desarrollar síntomas atípicos, sino que las mujeres se tardan tres veces más que los hombres en llegar al hospital<sup>3</sup>. Esto es debido a la percepción de los síntomas y a factores socioculturales que le impiden a la mujer buscar atención médica rápida.

Aunque la mayoría de los casos de infarto cerebral en mujeres es atribuida a los factores de riesgo tradicionales como hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia,

fibrilación auricular, etc, existen varios factores de riesgo que son específicos de las mujeres. De los factores de riesgo tradicionales, la incidencia de hipertensión, fibrilación auricular es más alta en mujeres que en hombres. La edad es uno de los riesgos más importantes y las mujeres tienden a vivir más que los hombres<sup>4,5</sup>. Entre los factores específicos están la exposición a hormonas endógenas y exógenas y el embarazo. El embarazo es un estado protrombótico por sí solo. La hemostasia materna se caracteriza por aumento del volumen sistólico, disminución de la resistencia vascular, aumento de trombina y disminución de proteínas C y S con el objetivo de prevenir una hemorragia durante el parto y puerperio. Esta adaptación del sistema homeostático predispone a tromboembolismos venoso y arterial<sup>4,5</sup>. El riesgo de un evento trombótico es menor en los primeros meses de gestación y es nueve veces mayor en el periodo cercano y posterior al parto, específicamente doce semanas después. Este riesgo es más alto en mujeres con antecedentes de eventos cerebrovasculares.

De las hormonas exógenas, los estrógenos tienen el mayor efecto trombogénico, su efecto es dependiente de la dosis<sup>6</sup>. De acuerdo con datos del 2005/2006, tomados del INEC, el 18,5% de mujeres en edad fértil en el Ecuador toman anticonceptivos orales<sup>7</sup>. La mayoría de los anticonceptivos orales tiene una combinación hormonal con dosis trombogénicas de estrógenos al igual que las terapias sustitutivas para la menopausia. De acuerdo con un estudio caso-control publicado en 2016, las mujeres con migraña con aura que tomaron anticonceptivos orales tuvieron seis veces más riesgo de infarto cerebral, demostrando un efecto conjunto de los riesgos y sugiriendo que los anticonceptivos orales deben ser evitados en mujeres con migraña<sup>8</sup>.

Es posible que la suma de estos riesgos independientes sea responsable de la alta incidencia de infarto cerebral en mujeres. Nuestro objetivo como neurólogos, además de tratar la fase aguda de las enfermedades cerebrovasculares, es prevenir futuros infartos, sus complicaciones y la devastadora discapacidad residual. Conocer y entender los factores de riesgo específicos para ciertos grupos nos ayuda a brindar una atención más personalizada y a optimizar las estrategias de prevención. Es cierto que es imposible controlar ciertos factores de riesgo como la edad y el género, pero es importante estar conscientes de los riesgos que sí pueden ser modificados. Aun cuando no sea posible modificarlos, podríamos evitar aumentar el riesgo total de eventos cerebrovasculares si estamos al tanto de ellos.

### Referencias

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Stroke. CDC. 2022.
2. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Estadísticas Vitales Registro Estadístico de Defunciones Generales 2020. Gob.Ec . 2021. [https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion\\_y\\_Demografia/Defunciones\\_Generales\\_2020/2021-06-10\\_Principales\\_resultados\\_EDG\\_2020\\_final.pdf](https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2020/2021-06-10_Principales_resultados_EDG_2020_final.pdf)
3. Ali M, van Os HJA, van der Weerd N, Schoones JW, Heymans MW, Kruyt ND, Visser MC, Wermer MJH. Sex Differences in Presentation of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2022 Feb;53(2):345-354. <https://doi.org/10.1161%2FSTROKEAHA.120.034040>
4. Kaplovitch E, Anand SS. Stroke in Women: Recognizing Opportunities for Prevention and Treatment. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):515-517. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.020354>
5. Demel SL, Kittner S, Ley SH, McDermott M, Rexrode KM. Stroke Risk Factors Unique to Women. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):518-523. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018415>
6. Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2010 Jul;126(1):5-11. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.01.045>
7. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). LAS MUJERES ECUATORIANAS QUE CONOCEN Y USAN LOS MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS. Gob.Ec. [https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Bibliotecas/Estudios/Estudios\\_Socio-demograficos/Metodos\\_anticonceptivos.pdf](https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Bibliotecas/Estudios/Estudios_Socio-demograficos/Metodos_anticonceptivos.pdf)
8. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, Curtis KM, Whiteman MK, Marchbanks PA, Jamieson DJ. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 May;216(5):489.e1-489.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.12.019>

## Disfunción neurológica y exposición a agrotóxicos

### *Neurological dysfunction and exposure to agrotoxics*

Diego Sebastián Andrade- Mora, MD,<sup>1</sup> Stalin Santiago Celi- Simbaña, MD,<sup>1</sup>  
Katherine Patricia Celi- Simbaña, Psic.<sup>2</sup>

Estimada Editora

El uso indiscriminado de agrotóxicos relacionado a prácticas de agricultura a gran escala ha generado problemas ambientales y repercusiones en la salud a nivel mundial.<sup>1</sup>

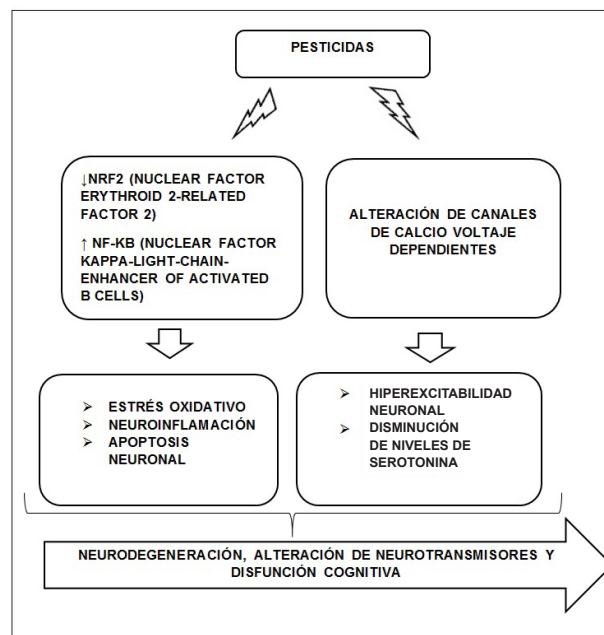
La OMS clasifica a estas sustancias en cuatro categorías según su toxicidad: I a- Sumamente peligroso, I b- Muy peligroso, II-Moderadamente peligroso, III- Poco peligroso, IV-Productos que no ofrecen peligro.<sup>2</sup>

La exposición aguda a pesticidas tiene efectos neurotóxicos conocidos, sin embargo, en cuanto a las consecuencias por exposición crónica los datos son limitados. Algunos trabajos previos sobre exposición prolongada a pesticidas han encontrado una alta prevalencia de síntomas neurológicos, cambios neuroconductuales, disfunción cognitiva y psicomotora.<sup>3</sup>

Se han reportado alteraciones neurológicas asociadas a la exposición a agroquímicos en niños de regiones contaminadas por plaguicidas como: reducción de rendimiento académico, problemas de atención y disminución de la velocidad de procesamiento de información.<sup>4</sup>

Los mecanismos fisiopatológicos de neurotoxicidad dependen de la sustancia involucrada; sin embargo, en líneas generales el aumento del estrés oxidativo, la neuroinflamación y la apoptosis neuronal resultan en neurodegeneración, alteración del estado de los neurotransmisores y disfunción cognitiva,<sup>5</sup> como se indica en la Figura 1.

En Ecuador cifras gubernamentales del 2013 indicaron que el 47% de la superficie agrícola utiliza plaguicidas químicos, y una de cada diez hectáreas de cultivos permanentes usa plaguicidas extremadamente tóxicos.<sup>6</sup> Sin embargo, los datos de correlación entre exposición crónica a pesticidas y disfunción neurológica en Ecuador son escasos o no están disponibles.



Fuente: Elaboración propia

**Figura 1.** Mecanismo fisiopatológico general de neurotoxicidad por Pesticidas.

Por lo anteriormente expuesto, promover la investigación en esta dirección repercutirá significativamente en el desarrollo de estrategias y políticas de control de pesticidas que impactarán en la prevención de enfermedades neurológicas asociadas.

#### Referencias

1. Rani L, Thapa K, Kanojia N, Sharma N, Singh S, Grewal A, et al. An extensive review on the conse-

<sup>1</sup>Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias médicas, Quito, Ecuador.

<sup>2</sup>Universidad Indoamérica, Facultad de Ciencias de la salud, Quito, Ecuador.

Correspondencia:

Diego Sebastián Andrade- Mora, MD

Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias médicas, Quito, Ecuador.

Dirección: Umlandstrasse 16, Hannover, Alemania.

E-mail: diegoandrade19901@hotmail.com

- quences of chemical pesticides on human health and environment. *J Clean Prod.* [Internet] 2021. [citado 15 abril 2022]; 283:124657. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.124657>
2. World Health Organization. Recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification, 2019 edition. Geneva; 2020. [Internet] 2021. [citado 15 abril 2022] Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/item/9789240005662>
  3. Freya K, and Jane A. Association of Pesticide Exposure with Neurologic Dysfunction and Disease. *J Environmental Health Perspectives.* [Internet] 2004. [citado 15 abril 2022]. <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/ehp.7135>
  4. Panis C, Kawassaki A, Crestani A, Pascotto C, Bortoloti D, Vicentini G et al. Evidence on Human Exposure to Pesticides and the Occurrence of Health Hazards in the Brazilian Population: A Systematic Review. *Front. Public Health.* [Internet] 2022. [citado 15 abril 2022] 9:787438. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.787438>
  5. Iqbal A., Ahmed M., Ahmad S. et al. Environmental neurotoxic pollutants: review. *Environ Sci Pollut.* [Internet] 2020. [citado 15 abril 2022]. Res 27, 41175–41198 <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10539-z>
  6. Arias P. Análisis descriptivo del módulo ambiental – uso de plaguicidas en la agricultura. Dirección de estadísticas agropecuarias y ambientales, INEC, [Internet] 2013. [citado 15 abril 2022]. Pág2-12. [https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-nec/Encuestas\\_Ambientales/plaguicidas/Plaguicidas-2013/Documento\\_Tecnico-Uso\\_de\\_Plaguicidas\\_en\\_la\\_Agricultura\\_2013.pdf](https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-nec/Encuestas_Ambientales/plaguicidas/Plaguicidas-2013/Documento_Tecnico-Uso_de_Plaguicidas_en_la_Agricultura_2013.pdf)

**Palabras clave:** *Agrotóxicos, Plaguicidas, Neurotoxicidad, Neurodegeneración, Disfunción Neurológica.*

**Keywords:** *Agrotoxics, Pesticides, Neurotoxicity, Neurodegeneration, Neurological Dysfunction.*

## Plantas medicinales: Comprendiendo sus beneficios para la salud y advirtiendo sobre sus efectos psicoactivos y neurotóxicos

### *Medicinal plants: Understanding their health benefits and warning about their psychoactive and neurotoxic effects*

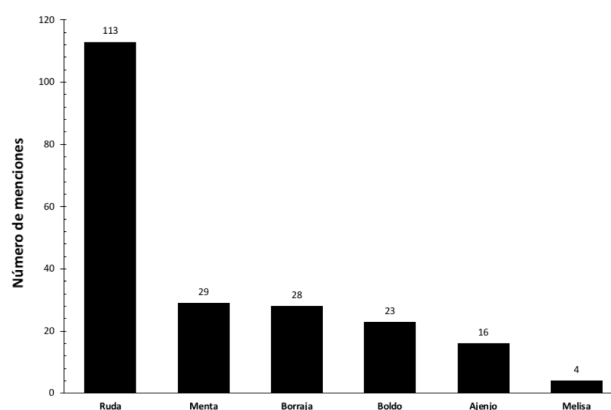
Valentina B. González-Garrido,<sup>1</sup> Diego A. Jiménez-Baltierra,<sup>1</sup> Renán Orellana,<sup>2</sup> Manuel E. Cortés<sup>3</sup>

Señora editora:

El uso de flora medicinal o alucinógena se ha desarrollado desde los albores de la humanidad. Grandes culturas antiguas como Sumerios, Egipcios y la Antigua China utilizaron frecuentemente plantas medicinales para diversos propósitos. En América del Sur durante decenas de milenios innumerables especies de plantas nativas —y también hoy en día aquellas introducidas— se han utilizado por sus propiedades curativas y psicoactivas.<sup>1,2</sup> Esta Carta a la Editora destaca los beneficios para la salud y advierte sobre los efectos psicoactivos y neurotóxicos de algunas plantas medicinales usadas en Chile.

Una investigación encuestó a una muestra de población chilena (N = 361) respecto a plantas medicinales cuya ingesta mediante infusiones está contraindicada durante el embarazo. Los principales resultados incluyen a la ruda (*Ruta* spp.), menta (*Mentha* spp.), borraja (*Borago officinalis*), boldo (*Peumus boldus*), ajenjo (*Artemisia absinthium*) y melisa (*Melissa officinalis*) (Figura 1). Los encuestados reconocen que su consumo debe evitarse durante la gestidez; pero frecuentemente son consumidas debido a su efecto medicinal, basado esto en conocimientos etnobotánicos populares bastante arraigados.<sup>2</sup>

Es interesante saber que los extractos de ruda (*Ruta graveolens*) inducen muerte de células de glioblastoma —pero no de neuronas— en ratones, constituyendo una prometedora oportunidad para las terapias antitumorales;<sup>3</sup> no obstante, son conocidos los efectos neurotóxicos de las rutáceas, tales como trastornos del sueño, somnolencia, fatiga, mareos, desmayos, calambres y depresión.<sup>4</sup>



**Figura 1.** Plantas medicinales contraindicadas durante la gestación que poseen efectos a nivel del sistema nervioso y que fueron mencionadas por la muestra de la población chilena encuestada (N=361). Para el caso de ruda, esta denominación genérica incluye varias especies (por ejemplo, *R. chalepensis* y *R. graveolens*); de igual forma para menta (por ejemplo, *M. aquatica*, *M. piperita* y *M. pulegium*, entre otras especies). El total acumulado de menciones para estas plantas medicinales fue de n=213.

El uso de diversas especies de menta no está exento de riesgos pues se ha reportado que preparados mentolados utilizados excesivamente pueden provocar náuseas, problemas cardíacos, ataxia y otros trastornos nerviosos.<sup>5</sup> La borraja es interesante para algunos neurocientíficos enfocados en el Alzheimer dado que sus extractos han mostrado efectos protectores en la memoria de roedores al interactuar con el péptido  $\beta$  amiloide.<sup>6</sup> El boldo es también prometedor en el tratamiento del Alzheimer, lo cual se

<sup>1</sup>Universidad Bernardo O'Higgins (UBO), Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Química y Farmacia. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Universidad Bernardo O'Higgins (UBO), Facultad de Ciencias de la Salud. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Universidad Bernardo O'Higgins (UBO), Facultad de Educación, Departamento de Ciencias Pedagógicas. Santiago, Chile.

Correspondencia:  
Dr. Manuel E. Cortés  
Decano y Profesor Titular  
Facultad de Educación UBO  
Avda. Viel # 1497, Santiago, Chile  
E-mail: cortemanuel@docente.ubo.cl

debería a propiedades antioxidantes previamente reportadas para la boldina, alcaloide presente en sus hojas.<sup>1</sup> Por su parte, el ajeno y la melisa son plantas cuyo consumo tradicionalmente se desaconseja durante el embarazo, pero también poseen gran potencial de uso en terapias orientadas al Alzheimer y a otras enfermedades neurodegenerativas asociadas al envejecimiento.<sup>7</sup>

Lo expuesto muestra algunas de las plantas medicinales utilizadas frecuentemente por la población chilena, quien tradicionalmente le adscribe a esta flora un alto valor curativo.<sup>1,2</sup> La evidencia mencionada invita a profundizar sobre el conocimiento fitoquímico en el área a fin de que se generen nuevas alternativas terapéuticas,<sup>3,6</sup> especialmente para patologías nerviosas y, a la vez, invita a advertir a la población sobre los riesgos para la salud<sup>4,5</sup> respecto al uso indiscriminado de estas plantas.

### Referencias

1. Niemeyer HM. Biologically active compounds from Chilean medicinal plants. In: *Phytochemistry of Medicinal Plants*. Boston, MA: Springer US; 1995. p. 137–59. [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1778-2\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1778-2_7)
2. Cortés ME, Calderón F. Plantas medicinales chilenas: Desde el saber etnobotánico a los efectos terapéuticos y las reacciones adversas. *Rev Méd Chile*. 2019; 147(5): 673-674. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019000500673>
3. Gentile MT, Ciniglia C, Reccia MG, Volpicelli F, Gatti M, Thellung S, et al. *Ruta graveolens* L. induces death of glioblastoma cells and neural progenitors, but not of neurons, via ERK 1/2 and AKT activation. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0118864. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118864>
4. Aronson JK. Rutaceae. In: *Meyler's Side Effects of Drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*. Amsterdam: Elsevier; 2016. p. 265–79. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53717-1.01425-6>
5. Fatih B, Madani K, Chibane M, Duez P. Chemical composition and biological activities of *Mentha* species. In: El-Shemy H, editor. *Aromatic and Medicinal Plants - Back to Nature*. El Cairo: InTech; 2017. p. 47–79. <http://dx.doi.org/10.5772/67291>
6. Ghahremanitamadon F, Shahidi S, Zargooshnia S, Nikkhah A, Ranjbar A, Asl SS. Protective effects of *Borago officinalis* extract on amyloid  $\beta$  peptide (25–35)-induced memory impairment in male rats: A behavioral study. *Biomed Res Int*. 2014; 798535: 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/798535>
7. Wake G, Court J, Pickering A, Lewis R, Wilkins R, Perry E. CNS acetylcholine receptor activity in European medicinal plants traditionally used to improve failing memory. *J Ethnopharmacol*. 2000; 69(2): 105–114. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(99\)00113-0](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(99)00113-0)

**Palabras clave:** Botánica medicinal, fitoterapia, neurotoxicidad.

**Keywords:** Medicinal botany, phytotherapy, neurotoxicity.

**Agradecimientos:** A los proyectos UBO/VVCMEI-T3 y UBO/VRIP 1803 (IDU 12009), Vicerrectoría de Vinculación con el Medio e Investigación, UBO.

## Beneficios de la musicoterapia sobre el lenguaje

### *Benefits of music therapy on language*

María de los Angeles Livengood-Ordóñez,<sup>1</sup> Abel Alejandro Sanabria-Sanchinel<sup>2</sup>

Estimada editora:

En el estudio de López-Hernández y colaboradores,<sup>1</sup> publicado recientemente en esta revista, se encontró una mejoría en el proceso del lenguaje y memoria en niños con dislalia luego de ser sometidos a varias sesiones de terapia musical, al compararse con la situación previa a la intervención.

La musicoterapia se ha empleado como apoyo a la terapia de los niños durante el desarrollo del habla normal o anormal,<sup>2-5</sup> produce en todos los casos múltiples beneficios (Tabla 1).

**Tabla 1.** Beneficios del entrenamiento musical sobre el lenguaje

Beneficios de la musicoterapia
Mejoría en el control motor del habla, mayor comprensión semántica y sintáctica <sup>4</sup>
Mejoría en la memoria <sup>2-5</sup>
Mejoría en la socialización y la empatía <sup>2,3,5</sup>
Mejoría en detección de timbre y melodía, ritmo y tono de la voz humana e instrumentos musicales <sup>4</sup>
Apoyo en el aprendizaje de otro(s) idioma(s) <sup>4</sup>
Ventajas perceptivas en la audición y en la codificación del habla frente al ruido de fondo <sup>4</sup>
Mejoría en la comunicación de emoción y significado <sup>2,3</sup>

Fuente: Elaboración propia

La música actúa sobre regiones de la corteza cerebral críticas para un análisis consciente, influenciando cambios de integración multisensorial y motora, apoyando el aprendizaje del habla, la comprensión musical y la memoria.<sup>2-4</sup> Además, evoca sensaciones de placer

al actuar sobre los lóbulos frontales, y estructuras límbicas y paralímbicas modulando la atención, la cognición, y la modulación comunicativa.<sup>2,3</sup> El entrenamiento musical se asocia con una mejor percepción acústica, lo que repercute directamente en procesos como la comprensión del lenguaje.<sup>2,4</sup> También se ha utilizado la musicoterapia como método de aproximación para facilitar el lenguaje expresivo en niños no verbales con autismo.<sup>5</sup> La música y el habla comparten redes neuronales, por ello se ha encontrado que el tratamiento de alteraciones en el habla y el lenguaje se benefician con programas de musicoterapia. Otro tipo de utilidad se ha descrito en los niños en etapa preescolar durante el aprendizaje del lenguaje, utilizando programas musicales. Las personas con entrenamiento en canto presentan mejoras en la comprensión del tono o entonación, y se les facilita el aprendizaje de lenguas que tienen cambios melódicos como el mandarín. La conciencia fonológica apoyada mediante estas técnicas será trascendental para habilidades de adquisición posterior como la lectura y escritura.<sup>4</sup>

#### Referencias

1. López-Hernández E, Acosta-Rodas P, Cruz-Cárdenas J, Ramos-Galarza C. Music therapy intervention for memory, attention, and language in children with dyslalia. *Rev Ecuatoriana de Neurología* 2021 (30): 48-56 <https://doi.org/10.46997/revematneurol30200048>
2. Soria-Urios G, Duque P, García-Moreno JM. Música y cerebro (II): evidencias cerebrales del entrenamiento musical [Music and brain (II): evidence of musical training in the brain]. *Rev Neurol*. 2011 Dec 16;53(12):739-46 <https://doi.org/10.33588/m.5312.2011475>

<sup>1</sup>Clínica de Pediatría y Neonatología. Ciudad de Guatemala, Guatemala.

<sup>2</sup>Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional "Humana", Servicio de Neurología. Ciudad de Guatemala, Guatemala.

Correspondencia:

María de los Angeles Livengood-Ordóñez

Avenida la Castellana 8-83 zona 9, Ciudad de Guatemala, Guatemala, CP 01009.

E-mail: mariellive@gmail.com



3. Altenmüller E, Schlaug G. Apollo's gift: new aspects of neurologic music therapy. *Prog Brain Res.* 2015; 217:237-52. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2014.11.029>
4. Jäncke L. The Relationship between Music and Language. *Front Psychol.* 2012 Apr 27;3:123. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00123>
5. Stegemann T, Geretsegger M, Phan-Quoc E, Riedl H, Smetana M. Music Therapy and Other Music-Based Interventions in Pediatric Health Care: An Overview. *Medicines (Basel).* 2019 Feb 14;6(1):25. <https://doi.org/doi:10.3390/medicines6010025>

**Palabras clave:** Musicoterapia, desarrollo del lenguaje, aprendizaje.

**Keywords:** Music therapy, language development, learning.

Embarazo y esclerosis múltiple:  
¿Existe una relación positiva entre ambas entidades?

*Pregnancy and multiple sclerosis:  
Is there a positive relationship between the two?*

Kevin Minchola-Castañeda,<sup>1</sup> José Moncada-Carrera,<sup>1</sup> Hans Schulz-Cáceres<sup>2</sup>

Estimada Editora:

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica desmielinizante, inflamatoria, autoinmune que ataca al sistema nervioso central, produciendo lesiones focales a nivel de la sustancia blanca extensibles a la sustancia gris.<sup>1,2</sup>

Generalmente la EM es diagnosticada en adultos de 20 a 40 años, y es el trastorno autoinmune más común en mujeres de edad reproductiva.<sup>3</sup> La combinación entre la pre-dilección femenina y el inicio en la edad fértil abre la posibilidad de que de mujeres con EM queden embarazadas.

Hubo un cambio importante en la forma de pensar acerca del embarazo en la EM con el histórico estudio PRISMS (del inglés “Pregnancy in Multiple Sclerosis”)<sup>4</sup> Este estudio demostró que la tasa de recaída anual (TRA) de la EM disminuye durante el tercer trimestre de gestación en comparación con el año anterior al embarazo, además de un aumento en la TRA en el primer trimestre posparto y una TRA general similar en el año de embarazo (9 meses de embarazo y 3 meses del posparto) en comparación con el año anterior al parto.<sup>4</sup>

Otros ensayos corroboraron los resultados del estudio PRISMS. Una investigación que colaboró con 1533 pacientes gestantes con EM reveló lo siguiente: Durante el embarazo, el 91,2% estuvieron libres de recaídas, 7,18% experimentaron una recaída y el 1,64% dos o más recaídas, y en el año posterior al parto, 72,6% de las pacientes permanecieron libres de recaídas, 19,6% experimentaron una recaída y 7,76% experimentaron dos o más recaídas.<sup>5</sup>

Esto se fundamentaría de la siguiente manera: En el embarazo los estrógenos regulan las respuestas inmunes, lo que proporciona una respuesta antiinflamatoria Th2 que tiende a inhibir la respuesta proinflamatoria Th1. Así se generaría un estado de tolerancia inmunológica para el

feto. Así, esto se evidenciaría en la reducción de la TRA durante la gestación.<sup>6</sup>

**Referencias**

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27-40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
2. Williams KL, Brauer SG. Walking impairment in patients with multiple sclerosis: The impact of complex motor and non-motor symptoms across the disability spectrum. *Aust J Gen Pract*. 2022;51(4):215-219. <https://doi.org/10.31128/AJGP-08-21-6116>
3. Holmøy T, Torkildsen Ø. Family planning, pregnancy and breastfeeding in multiple sclerosis. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2016; 136(20):1726-1729. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.16.0563>
4. C. Confavreux, M. Hutchinson, M.M. Hours, P. Cortinvis-Tourniaire, T. Moreau. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in multiple sclerosis group*. *N Engl J Med*. 1998;339:285-291. <https://doi.org/10.1056/NEJM199807303390501>
5. Hradilek P, Meluzinova E, Zapletalova O, Hanulíková P, Horáková D, Woznicova I, et al. Is pregnancy in MS patients safe and what is its impact on MS course? Real World evidence of 1533 pregnancies in Czech Republic. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;59:103391. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103391>
6. Reyes M, Vicuña J, Navas A. Esclerosis múltiple y embarazo. *Repert Med Cir*. 2016; 25(1):33-39. <https://doi.org/10.1016/j.reper.2016.02.007>

**Palabras clave:** Esclerosis múltiple, embarazo, fertilidad  
**Keywords:** Multiple sclerosis, pregnancy, fertility

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Medicina. Trujillo, Perú  
<sup>2</sup>Médico neurólogo. Hospital Regional Docente de Trujillo, Perú

Correspondencia:  
Kevin Anderson Minchola-Castañeda  
Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú.  
Teléfono: +51 959923035  
E-mail: kminchola@unitru.edu.pe

# Factores asociados al tiempo libre de discapacidad en pacientes con Esclerosis Múltiple de un instituto de neurología en Medellín, Colombia

## *Factors associated with disability-free time in patients with Multiple Sclerosis of a neurology institution in Medellin, Colombia*

Anibal Arteaga-Noriega,<sup>1</sup> Angela Maria Segura-Cardona,<sup>1</sup> John Fredy Castro-Álvarez,<sup>2</sup> José Zapata-Berruoco,<sup>3</sup> Juliana Vélez-Arroyave,<sup>4</sup> Diego Fernando Rojas-Gualdrón<sup>4</sup>

### Resumen

**Introducción:** La Esclerosis Múltiple es la principal causa neurológica de discapacidad en adultos jóvenes. El objetivo de este estudio fue describir el tiempo libre de discapacidad desde el diagnóstico, y analizar factores asociados. **Método:** Estudio retrospectivo de seguimiento a una cohorte basada en registros de pacientes que consultaron al Instituto Neurológico de Colombia entre 2013 y 2021. La progresión a discapacidad se definió como el tiempo hasta obtener un valor mayor de 3,5 en la escala EDSS. Se empleó modelo paramétrico de supervivencia para datos censurados en intervalo con distribución de Weibull para estimar la función de supervivencia y los Hazard Ratios. **Resultados:** Se analizaron 216 pacientes. La mediana de tiempo libre de discapacidad fue 12 años (IC95% 7.56- 17.66). Complicaciones cerebelosas (aHR = 8.18; IC95% 4.09-16.35), de visión (aHR = 2.25; IC95% 1.25-4.05) y edad al diagnóstico mayor a 40 (aHR = 1.28; IC95% 0.68-2.4) se asociaron a menor tiempo de progresión, otros síntomas iniciales (aHR = 0.35; IC95% 0.18-0.68), lesiones de tallo (aHR = 0.6; IC95% 0.33-1.1), EMRR (aHR = 0.17; IC95% 0.08-0.33) y mujeres se asociaron a mayor tiempo de progresión. **Conclusión:** Factores clínicos e imagenológicos, permiten identificar pacientes de alto riesgo de rápida progresión a discapacidad.

**Palabras clave:** Esclerosis Múltiple; Supervivencia sin Progresión; Análisis de Supervivencia; Discapacidad

### Abstract

**Introduction:** Multiple Sclerosis is the leading neurological cause of disability in young adults. The objective of this study was to describe the time free from disability since diagnosis and to analyze associated factors. **Method:** Retrospective follow-up study of a cohort based on records of patients who consulted the Neurological Institute of Colombia between 2013 and 2021. Progression to disability was defined as the time to obtain a value greater than 3.5 on the EDSS scale. Parametric survival model for interval censored data with Weibull distribution was used to estimate survival function and Hazard Ratios. **Results:** 216 patients were analyzed. The median disability-free time was 12 years (95% CI 7.56-17.66). Cerebellar complications (aHR = 8.18; 95% CI 4.09-16.35), vision (aHR = 2.25; 95% CI 1.25-4.05) and age at diagnosis over 40 (aHR = 1.28; 95% CI 0.68-2.4) were associated with shorter time to progression, other initial symptoms (aHR = 0.35; 95% CI 0.18-0.68), stem lesions (aHR = 0.6; 95% CI 0.33-1.1), MSRR (aHR = 0.17; 95% CI 0.08-0.33) and women were associated with a longer time to progression. **Conclusion:** Clinical and imaging factors allow identifying patients at high risk of rapid progression to disability.

**Keywords:** Multiple Sclerosis; Disability -Free Survival; Survival Analysis; Disability

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 2, 2022

### Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica inflamatoria autoinmune del sistema nervioso central<sup>1</sup> Su prevalencia mundial estimada es de 36 casos

por cada 100.000 habitantes, sin embargo, se encuentran variaciones significativas en las diferentes regiones del mundo<sup>2</sup> La incidencia de la enfermedad se estima en 107.000 personas diagnosticadas al año<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Epidemiología y Bioestadística- Grupo de Investigación en Salud Familiar y Comunitaria. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias de la salud, Corporación Universitaria Remington. Calle 51 #51-27, Medellín, Colombia

<sup>3</sup>Instituto Neurológico de Colombia, Calle 55 #46-36, Medellín Colombia

<sup>4</sup>Grupo de Investigación en Epidemiología y Bioestadística. Universidad CES. Medellín, Colombia

<sup>5</sup>Facultad de Medicina, Universidad CES. Calle 10a #22-04, Medellín, Colombia

Correspondencia:

Anibal Arteaga-Noriega

Escuela de graduados, Universidad CES

Calle 10a #22-04, Edificio Bienestar – Piso 6, Medellín, Colombia.

Teléfono: (57) (4) 4440555 Ext 1745

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

En Colombia, la prevalencia de la EM es de 7 casos por cada 100.000 habitantes.<sup>3</sup> La relación entre mujeres y hombres con la enfermedad es aproximadamente 2:1 a nivel mundial.<sup>3</sup> La edad promedio del diagnóstico es a los 32 años, una etapa de la vida que se asocia con un proyecto de vida definido y una familia que se altera por el diagnóstico de la enfermedad.<sup>2</sup>

La EM se asocia a una gran carga física, emocional y económica. Es la principal causa neurológica de discapacidad en los adultos jóvenes.<sup>2</sup> Existen consecuencias para la sociedad como deserción escolar, el abandono del trabajo y la pensión temprana por discapacidad.<sup>4</sup> Estas se deben tanto a los síntomas motores, visuales, cognitivos y sensitivos propios de la enfermedad, como a otras entidades que se correlacionan con ésta, como la fatiga, el dolor crónico, la ansiedad y la depresión.<sup>5</sup> La disminución en la productividad asociada a la pérdida de ingresos, la necesidad de un cuidador debido a la pérdida de la autonomía del paciente, la pensión temprana, la asistencia médica especializada, las ayudas diagnósticas avanzadas, la rehabilitación y la medicación, son algunos de los factores que derivan en un gran costo económico de la enfermedad,<sup>3,6-8</sup> posicionándola como una de las entidades más costosas para algunos sistemas de salud.<sup>6</sup>

Una estrategia esencial para reducir esta carga de la enfermedad es mantener a las personas que viven con EM en condiciones óptimas de funcionalidad. El tiempo libre de discapacidad se define como la etapa de la enfermedad donde aún no hay discapacidad, esta última definida por la escala extendida de discapacidad de Kurtzke (EDSS) mayor a 3,5; a partir de este hito, los pacientes pierden la capacidad para caminar más de 500 metros y un sistema funcional evidencia alteración grado 4.<sup>9</sup> El tiempo de progresión a discapacidad es heterogéneo y depende tanto de características del paciente, como hábitos saludables, antecedentes y comorbilidades de la presentación de la EM,<sup>10-12</sup> como de características del tratamiento.<sup>13,14</sup> Entender estos factores asociados permite identificar de forma temprana a los pacientes en alto riesgo de progresión acelerada a discapacidad y focalizar en ellos intervenciones multidisciplinarias para reducir la carga por discapacidad.

No obstante, no existen suficientes estudios sobre el tiempo libre de discapacidad en personas latinoamericanas que viven con EM que reconozca las particularidades de la enfermedad en la región. El objetivo de este estudio fue describir el tiempo libre de discapacidad desde el diagnóstico de EM y analizar factores asociados a la velocidad de progresión en pacientes.

## Métodos

El reporte de este estudio sigue las recomendaciones de la guía STROBE.<sup>15</sup> La investigación fue avalada por el comité de ética del Instituto Neurológico de Colombia-INDEC (acta del 28 de octubre 2019) bajo la clasifi-

ción de riesgo mínimo según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

*Diseño del estudio y contexto.* Se realizó un estudio retrospectivo de seguimiento a una cohorte basada en registros médicos de los pacientes que consultaron al INDEC entre los años 2013 al 2021. El inicio del seguimiento se definió como la fecha del diagnóstico de la enfermedad y los pacientes fueron seguidos la última consulta externa por neurología. El INDEC, ubicado en la ciudad de Medellín, es un centro de referencia a nivel de nacional de control de la EM.

*Participantes.* Se incluyeron pacientes que cumplieron los criterios: 1) diagnóstico confirmado de EM según los criterios de McDonald, 2) asistencia a los controles por neurología por consulta externa al menos una vez durante el tiempo de estudio, y 3) con evaluación de la EDSS en al menos una de las consultas. Se excluyeron los pacientes que no contaban con registro de resonancias magnéticas (RM). Los pacientes fueron identificados electrónicamente mediante en la base de datos de la institución (código diagnóstico G35X) y posteriormente se realizó verificación manual del cumplimiento de los criterios de elegibilidad.

*Variables.* Como variable de resultado se tomó el tiempo libre de discapacidad, definida como el tiempo en años entre el diagnóstico de EM y el cumplimiento de criterios para discapacidad clínicamente relevante, reflejada en una valoración en la EDSS mayor de 3,5.<sup>9</sup> Como variables potencialmente asociadas al tiempo libre de discapacidad se consideraron características demográficas como: edad, sexo y estado de convivencia, y las características clínicas: fenotipo de la enfermedad, tiempo desde los síntomas de inicio hasta el diagnóstico, edad del diagnóstico, síntomas iniciales por sistema funcional de la EDSS, complicaciones por sistema funcional, tratamiento modificador de la enfermedad, comorbilidades y su tratamiento y áreas con lesiones desmielinizantes en la resonancia magnética.

*Fuentes de información y sesgo.* La información se tomó de las historias clínicas. Se transfirieron los registros a una base de datos de EM. Se realizó verificación de la información digitada y control de calidad al 100% de los registros. Las valoraciones del EDSS registradas en las historias clínicas fueron validadas por un investigador médico neurólogo.

*Tamaño de la muestra.* Se tomaron de forma consecutiva todos los pacientes elegibles dentro del periodo de estudio para un total de 216. De acuerdo con estudios de simulación para modelos de supervivencia paramétricos estimados mediante regresión de Weibull, este tamaño de muestra implica un poder estadístico mayor al 80% para Hazard Ratios (HR) >1,75 (<0,57).<sup>16</sup>

*Análisis estadístico.* Las características clínicas y demográficas de los pacientes se analizaron mediante

estadísticos descriptivos. Para el análisis de factores asociados con el tiempo hasta una EDSS mayor a 3.5, se realizó un modelo paramétrico de supervivencia para datos censurados en intervalo. Mediante comparación de bondad de ajuste con los estadísticos de Akaike (AIC) se seleccionó la distribución de Weibull como la de mejor ajuste para los datos obtenidos en la muestra. Se presentan estimaciones del HR no ajustadas y ajustadas (aHR), junto con el intervalo de confianza de 95% y valor p, obtenidas mediante modelos de regresión simple y múltiple, respectivamente. Las medianas de tiempo libre de discapacidad se obtuvieron mediante estimación marginal a partir de los modelos de regresión simple. Se presenta la función de tiempo libre de discapacidad.

Para escoger variables candidatas al modelo de regresión múltiple se consideró el criterio de Hosmer Lemeshow ( $p \leq 0.25$ ). Como criterio para mantener las variables en el modelo final se consideró el criterio de información de AIC e importancia clínica, la significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ . El supuesto de riesgos proporcionales se verificó mediante regresión de Cox para datos censurados en intervalo. Los análisis se ejecutaron en Stata versión 17.

## Resultados

Se obtuvo un registro de 1.103 pacientes potencialmente elegibles. Dentro de los que no cumplieron los criterios de inclusión se encontraron: 238 pacientes por vivir fuera del área metropolitana del Valle de Aburra, 437 no tenían confirmación de diagnóstico, 186 tuvieron consultas en otros servicios diferentes a consulta externa (urgencias, ayudas diagnósticas), 216 pacientes no tenían registro de la escala EDSS. En total fueron analizados 216 pacientes que se incluyeron en el estudio. Entre estos, 69 presentaban discapacidad en la primera valoración por neurología por lo que fueron censurados a la izquierda, 130 no habían presentado discapacidad en la última valoración, por lo cual fueron censurados a la derecha y 9 progresaron a discapacidad entre visitas a neurología por lo cual fueron censurados en intervalo.

**Características clínicas y demográficas.** La mayoría de los participantes eran mujeres (76,9%), la mediana de la edad al diagnóstico fue de 35 años (IQR 26,8-44 años). El fenotipo con mayor cantidad de pacientes fue el remitente recurrente (EMRR), seguidos por primario progresivo (EMPP). El 16,7% ha presentado enfermedades metabólicas, el 9,3% de los pacientes ha padecido enfermedades cardiovasculares y en igual proporción enfermedades neurológicas. En cuanto al tratamiento de dichas comorbilidades, el 25,1% ha tenido tratamiento para diversas patologías y el 18,5% con analgésicos (Tabla 1).

Con respecto a aparición de los síntomas iniciales hasta el diagnóstico, la mediana fue de 12 meses (IQR 6 - 42), en el inicio de la enfermedad se presentaron manifes-

**Tabla 1.** Características sociodemográficas y clínicas (n = 216)

	n	%
Edad al diagnóstico de EM, Me (IQR)	34.5	(26- 43)
<b>Sexo</b>		
Mujer	166	76.9 %
Hombre	50	23,1 %
<b>Estado de convivencia</b>		
Con pareja	89	41,2
Sin pareja	127	58,8
<b>Fenotipo</b>		
EMRR	163	75,5
EMPP	31	14,4
EMSP	22	10
<b>Comorbilidades</b>		
Enfermedades metabólicas	36	16,7
Otras enfermedades	25	11,6
Enfermedades cardiovasculares	20	9,3
Enfermedades neurológicas	20	9,3
Enfermedades mentales	18	8,5
Cáncer	5	2,3
Enfermedades infecciosas	4	1,9
Enfermedades autoinmunes	3	1,4
<b>Tratamientos para las comorbilidades</b>		
Otros fármacos	55	25,5
Fármacos analgésicos	40	18,5
Fármacos cardiovasculares	40	18,3
Fármacos metabólicos	33	15,3
Fármacos suplementos de vitaminas	31	14,4
Fármacos relajantes musculares	16	7,4
Fármacos hipoglucemiantes	9	4,2
Medicamentos para la marcha	9	4,2
Toxina botulínica	7	3,2

EM: esclerosis múltiple; EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva; Me: mediana; IQR: rango intercuartílico, RM: resonancia magnética.

taciones clínicas según sistemas funcionales de la EDSS donde el 21,1% fueron cerebelosas, 33,3% sensitivos y el 31,9% presentaron otros síntomas. En las complicaciones, por los sistemas funcionales de la EDSS, el 47,2% tiene alteraciones en la visión, el 44,4% complicaciones cerebelosas y 17,3%, no han tenido complicaciones.

Respecto a las RM se encontró que el 78% ha presentado lesiones en médula, el 71,8% lesiones periventriculares y el 70,3% yuxtacorticales. El uso de los fármacos modificadores de la enfermedad se ha distribuido de la siguiente manera: al 17,6% de los pacientes le han formulado alguna vez interferón beta 1B, 14,8% natalizumab y sin tratamiento modificador de la enfermedad (Tabla 2).

**Tiempo libre de discapacidad.** La mediana global del tiempo de supervivencia fue de 12 años (IC95% de 7.56-17.66 años). En cuanto al tiempo libre de discapacidad se encontró que las personas con otros síntomas (de acuerdo

**Tabla 2.** Características clínicas, frecuencia de la prescripción y uso de tratamientos modificadores de la enfermedad a pacientes con esclerosis múltiple (n = 216).

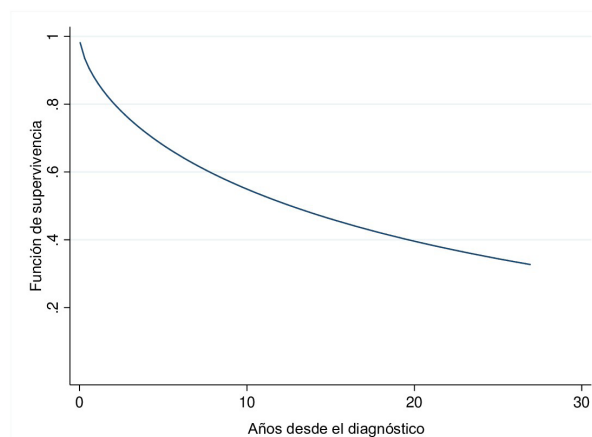
Variables	n	%
Tiempo de síntomas iniciales hasta el diagnóstico, Me (IQR)	12	(6-42)
<b>Síntomas al inicio de la enfermedad</b>		
Sensibilidad	71	33,3
Otros	68	31,9
Visión	62	29,1
Cerebelosos	45	21,1
Piramidales	41	19,2
Tronco- encéfalo	3	1,4
Funciones mentales	1	0,5
Vejiga- Intestino	13	6,1
Asintomática	1	0,5
<b>Complicaciones</b>		
Visión	102	47,2
Cerebelosas	96	44,4
Sin complicaciones	37	17,3
Sensibilidad	39	17,1
Piramidales	28	13,1
Vejiga-intestino	27	12,5
Otras	27	12,5
Funciones mentales	6	2,8
Tronco encéfalo	0	0
<b>Ubicación de los hallazgos en la RM</b>		
RM Medula	163	78
RM Periventricular	150	71,8
RM Yuxtacortical	147	70,3
RM Cerebelo	82	39,2
RM Tallo	80	38,3
Lesiones activas	65	31,1
RM Nervios ópticos	17	8,1
<b>Fármacos modificadores de la enfermedad</b>		
Interferón Beta 1 B	38	17,6
Natalizumab	32	14,8
Sin tratamiento modificador	32	14,8
Teriflunomida	1	10,6
Fingolimod	22	10,2
Avonex	11	9,7
Peginterferon	23	7,34
Betaferon	21	5,98
Rebif	11	5,1
Copaxone	8	3,7
Acetato de glatiramer	6	2,8
Rituximab	4	1,9
Dimetilfumarato	3	1,4
Ocrelizumab	2	0,9

Me: mediana; IQR: rango intercuartílico, RM: resonancia magnética.

**Tabla 3.** Medianas de tiempo libre de discapacidad en Esclerosis Múltiple.

	Mediana	(IC95%)	
Otros síntomas iniciales			
Sí	31,41	1,71	61,10
No	8,82	5,22	12,41
Complicaciones cerebelosas			
Sí	2,63	0,94	4,33
No	159,38	101,31	420,07
Complicaciones Visión			
Sí	8,59	4,48	12,70
No	16,53	7,87	25,18
RM Tallo			
Sí	12,89	4,52	21,25
No	13,43	6,76	20,09
RR			
Sí	38,73	4,09	73,36
No	1,19	0,04	2,33
Sexo			
Hombre	6,15	2,29	10,01
Mujer	15,61	8,21	23,01
Edad al diagnóstico			
>40 años	5,55	2,30	8,81
<40 años	22,67	6,53	38,80

¶Tiempos presentados en años; RM: resonancia magnética;



**Figura 1.** Curva de supervivencia libre de discapacidad de los pacientes que ingresaron al estudio, muestra la función de supervivencias versus los años desde el diagnóstico de la EM.

a la clasificación de la EDSS) iniciales de la enfermedad tuvieron una mediana libre de discapacidad de 31.4 años (IC95% 1,71 - 61,09), mientras que los que no presentan este tipo de síntomas tienen la mediana libre de discapacidad de 8.81 años (IC95% 5,12 - 12,41). En pacientes con complicaciones cerebelosas la mediana fue de 2.63 años (IC95% 0,94 - 4,32), con complicaciones de visión fue de 8.59 años (IC95% 4,48 - 12,70), con lesiones de tallo, detectadas en RM, fue de 12.88 años (IC95% 4,51 - 21,25) y entre pacientes sin lesiones fue de 13.42 años (IC95% 6,76 - 20,09). La figura 1 presenta la supervivencia libre de discapacidad de todos los pacientes.

Entre los pacientes con EMRR, la mediana de tiempo libre de discapacidad fue de 38.72 años (IC95% 4,09 - 73,36). Este tiempo fue más corto entre los hombres con mediana de 6.14 años (IC95% 2,29 - 10,00) que entre las mujeres con mediana de 15.6 años (IC95% 8,20 - 23,01). Las personas con edad de diagnóstico mayores a 40 años tienen tiempos más cortos comparados con los menores de 40 años (Tabla 3).

*Factores asociados al tiempo libre de discapacidad.*

En el modelo ajustado, las complicaciones cerebelosas (aHR = 8.18; IC95% 4.09-16.35), las complicaciones de visión (aHR = 2.25; IC95% 1.25-4.05) y edad al diagnóstico mayor a 40 años (aHR = 1.28; IC95% 0.68-2.4) se asociaron a menor tiempo de progresión a dis-

capacidad, mientras que otros síntomas iniciales (aHR = 0.35; IC95% 0.18-0.68), lesiones de tallo (aHR = 0.6; IC95% 0.33-1.1), el fenotipo RR (aHR = 0.17; IC95% 0.08-0.33) y sexo femenino se asociaron a mayor tiempo de progresión (Tabla 4).

**Discusión**

Este estudio tuvo como objetivo describir el tiempo libre de discapacidad en pacientes con EM y analizar los factores asociados a la progresión de la discapacidad. El tiempo libre de discapacidad ha sido abordado en diferentes estudios, Tomassini y otros, analizaron la evolución de la discapacidad de la EM para alcanzar una EDSS de 3,5, identificaron una mediana de tiempo libre de discapacidad de 12 años y la edad mayor de 45 años de los pacientes pronosticó una discapacidad en aumento.<sup>17</sup> En nuestro estudio se presentaron datos representados en mediana de tiempo libre de discapacidad de 12 años, con mediana de edad de ingreso al estudio de 40.5 años. En otros estudios indican que alcanzar una EDSS de 3 puede tardar hasta 15 años, pero solo alrededor del 20% de los pacientes progresan.<sup>18</sup>

Las variables de caracterización sociodemográficas han tenido gran relación con el origen y pronóstico de la EM, se ha descrito que es más frecuente en mujeres que en hombres,<sup>19</sup> pero estos últimos con peor pronóstico,<sup>2,20</sup>

**Tabla 4.** Modelo de factores asociados a la progresión a discapacidad en Esclerosis Múltiple

	No ajustado			valor p	Ajustado			valor p
	HR	IC (95%)			aHR	IC (95%)		
<b>Otros síntomas iniciales</b>								
Si	0,46	0,26	0,79	0,010	0,35	0,18	0,68	<0,001
NO	1,00				1,00			
<b>Complicaciones cerebelosas</b>								
Si	10,2	5,45	19,1	0,010	8,18	4,09	16,3	<0,001
NO	1,00		3		1,00		5	
<b>Complicaciones visión</b>								
Si	1,74	1,11	2,74	0,020	2,25	1,25	4,05	0,010
NO	1,00				1,00			
<b>RM Tallo</b>								
Si	1,07	0,66	1,73	0,780	0,60	0,33	1,10	0,100
NO	1,00				1,00			
<b>RR</b>								
Si	0,13	0,08	0,21	0,010	0,17	0,08	0,33	<0,001
NO	1,00				1,00			
<b>Sexo</b>								
Hombre	1,96	1,19	3,22	0,010	0,98	0,47	2,05	0,960
Mujer	1,00				1,00			
<b>Edad al diagnóstico</b>								
>40 años	2,16	1,36	3,42	0,010	1,28	0,68	2,40	0,440
<40 años	1,00				1,00			

lo cual se relaciona con los resultados de este estudio, teniendo en cuenta que los hombres progresan más rápido a discapacidad comparado con las mujeres. La edad ha sido importante en el desarrollo de la EM, según la literatura la edad media de inicio de síntomas de la enfermedad está entre los 25 a 30 años,<sup>19</sup> un tiempo que es muy importante para el desarrollo académico, familiar y personal de las personas. Además, se ha destacado que entre mayor edad peor es el pronóstico en cuanto a progresión de la discapacidad, aunque es más frecuente encontrar que el diagnóstico se haga antes de los 40 años,<sup>19,21,22</sup> en el presente estudio las personas con edades de diagnóstico por encima de los 40 años tuvieron tiempos libres de discapacidad más cortos.

El fenotipo de EM del paciente también es un factor que puede influir en la discapacidad ya que el inicio de la patología con EMPP, puede llevar a tener una progresión de la discapacidad en menor tiempo.<sup>20,23</sup> Gran parte de los pacientes con fenotipo EMRR después de los 20 años van a necesitar algún instrumento de ayuda para deambular,<sup>19</sup> este periodo puede ser inferior a 10 años en EMPP.<sup>24</sup> Además, otros datos han informado que los hombres padecen más del fenotipo EMPP, lo cual puede aumentar las posibilidades de peor pronóstico.<sup>25</sup> En este estudio se encontró que el 54% de los pacientes con este fenotipo son de sexo masculino. Los datos de la literatura guardan relación con el presente estudio en donde los tiempos de progresión son mayores en el fenotipo EMRR, por ende, menores en los fenotipos progresivos.<sup>26</sup>

En la literatura se menciona que la presentación de síntomas iniciales relacionados con la valoración realizada con la EDSS son variables dentro de la enfermedad, los síntomas piramidales, visuales y cerebelosos hacen presencia, además de otros signos y síntomas que se pueden presentar en los pacientes que hacen necesario realizar un diagnóstico diferencial.<sup>27</sup> Otros estudios hacen aproximaciones más específicas, encontrando que las alteraciones de marcha y visuales al inicio de la enfermedad repercuten después de un tiempo (superior a 4 años) en el pronóstico de esta.<sup>28</sup> En el presente estudio los otros síntomas de inicio (según la EDSS) que fueron obtenidos de acuerdo a la aplicación de la EDSS, explicaron de una mejor forma el tiempo de progresión. Estos pacientes tienen tiempos libres de discapacidad más amplios, aunque otros trabajos han argumentado que los pacientes con sintomatología sensitiva o visual tienen mejor pronóstico a lo largo de la enfermedad.<sup>18</sup>

En estudios se han encontrado diferentes complicaciones a lo largo del desarrollo de la enfermedad y la posible discapacidad que se genera. Las alteraciones cerebelosas se pueden presentar en más del 90% de los pacientes, estas incluyen las alteraciones motoras, recordando que la EDSS cuando tiene un valor supe-

rior a 6, calcula con buena precisión las alteraciones en la marcha;<sup>29</sup> esto guardó relación con los hallazgos de este estudio puesto que las complicaciones cerebelosas tuvieron asociación estadística e hicieron parte del modelo multivariado. Otras de las complicaciones que se encuentran en la literatura con altos porcentajes son las de las alteraciones sensitivas, tronco-cerebrales, esfinterianas y visuales;<sup>30</sup> algunos datos tienen en cuenta que las complicaciones de la vejiga tienen relación con el deterioro de la médula espinal.<sup>31</sup> En este estudio se encontró que los pacientes con complicaciones de visión tuvieron menores tiempos de progresión que quienes no tienen este tipo de complicaciones.

Las imágenes por RM ayudan a mantener al paciente controlado desde el momento del diagnóstico hasta cada una de las fases de la enfermedad, estas permiten reconocer las complicaciones de los pacientes e identificar tanto las necesidades del paciente como la existencia de posibles complicaciones.<sup>14</sup> Es de recordar que las lesiones en RM pueden aparecer incluso en periodos de estabilidad clínica, además se ha descrito una menor actividad radiológica de la enfermedad en aquellos pacientes que reciben fármacos modificadores de la enfermedad.<sup>32</sup> La RM magnética es utilizada en gran parte de la población de pacientes con la enfermedad, la literatura muestra que es útil y necesaria para el seguimiento de los pacientes, pero cuando se correlaciona con la EDSS la efectividad disminuye en etapas progresivas tardías.<sup>33</sup> En el caso de las lesiones de tallo, algunos de los pacientes del presente estudio que las tuvieron, tienen tiempos más prolongados en obtener puntajes más altos en la escala EDSS, a pesar de que se ha descrito que la identificación de estas lesiones guarda relación con las complicaciones cerebelosas y éstas a su vez en un pronóstico más desfavorable de la enfermedad.<sup>34</sup>

Las principales limitaciones de este estudio son el muestreo no probabilístico, por tanto, no es un estudio representativo del área metropolitana del Valle de Aburrá y el hecho de que por tratarse de un estudio retrospectivo se puede incurrir en sesgos de memoria respecto a las variables reconstruidas. No obstante, esto se hizo en el marco de la entrevista clínica con el neurólogo.

### **Conclusión**

Las complicaciones cerebelosas, complicaciones de visión, edad mayor a 40 años, se asociaron como factores con menor tiempo de progresión, mientras que otros síntomas iniciales, RM de tallo, fenotipo EMRR y sexo son factores asociados a tiempos de progresión más prolongados. Estos factores clínicos e imagenológicos, conocidos desde el diagnóstico, permiten identificar pacientes de alto riesgo de rápida progresión a discapacidad, para un acompañamiento oportuno e integral.



## Referencias

1. Yamout B, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2018;38(02):212-25. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649502>
2. Federación Internacional de Esclerosis Múltiple. Atlas de EM tercera edición. 2020.
3. Jiménez-Pérez CE, Zarco-Montero LA, Castañeda-Cardona C, Otálora M, Martínez A, Rosselli D. Estado actual de la esclerosis múltiple en Colombia. 2015; 31(4): 385-390.
4. Gracia F, Larreategui M, Rodríguez G, et al. Costs of multiple sclerosis in Panama from societal, patient perspectives and health-related quality of life. *PLoS One.* 2018;13(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204681>
5. Ojeda E, Díaz-Cortes D, Rosales D, Duarte-Rey C, Anaya J-M, Rojas-Villarraga A. Prevalence and clinical features of multiple sclerosis in Latin America. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(4):381-7. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.11.028>
6. Romero M, Arango C, Alvis N, Suarez JC, Duque A. Costos de la Esclerosis Múltiple en Colombia. *Value Health.* 2011;14:48-50. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.023>
7. Romano M, Machnicki G, Rojas JI, Frider N, Correale J, Romano M, et al. There is much to be learnt about the costs of multiple sclerosis in Latin America. *Arq Neuropsiquiatria.* 2013;71(8):549-55. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130082>
8. Toro J, Cárdenas S, Fernando Martínez C, Urrutia J, Díaz C. Multiple sclerosis in Colombia and other Latin American Countries. *Mult Scler Relat Disord.* 2013;2(2):80-9. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2012.09.001>
9. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)* 1983; 33: 1444-1452. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
10. Smestad C, Sandvik L, Celius E. Excess mortality and cause of death in a cohort of Norwegian multiple sclerosis patients. *Mult Scler J.* 2009;15(11):1263-70. <https://doi.org/10.1177/1352458509107010>
11. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(6):752-9. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000622>
12. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* enero de 2019;26(1):27-40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
13. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):269-85. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30443-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30443-5)
14. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and Demographic Predictors of Long-term Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Arch Neurol.* 2006;63(12):1686. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.12.1686>
15. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014;12(12):1495-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijvsu.2014.07.013>
16. Kim H-Y, Williamson JM, Lin H-M. Power and sample size calculations for interval-censored survival analysis: Interval-Censored Power Calculation. *Stat Med.* 2016;35(8):1390-400. <https://doi.org/10.1002/sim.6832>
17. Tomassini V, Fanelli F, Prosperini L, Cerqua R, Cavalla P, Pozzilli C. Predicting the profile of increasing disability in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2019;25(9):1306-15. <https://doi.org/10.1177/1352458518790397>
18. Kraft GH, Freal JE, Coryell JK, Hanan CL, Chitnis N. Multiple sclerosis: early prognostic guidelines. *Arch Phys Med Rehabil.* 1981;62(2):54-8.
19. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F, Lorsep Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol.* 2008;15(9):916-21. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02241>
20. Oliveira SR, Simão ANC, Alfieri DF, Flauzino T, Kallaur AP, Mezzaroba L, et al. Vitamin D deficiency is associated with disability and disease progression in multiple sclerosis patients independently of oxidative and nitrosative stress. *J Neurol Sci.* 2017; 381:213-9. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.07.046>
21. Martínez-Altarrriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple. Diagnóstico y tratamiento. *Semergen-Med Fam.* 2015;41(6):324-8. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2014.07.011>
22. Delgado-Cabrera R, Galán-Palma PA, Fernández-Mogollón JL, Delgado-Cabrera R, Galán-Palma PA, Fernández-Mogollón JL. Características clínico-epidemiológicas de pacientes con esclerosis múltiple en dos hospitales de alta complejidad. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo.* 2021;14(1):35-9. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.141.868>
23. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GPA, Libonati MA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2003;348(1):15-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020696>
24. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical

- course of multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;83(3):278-86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
25. Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. 2015;138(Pt 7):1863-74. <https://doi.org/10.1093/brain/awv105>
  26. Lević ZM, Dujmović I, Pekmezović T, Jarebinski M, Marinković J, Stojavljević N, et al. Prognostic factors for survival in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 1999;5(3):171-8. <https://doi.org/10.1177/135245859900500306>
  27. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(3):193-205. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000206>
  28. Heesen C, Böhm J, Reich C, Kasper J, Goebel M, Gold S. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler J*. 2008;14(7):988-91. <https://doi.org/10.1177/1352458508088916>
  29. Saccà F, Costabile T, Carotenuto A, Lanzillo R, Moccia M, Pane C, et al. The EDSS integration with the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis and orientation tests. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2017;23(9):1289-96. <https://doi.org/10.1177/1352458516677592>
  30. Ares C, L J, Bowakim Dib W, Rey A, M J. Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam*. 2001;11(9):30-43.
  31. Gamé X, Fowler CJ, Panicker JN. Neuropathic bladder dysfunction. *Trends Urol Gynaecol Sex Health*. 2010;15(1):23-8. <https://doi.org/10.1002/tre.133>
  32. García Bonnitto J. Tratamientos modificadores de la esclerosis múltiple. En: *Esclerosis múltiple: Guía Neurológica / ACN - Asociación Colombiana de Neurología*. 2008.
  33. Rovaris M, Agosta F, Sormani MP, Inglese M, Martinelli V, Comi G, et al. Conventional and magnetization transfer MRI predictors of clinical multiple sclerosis evolution: a medium-term follow-up study. *Brain J Neurol*. 2003;126(Pt 10):2323-32. <https://doi.org/10.1093/brain/awg232>
  34. Toro J. Enfermedades desmielinizantes y desmielinizantes. *Acta Neurol Colomb*. En *Neurología básica*. Bogotá: McGraw-Hill Interamericana 2000;p.189-202.

**Agradecimientos:** Al instituto Neurológico de Colombia por el acceso a los datos.

**Financiación:** La Corporación Universitaria Remington y la Universidad CES, financiaron la investigación.

**Conflictos de intereses:** Ninguno.

# Correlación entre variables clínicas sugestivas de hipertensión intracraneal y alteraciones en la neuroimagen en trauma craneoencefálico

## *Correlation between clinical variables suggestive of intracranial hypertension and alterations in neuroimaging in traumatic brain injury*

Melissa Coronel-Coronel,<sup>1</sup> Richard Vaca-Maridueña,<sup>1</sup> Diego Vásquez-Cedeño,<sup>1</sup> Adrian Valverde-M<sup>2</sup>

### Resumen

**Objetivo:** Identificar las variables clínicas relacionadas a alteración en la neuroimagen en pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE).

**Métodos:** Estudio observacional de cohorte retrospectivo donde se incluyeron a los pacientes admitidos por TCE al área de UCI del HLV.

**Resultados:** Incluimos un total de 297 sujetos. La lesión en neuroimagen más común fue la lesión múltiple (35.4%). Encontramos que existe correlación significativa entre la presencia de lesión en neuroimagen y la presencia de pupilas fijas al ingreso ( $p = <0.001$ ), el puntaje  $\leq 8$  en la escala de Glasgow ( $p = <0.001$ ) y la necesidad de intubación orotraqueal ( $p = <0.001$ ). De igual forma, las mismas 3 variables resultaron significativas al relacionarlas con el puntaje  $\geq III$  en la escala de Marshall. En el modelo de regresión logística, la fijación de pupilas fue la única que demostró aumentar riesgo de puntaje  $\geq III$  en la escala de Marshall (OR: 3.50, IC95% 1.53-7.99).

**Conclusión:** Las variables clínicas: fijación de pupilas, necesidad de intubación endotraqueal y Glasgow  $\leq 8$  están relacionadas con el desarrollo y severidad de lesión en la neuroimagen en pacientes con TCE

**Palabras clave:** Traumatismo craneoencefálico, hipertensión intracraneal, injuria cerebral aguda, injuria cerebral traumática, neuroimagen, escala de Marshall, tomografía

### Abstract

**Objective:** To identify the clinical variables related to changes in neuroimaging in patients with traumatic brain injury.

**Methods:** Retrospective observational cohort study where patients admitted for TBI to the ICU area of the HLV were included.

**Results:** We included a total of 297 subjects. The most common neuroimaging lesion was multiple lesions (35.4%). We found that there is a significant correlation between the presence of lesion in neuroimaging and the presence of fixed pupils at admission ( $p = <0.001$ ), score  $\leq 8$  on the Glasgow scale ( $p = <0.001$ ) and need for orotracheal intubation ( $p = <0.001$ ). Similarly, the same 3 variables were significant when related to the score  $\geq III$  on the Marshall scale. In the logistic regression model, pupil fixation was the only one that was shown to increase the risk of a score  $\geq III$  on the Marshall scale (OR: 3.50, 95% CI 1.53-7.99).

**Conclusion:** The clinical variables: pupil fixation, need for endotracheal intubation and Glasgow  $\leq 8$  are related to the development and severity of lesion on neuroimaging in patients with TBI.

**Keywords:** Cranioencephalic traumatism, intracranial hypertension, acute brain injury, traumatic brain injury, neuroimaging, Marshall scale, tomography

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 2, 2022

### Introducción

La injuria cerebral aguda (ICA), desencadenada por un traumatismo craneoencefálico (TCE) aislado o en el contexto de un politraumatismo, constituye una de las causas principales de muerte en jóvenes adultos.<sup>1</sup> Más del 40% de los pacientes que padecen injuria traumática cerebral presentan discapacidad neurológica a largo plazo.<sup>2</sup>

La injuria secundaria a TCE es una de las causas más importantes del daño neuronal y resulta del compromiso de la oxigenación cerebral como consecuencia de la hipotensión, hipoxia y la hipertensión intracraneal (HIC).<sup>3</sup> Se cree que el aumento de la presión intracraneal - independiente del tiempo - compromete la perfusión cerebral y causa isquemia cerebral, por lo que se ha reportado como

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

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil, Ecuador

<sup>3</sup>Departamento de Salud Pública, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador

Correspondencia:

Richard Vaca Maridueña:

Victor Hugo Escala 803, 090150, Guayaquil, Ecuador.

+593 983670740

E-mail: rgvm0105@gmail.com

causa de injuria cerebral secundaria en el TCE agudo y se ha vinculado con aumento de morbi-mortalidad.<sup>3,4</sup>

La neuroimagen convencional (tomografía computarizada y resonancia magnética) ha sido acogida como una herramienta de diagnóstico indirecto de HIC, pero realizarlas demora entre 1 y 2 horas después del ingreso hospitalario o hasta estabilizar hemodinámicamente al paciente. La escala de Marshall ha sido utilizada para clasificar los tipos de ICA en el contexto de TCE,<sup>5</sup> los cuales pueden ser signos indirectos de HIC.

Es urgente investigar métodos rápidos, estandarizados y sensibles para la sospecha clínica de HIC al momento del ingreso, y así poder administrar tratamiento temprano y efectivo que pueda detener o aminorar este tipo de injuria.

El objetivo de este estudio fue identificar las variables clínicas relacionadas a alteración en la neuroimagen en pacientes con traumatismo craneoencefálico. Nuestra hipótesis se basó en los resultados obtenidos por Pace et al,<sup>5</sup> por lo que se planteó que la edad, necesidad de intubación, signos de traumatismo craneoencefálico severo y la ausencia de reflejo pupilar fotomotor se relacionan con alteraciones en la neuroimagen en el traumatismo craneoencefálico.

### Métodos

Estudio observacional de cohorte retrospectivo realizado en el Hospital Luis Vernaza (HLV) de Guayaquil, Ecuador, entre septiembre 2016 y septiembre 2018. Se incluyeron a los pacientes mayores de 18 años admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con diagnóstico de traumatismo craneoencefálico aislado o en el contexto de un politraumatismo. Se excluyeron aquellos pacientes con neuroimagen previa alterada y/o falta de datos dentro de las historias clínicas. Para la búsqueda dentro de la base de datos del HLV, se utilizaron los siguientes términos (asociado al código CIE 10 correspondiente): traumatismo superficial de la cabeza, herida abierta de la cabeza, fractura de cráneo y huesos de la cara, otros traumatismos múltiples, traumatismo intracraneal, traumatismo intracraneal no especificado, otros traumatismos, traumatismos no especificados de la cabeza, traumatismos múltiples no especificados y dolor no especificado.

Las variables incluidas fueron sexo, edad, presión arterial media (PAM), fijación de pupilas definida como ausencia de reflejo pupilar fotomotor, signos de TCE severo, puntaje en la escala de Glasgow, necesidad de ventilación mecánica, presencia de lesión en neuroimagen, tipo de lesión en neuroimagen, categoría de la escala de Marshall y mortalidad a los 7 días post TCE.

Las variables cuantitativas de distribución normal se reportaron con la media  $\pm$  desviación estándar, las variables cuantitativas de distribución no paramétrica con mediana  $\pm$  rango intercuartil y las cualitativas con frecuencias y porcentajes. Se utilizó el método de Spearman para valorar la correlación. Para las variables significativas se creó un

modelo de regresión logística, y se reportó el OR obtenido. Se utilizó el programa estadístico Microsoft Excel y para todas las pruebas se consideró una asociación estadísticamente significativa un valor  $p < 0.05$ . Se utilizó un intervalo de confianza del 95%.

### Resultados

Incluimos un total de 297 pacientes con TCE aislado o en el contexto de un politraumatismo admitidos a la UCI del HLV durante el periodo de septiembre 2016 a septiembre 2018. El 81.5% de la población estuvo constituida por hombres, el 59% de los pacientes ingresó al hospital con pupilas fijas, el 26.6% presentó signos de TCE severo y el mismo porcentaje necesitó intubación orotraqueal. En el 71.7% se evidenció algún tipo de lesión en neuroimagen y el 10.8% murió antes de los 7 días posteriores a su ingreso (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características demográficas de la población de estudio.

Variable	Valor
Sexo (M, %)	81.5%
Edad (años)	29 (15-95)
PAMa (mmHg)	86.42 $\pm$ 15.06
Fijación pupilar (sí, %)	59%
Signos de TCEb severo (sí, %)	26.6%
Escala de Glasgow (puntos)	14 (3-15)
Intubación orotraqueal (sí, %)	26.6%
Lesión en neuroimagen (sí, %)	71.7%
Escala de Marshall (categoría)	2 (0-6)
Mortalidad a los 7 días (sí, %)	10.8%

\*Las variables dicotómicas están expresadas como porcentaje, las variables continuas de distribución normal como media  $\pm$  desviación estándar y las de distribución no paramétrica como mediana (rango intercuartil). aPresión arterial media, bTraumatismo craneoencefálico.

Fuente: Población de estudio HLV 2016-2018. Autores: Melissa Coronel, Richard Vaca.

Entre las lesiones en neuroimagen encontradas, la más común fue la lesión múltiple (35.4%), constituida por la combinación de fractura, edema cerebral difuso, hematoma epidural o subdural, desviación de línea media y colapso de ventrículos. En cuanto a la escala de Marshall, la categoría I fue la más común (41.8%), seguida de la categoría II (26.9%), categoría III (7.4%), categoría IV y V (0%) y 16.5% para la VI.

Encontramos que existe correlación significativa entre la presencia de lesión en neuroimagen y la presencia de pupilas fijas al ingreso ( $p = <0.001$ ), el puntaje  $\leq 8$  en la escala de Glasgow ( $p = <0.001$ ) y la necesidad de intubación orotraqueal ( $p = <0.001$ ). De igual forma, las mismas 3 variables resultaron significativas al relacionarlas con la categoría  $\geq III$  en la escala de Marshall. Además, encontramos que la PAM  $< 60$  mmHg presentó significancia estadística ( $p = <0.001$ ) al relacionarla con la categoría de Marshall  $\geq III$  (Tabla 2).

Finalmente, se realizó un modelo de regresión logística univariado, para obtener el valor de probabilidades (Odds Ratio), entre las variables que previamente tuvieron correlación significativa con lesión en neuroimagen y puntaje  $\geq$  III en la escala de Marshall (Tabla 2), donde únicamente se encontró que la fijación de pupilas aumenta la probabilidad de un puntaje  $\geq$  III en la escala de Marshall luego de un TCE (OR= 3.50; 95% CI 1.53-7.99) (Tabla 3).

**Tabla 2.** Correlaciones.

VARIABLES	Correlación con Lesión en neuroimagen (Valor P)	Correlación con Marshall $\geq$ III (Valor P)
Edad $\geq$ 55	0.730	0.716
PAM <sup>a</sup> < 60	0.440	<b>0.007</b>
<b>Fijación de pupilas</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>
Signos de TCEb severo	0.785	0.051
<b>Glasgow <math>\leq</math> 8</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>
<b>Necesidad de intubación orotraqueal</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>
<b>Mortalidad a los 7 días</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>

<sup>a</sup>Presión arterial media, <sup>b</sup>Traumatismo craneoencefálico. Fuente: Población de estudio HLV 2016-2018. Autores: Melissa Coronel, Richard Vaca.

**Tabla 3.** Regresión logística.

VARIABLES	Lesión en neuroimagen (Odds Ratio)	Puntaje Marshall $\geq$ III (Odds Ratio)
PAM <sup>a</sup> < 60	1 (0.76-5.13)	1.63 (0.35-7.52)
Fijación de pupilas	4.24 (0.87-20.49)	<b>3.50 (1.53-7.99)</b>
Glasgow $\leq$ 8	5.29 (0.80-34.77)	0.95 (0.29-3.13)
Necesidad de intubación orotraqueal	1.55 (0.42-5.69)	2.54 (0.86-7.51)

<sup>a</sup>Presión arterial media. Los valores están expresados en Odds Ratio (Intervalo de confianza del 95%). Valores en negritas: valor p : <0.05. Fuente: Población de estudio HLV 2016-2018. Autores: Melissa Coronel, Richard Vaca

## Discusión

Dentro del análisis de las variables clínicas predictoras de HIC, inicialmente propuestas por Pace et al.<sup>6</sup> encontramos una correlación positiva entre presencia de lesión en neuroimagen y la presencia de pupilas fijas al ingreso (p= <0.001), el puntaje  $\leq$  8 en la escala de Glasgow (p= <0.001) y la necesidad de intubación orotraqueal (p= <0.001). De igual forma, las mismas 3 variables resultaron significativas al correlacionarse con el puntaje  $\geq$  III en la escala de Marshall. Además, encontramos que la fijación de pupilas aumenta la probabilidad de un puntaje  $\geq$  III en la escala de Marshall.

Estos resultados se pueden interpretar indirectamente como aumento de riesgo para HIC, ya que en estudios realizados por Miller et al.<sup>7</sup> y Shin et al.<sup>8</sup> se ha establecido una relación lineal significativa entre la puntuación obtenida en la escala de Marshall ( $\geq$  III) y la probabilidad de

desarrollar HIC. Además, un estudio realizado por Badri et al.<sup>9</sup> describe a la fijación de pupilas como un hallazgo común en pacientes fallecidos posterior a TCE donde se documentó HIC durante la estancia hospitalaria medida tanto de forma directa como indirecta a través de signos imagenológicos.

Asimismo, encontramos que la mortalidad antes de los 7 días se asoció significativamente con la existencia de lesión en neuroimagen y puntaje  $\geq$  III en la escala de Marshall, así como lo reportó Kunitake et al.<sup>10</sup> Lo cual se puede interpretar como mayor riesgo de mortalidad en cuanto más grave sea la alteración en neuroimagen.

Es importante resaltar que la asociación entre PAM <60 mmHg y puntaje  $\geq$  III en la escala de Marshall es interesante, ya que se ha descrito que la hipertensión arterial es un factor agravante del edema cerebral y por lo tanto de la injuria cerebral secundaria.<sup>11</sup> Sin embargo, al igual que en nuestro estudio, Vella et al.<sup>12</sup> encontró que la hipotensión se ha relacionado con el doble de mortalidad posterior a un traumatismo craneoencefálico.

Además, a diferencia del modelo predictivo de Pace et al.<sup>6</sup> no encontramos asociación significativa entre edad y signos de TCE severo con la presencia y severidad de lesión en neuroimagen.

Es necesario crear un modelo clínico predictivo en el diagnóstico no invasivo de hipertensión intracraneal posterior a un TCE. Nos parece preciso realizar nuevos estudios que evalúen la relación entre incidencia de HIC (con medición directa) y variables clínicas previamente mencionadas para complementar los resultados encontrados.

## Referencias

- Seule M, Brunner T, Fournier J, Mack A, Hildebrandt G. Neurosurgical and Intensive Care Management of Traumatic Brain Injury. *Facial Plast Surg.* 2015;31(212):325–31. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562884>.
- Coronado VG, Xu L, Basavaraju SV, McGuire LC, Wald MM, Faul MD, Guzman BR, Hemphill JD; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for traumatic brain injury-related deaths--United States, 1997-2007. *MMWR Surveill Summ.* 2011 May 6;60(5):1-32. PMID: 21544045.
- Bonds BW, Yang S, Hu PF, Kalpakis K, Stansbury LG, Scalea TM, et al. Predicting secondary insults after severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79(1):85–90. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000698>.
- Dawes AJ, Sacks GD, Cryer HG, Gruen JP, Preston C, Gorospe D, et al. Intracranial pressure monitoring and inpatient mortality in severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;78(3):492–502. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000559>.
- Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Clark M, Eisenberg HM, Jane JA, Luerssen TG, Marmarou

- A, Foulkes MA. A new classification of head injury based on computerized tomography, *Journal of Neurosurgery*, 75(Supplement), S14-S20. 1991. <https://doi.org/10.3171/sup.1991.75.1s.0s14>.
6. Pace J, Parry N, Vogt K, Hilsden R, Leeper R, Markova Z, et al. A Clinical Prediction Model for Raised Intracranial Pressure in Patients with Traumatic Brain Injuries. 2018;85(2):380-386. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001965>.
  7. Miller MT, Pasquale M, Kurek S, White J, Martin P, Bannon K, et al. Initial head computed tomographic scan characteristics have a linear relationship with initial intracranial pressure after trauma. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2004;56(5):967-73. <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000123699.16465.8b>.
  8. Shin D-S, Hwang S-C, Kim B-T, Jeong JH, Im S-B, Shin W-H. Serial Brain CT Scans in Severe Head Injury without Intracranial Pressure Monitoring. *Korean J Neurotrauma*. 2014;10(1):26. <https://dx.doi.org/10.13004%2Fkjnt.2014.10.1.26>.
  9. Badri S, Chen J, Barber J, Temkin NR, Dikmen SS, Chesnut RM, et al. Mortality and long-term functional outcome associated with intracranial pressure after traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2012;38(11):1800-9. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2655-4>.
  10. Kunitake RC, Kornblith LZ, Cohen MJ, Callcut RA. Trauma Early Mortality Prediction Tool (TEMPT) for assessing 28-day mortality. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2018;3:1-6. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2017-000131>.
  11. Kinoshita K. Traumatic brain injury : pathophysiology for neurocritical care. *J Intensive Care*. 2016;4:29. <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs40560-016-0138-3>.
  12. Vella MA, Crandall ML, Patel MB. Acute Management of Traumatic Brain Injury. *Surg Clin North Am* 2017;97:1015-30. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.suc.2017.06.003>

**Conflicto de intereses:** Los autores declaramos no tener conflictos de intereses.

**Financiamiento:** Los autores declaramos no tener financiación.

**Limitaciones:** Este es un estudio de cohorte retrospectivo por lo que el sesgo de recolección puede llegar a ser bastante significativo. Además, la falta de datos dentro de las historias clínicas revisadas llevó a una disminución significativa de la población.

# Entrenamiento sensoriomotor en casa en personas mayores con Enfermedad Parkinson durante el periodo de confinamiento por COVID-19: Estudio piloto

## *Sensorimotor training at home in elderly people with Parkinson's Disease during the period of confinement due to COVID-19: A pilot study*

Nicole B. Fritz,<sup>1</sup> María Cristina Flores-Negrón<sup>1</sup>

### Resumen

La pandemia trajo consigo la paralización de actividades terapéuticas asociadas a personas con enfermedad de Parkinson (EP) con el objetivo de prevenir contagios de COVID-19 aumentando los síntomas motores y no motores, producto del aislamiento social y el estrés. En consecuencia, se produjo auge de las atenciones basadas en telemedicina para dar continuidad al tratamiento en contexto de emergencia sanitaria, promoviendo el entrenamiento en casa. El objetivo de este estudio piloto fue documentar los efectos de un programa de entrenamiento sensoriomotor (NM-FITT®) en personas con EP a través del seguimiento telemático semanal durante la pandemia COVID-19. Se realizó un estudio cuasiexperimental con evaluaciones pre, inter y post test que caracterizaron la condición física, funcional y calidad de vida, en un grupo de intervención (n=5) y grupo control (n=5) de personas mayores (69,5±4,5 años) con EP en estadios del 1 al 3 de Hoehn & Yahr, durante 18 semanas, a través de un manual de ejercicios, videollamadas y seguimiento telefónico. Se demostraron efectos favorables y significativos sobre todos los parámetros estudiados tras la aplicación de la intervención en desmedro de la condición de salud de las personas que no participaron del programa de entrenamiento domiciliario.

**Palabras claves:** enfermedad de Parkinson, ejercicio, entrenamiento sensoriomotor, rehabilitación, entrenamiento en casa, calidad de vida, monitorización remota de pacientes (RPM), telemedicina, COVID.

### Abstract

The pandemic caused those therapeutic activities associated with people with Parkinson's disease to be suspended (PD) with the aim of preventing COVID-19 infections by increasing motor and non-motor symptoms, due to social isolation and stress. Therefore, there was a rise of care based on telemedicine to continue the treatment in the context of a health emergency, promoting training at home. The objective of this experimental research was to document the effects of a sensorimotor training program (NM-FITT®) in people with PD through weekly telematic follow-up during the COVID-19 pandemic. A quasi-experimental study was carried out with pre, inter and post test evaluations that characterized the physical, functional condition and quality of life, in an intervention group (n=5) and a control group (n=5) of elderly people (69.5 ±4.5 years) with PD in Hoehn & Yahr stages 1 to 3, for 18 weeks, through an exercise manual, video calls and telephone follow-up. Favorable and significant effects were demonstrated on all the parameters studied after the application of the intervention in detriment of the health condition of the persons who did not participate in the home training program.

**Keywords:** Parkinson's disease, exercise therapy, sensorimotor training, rehabilitation, home training, quality of life, remote patient monitoring (RPM), telemedicine, COVID

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 2, 2022

### Introducción

Debido a la pandemia asociada a COVID-19, todos los países sufrieron paralización de actividades repercutiendo directamente en la salud de las personas con especial énfasis en los que presentaban enfermedades crónicas. Si bien, el objetivo de las restricciones fue poder protegerlos de los riesgos asociadas a la infección, las personas portadoras de Enfermedad de Parkinson (EP) fueron especialmente afectadas

al no poder continuar con terapia física y rehabilitación, controles médicos ni ajustes en la terapia farmacológica.<sup>1</sup>

Reportes a nivel mundial han evidenciado que las complicaciones multidimensionales en personas con EP secundarias a la pandemia, asociadas a la disminución de la actividad física, incertidumbre respecto a la situación mundial, aislamiento social y estrés aumentaron.<sup>1,2,3</sup> La razón que explica esta situación es que la adaptación a los cambios en esta

<sup>1</sup>Universidad de Los Lagos, Departamento de Salud. Puerto Montt, Chile

Correspondencia:  
E-mail: nicole.fritz@ulagos.cl

nueva realidad alteró el comportamiento de la población a nivel mundial en poco tiempo, sin embargo, la flexibilidad a los cambios y la posibilidad de adaptación es algo diferente en personas con EP, debido a que esto depende de la normalidad de la vía dopaminérgica, la cual se encuentra disminuida en presencia de esta enfermedad, repercutiendo en la pérdida de control y aumento del estrés.<sup>3</sup> Entre los efectos negativos asociados a la alteración de los síntomas motores de la EP en pandemia, se encuentran la congelación de la marcha, temblor, discinesias, bradicinesia; pudiéndose sumar la disminución de la eficacia de los medicamentos dopaminérgicos al no mantener un control permanente.<sup>4-7</sup> Dentro de los síntomas no motores exacerbados se reporta: fatiga, dolor, trastornos de conducta, somnolencia diurna, pérdida de memoria, comportamiento impulsivo, trastorno del sueño, estrés y desmotivación.<sup>2,8</sup> Todo lo anteriormente mencionado se acentúa en presencia de envejecimiento, debido a que se suma una disminución en la movilidad debido a pérdida de fuerza muscular, rigidez articular, alteraciones en el equilibrio, así como reducción de la capacidad aeróbica.<sup>3</sup> A la vez, estas limitaciones restringen la capacidad para participar en roles sociales relacionados con el trabajo, vida familiar, educación y ocio.<sup>9</sup>

### ***Ejercicio y pandemia***

Aunque el déficit de dopamina es el defecto primario de la EP, aún queda por descubrir el cómo se pierde. Estudios indican que la causa es una combinación de susceptibilidad genética y factores ambientales.<sup>10</sup> La actividad física y el ejercicio presentan una fuerte evidencia del control de los síntomas y disminución de la progresión en la EP, siendo protectores y precursores en la liberación de dopamina y disminución de los síntomas motores y no motores incluyendo el estrés.<sup>3,10</sup> Sin embargo, las restricciones de desplazamiento para evitar la propagación del coronavirus restringieron la asistencia a terapias, tanto grupales como individuales, aumentando los niveles de sedentarismo, reduciéndose además la participación en actividades sociales y comunitarias.

Asumiendo esta nueva realidad, algunos países como Alemania y Estados Unidos implementaron alternativas de atención a través de telemedicina con resultados esperanzadores, a través de monitoreo y prescripción de ejercicios a través de videollamadas y utilización de libros de ejercicios en personas con EP de las etapas 1 al 3 de la clasificación Hoehn & Yahr.<sup>2,10</sup> En Chile, al contrario, no existe evidencia científica, a nuestro conocer, disponible que registre intervenciones telemáticas en personas con EP, esto debido a la priorización de atenciones en salud para controlar el virus adoptadas por el gobierno, lo mismo sucede, cuando se realiza búsqueda de evidencia científica en Latinoamérica. Razón por la cual, nace el objetivo de esta investigación piloto, que es documentar los efectos de un programa de entrenamiento sensoriomotor en personas mayores con enfermedad de Parkinson en casa, en período de confinamiento COVID-19, con seguimiento semanal utilizando manuales y llamadas telefónicas.

### **Materiales y métodos**

**Diseño.** Estudio piloto del tipo cuasiexperimental, con evaluaciones pre, inter y post test, en la que participó un grupo de intervención y un grupo control, considerando una muestra intencionada.

**Población.** Fueron invitadas personas con EP inscritas en los centros de salud familiar de las comunas de Puerto Varas y Llanquihue, Chile, que cesaron sus atenciones producto de las medidas de confinamiento y priorización de atención producto de la pandemia durante el año 2019 y 2020. Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de EP valorados retrospectivamente de acuerdo a los registros clínicos con la escala UPDRS-III con estadio evolutivo según la escala de Hoehn & Yahr 1 al 3<sup>11,12</sup> realizado por un médico especialista (neurólogo) a cargo de los controles anuales de las personas con EP (P.C.), marcha independiente incluida la asistencia de ayudas técnicas como bastón y andador, contar con un cuidador permanente, no estar recibiendo tratamiento de rehabilitación y disponer de un dispositivo móvil que permitiera realizar llamadas de audio y/o video. Fueron excluidos de este estudio, personas menores de 50 años, postrados, con deterioro cognitivo (Mini-Mental  $\leq 13$ ), encontrarse en el estadio evolutivo de la EP según la escala de Hoehn & Yahr 4 y 5, utilización de silla de ruedas o cualquier impedimento físico que impidiera la realización de ejercicio, incluyendo el contagio por COVID-19 en los últimos 3 meses. Tras aplicar estos criterios de elegibilidad 14 personas mayores fueron potencialmente elegibles, de las cuales 5 accedieron a ser intervenidas y otras 5 accedieron solamente a ser evaluadas, razón por la cual fueron invitadas a ser parte del grupo control. Este proyecto fue revisado y aprobado por el comité ético científico acreditado del Servicio de Salud Reloncaví en Chile y todos los participantes firmaron un consentimiento informado previo a la evaluación.

**Evaluaciones.** Las personas que accedieron a participar fueron evaluadas al inicio y al finalizar las 18 semanas de intervención, con la única diferencia que al grupo control se le aplicaron test de seguimiento finalizada cada una de las etapas de intervención, esto cada 6 semanas. Cabe destacar, que, debido a la implementación de medidas de confinamiento asociadas a la pandemia, todas estas evaluaciones fueron realizadas mediante la modalidad de teleatención a través de videollamadas utilizando las aplicaciones Zoom y/o WhatsApp. Durante la sesión inicial, el participante estuvo acompañado en todo momento de un cuidador/a con el objetivo de recolectar las variables descriptivas asociadas a antecedentes sociodemográficos, año de inicio de la enfermedad y consumo de medicamentos, además se le dio instrucción de no modificar sus estilos de vida habitual ni realizar cambios en la medicación previamente prescrita para el control de la EP (Levodopa) y enfermedades de base. Además, esta instancia sirvió para coordinar la logística para la realización de la evaluación asociado al componente funcional, además, el cuidador fue educado en el monitoreo de la condición de salud general del usuario en todo momento.



En una segunda sesión, se aplicaron las pruebas que permitieron caracterizar la capacidad funcional, en presencia del cuidador, para evitar eventos adversos, donde en todo momento el kinesiólogo, previamente capacitado y supervisado por una de las investigadoras principales especialista en neurokinesiología (M.C.F), entregó las instrucciones y demostración de cada una de las siguientes pruebas para ser replicadas en el hogar de la persona con EP; en caso de dudas respecto al puntaje asignado durante la evaluación, esto fue ratificado mediante la revisión de la grabación de la sesión telemáticas por el equipo investigador apoyado por un médico especialista:

- Escala de Berg: por 14 ítems que evalúan de manera observacional la capacidad que tiene el participante para mantener el equilibrio. Las puntuaciones totales pueden oscilar entre 0 -equilibrio gravemente afectado- a 56 -excelente equilibrio.<sup>13</sup>
- Timed up and go (TUG): evalúa la capacidad de desplazamiento en 3 metros. Para ello se requirió de una silla apoyada en la pared y el espacio despejado, libre de obstáculos (sin alfombra móvil).<sup>14</sup>
- Historial de caídas: se consultó sobre el número de caídas en los últimos 6 meses previo inicio de la investigación, además se realizó seguimiento telefónico mensual.<sup>15</sup>
- Test de levantarse y sentarse de una silla: se le solicitó al participante levantarse y sentarse de una silla el mayor número de veces, sin apoyo de los brazos,

durante 30s. En todo momento el cuidador debió permanecer a un costado del participante y resguardando que la silla se mantenga apoyada en la pared.<sup>16</sup>

- Cuestionarios de calidad de vida: estos cuestionarios fueron autoadministrados y supervisados mediante llamada telefónica al inicio y al final de la investigación. Se aplicó el cuestionario SF-36<sup>17</sup> completado por el mismo participante con ayuda del cuidador. Este instrumento consta de 8 dimensiones que evalúan el estado de salud, además, de un ítem que explora los cambios experimentados en el último año. Para finalizar, se aplicó la Escala UPDRS-III<sup>18</sup> (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) que evalúa la calidad de vida de las personas con EP. Consta de 4 ítems: estado mental, actividades de la vida diaria, exploración de aspectos motores y complicaciones de tratamiento, las puntuaciones por ítems son de 16, 52, 68, 23, siendo el total de la escala un puntaje de 159 puntos y donde a mayor valor indica una mayor dependencia.

**Intervención.** La intervención fue realizada de manera telemática en el transcurso de 18 semanas, con frecuencia de 3 veces y duración de 45 a 60 minutos. Los participantes ejecutaron el protocolo de intervención Neuromotor-FITT® versión personas con Enfermedad de Parkinson de Fritz & Flores.<sup>19</sup> Este protocolo está basado en el entrenamiento sensoriomotor<sup>20</sup> el cual consta de 2 etapas básicas y una funcional de 6 semanas de duración cada una (Figura 1).

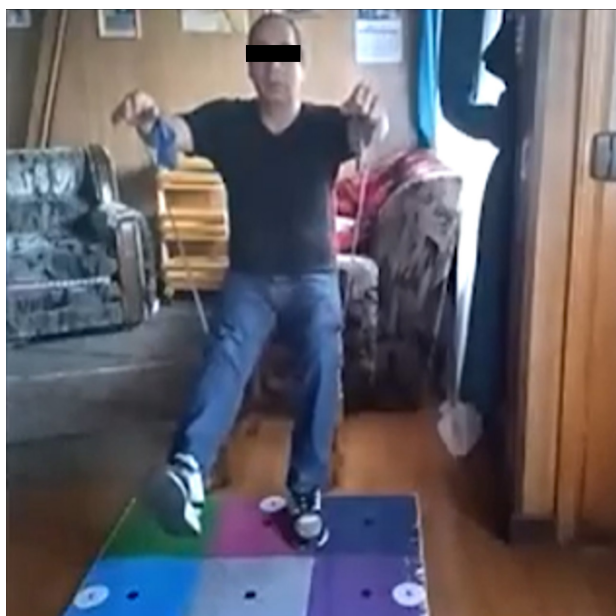
FASE 1 ESTÁTICA		Semana 1 a 2	Semana 3 y 4	Semanas 5 y 6
Etapas	Prescripción	Ejercicios		
Calentamiento	10 repeticiones	-Brazos, troncos piernas y pie		
Ejercicios	Mantener 30s, 3 repeticiones	-Sentado elevando rodillas. -Sentado elevando brazos y rodillas. -Rotación de tronco elevando brazos. -De pie extendiendo cadera.	-Sentado elevando rodilla -Sentado doblando los codos -De pie elevar la cadera -De pie con rodillas flexionadas	-Sentado llevando codos hacia atrás -De pie con banda elástica -De pie llevar cadera hacia el lado -De pie con rodillas flexionadas
Elongación	Mantener 30 s x 3 repeticiones por lado	-Cuello, espalda, extremidades.		
FASE 2 DINÁMICA		Semana 7 a 8	Semana 9 y 10	Semanas 11 y 12
Calentamiento	10 repeticiones	-Brazos, troncos piernas y pie		
Ejercicios	3 series de 10 repeticiones por lado	-Sentado elevando rodillas -Sentado con codos flexionados -Bípodo llevando cadera hacia atrás -De pie con elásticos	-Sentado con banda debajo de las rodillas -De pie en posición semisentado -De pie traccionando banda -De pie elevando cadera	-Sentado traccionando la banda. -De pie semisentado. -De pie llevando la pierna hacia el lado -De pie rotando el tronco
Elongaciones	3 repeticiones	-Cuello, espalda, extremidades.		
FASE 3 FUNCIONAL		Semana 13 y 14	Semana 15 y 16	Semanas 17 y 18
Calentamiento	10 repeticiones	-Brazos, troncos piernas y pie		
Ejercicios	10 repeticiones por lado	-Alcances funcionales con vaso en mano -Paso doble hacia anterior -Sentarse y pararse -Alcance de cuello y espalda	-Alcances funcionales con vaso en mano en diagonales -Paso doble por fuera del cuadrado -Alcance de reloj -Coordinación de dedos	-Rotación de tronco con vaso en mano -Desplazamiento en zigzag alcance de cuello y espalda -Giro en cama
Elongaciones	3 repeticiones	-Cuello, espalda, extremidades.		

Figura 1. Resumen de la Intervención Neuromotor-FITT®

La primera fase “Estática,” tiene como objetivo entrenar el balance y core permitiendo dar estabilidad proximal para de esta manera preparar la Fase “Dinámica,” donde se trabaja desde un core estable realizando ejercicios de fortalecimiento de extremidades superiores e inferiores para finalizar con la Fase “Funcional” donde se realizaron ejercicios que involucran desplazamientos, coordinación, balance intencionados en actividades de la vida diaria<sup>20</sup> seleccionando las que habitualmente se encuentran afectadas en personas con EP. Cada sesión consideró ejercicios de calentamiento y elongación, entrenando a moderada intensidad.

A cada participante se le entregó el Manual de entrenamiento NM-FITT®<sup>19</sup> y un kit. El manual contiene imágenes, instrucciones y progresión de cada ejercicio, además un diario de registro semanal para la autorregulación del usuario. El kit contenía bandas elásticas y una alfombra sensoriomotora creada para esta intervención, la cual facilitó la comunicación y comprensión de cada ejercicio (Figura 2). El kinesiólogo a cargo realizó contacto telefónico una vez a la semana, y videollamada para la realización de los ejercicios, esta última actividad era optativa debido a las circunstancias de ruralidad de la población. De igual forma, la semana previa al inicio del entrenamiento los cuidadores fueron capacitados en la utilización del manual y se resolvieron dudas respecto al programa de intervención.

Análisis Estadístico. Los datos obtenidos fueron tabulados en el programa Microsoft Excel®. Para el resumen de los datos se utilizaron medidas de tendencia central como media, dispersión, desviación estándar y valores mínimo-máximo. Para analizar los cambios trans-



**Figura 2.** Persona con EP entrenando en casa con protocolo NM-FITT.®

curridos durante los meses de intervención, se analizaron previamente los datos para comprobar la normalidad de las variables de estudio con la prueba de Shapiro Wilk. Se realizó un análisis en base a los cambios intragrupo finalizada cada fase de la intervención aplicando la prueba de ANOVA de medidas repetidas, sumado a un análisis post hoc de Bonferroni para determinar en cuál fase se presentó dicha diferencia. En el caso del grupo control, se aplicó la prueba t student contrastando los cambios al inicio y transcurridas 18 semanas de investigación. Además, se analizaron los post test intergrupo (grupo control versus intervención) aplicando la prueba t de student para medidas independientes. Todo este análisis consideró como prueba de un hallazgo estadísticamente significativo un  $p \leq 0,05$  y dicho análisis fue realizado con el programa SPSS versión 18. Por último, se incluyó el contraste de resultados obtenidos para las variables de investigación con el valor de diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) publicado por Steffen & Megan<sup>21</sup> en personas con EP, que permitió identificar si los cambios producidos por el entrenamiento sensoriomotor fueron clínicamente significativos en cada uno de los participantes. Los valores considerados en este contraste fueron: variación en 5 puntos en el test de Berg, 11s en TUG, 13 puntos en el total de la escala UPDRS-III (dimensión mental de 2 puntos, actividades de la vida diaria 4 puntos y examen motor 11 puntos); mientras que para la escala SF-36 en la dimensión física se considera una mejora de 28 puntos, rol físico 45 puntos, dolor corporal 25 puntos, salud general 28 puntos, vitalidad 19 puntos, función social 29 puntos, rol emocional 45 puntos y salud mental 19 puntos.

## Resultados

Un total de 10 personas mayores jubiladas con EP accedieron a participar en la investigación, de las cuales 5 entrenaron en sus hogares y las otras 5 fueron asignadas al grupo control. Dentro de los motivos que expusieron las personas con EP no aceptaron la intervención se encontraron: no poder adherir a un programa con seguimiento semanal debido a la nula experiencia previa, sensación de soledad que incluía la sensación de falta de apoyo del personal de salud debido a las medidas de priorización de atención sanitaria a causa por COVID-19.

La edad media de los participantes fue  $69,5 \pm 4,5$  años (min: 61-max=74 años), de los cuales 6 fueron del género masculino y 4 femenino; según la escala de estadiación de Hoehn & Yahr siete participantes se encontraban en la etapa 2 y cuatro participantes en la etapa 3. Todos informaron vivir al menos con un familiar y consumir Levodopa para el tratamiento farmacológico de la EP. En cuanto a la adherencia a las sesiones de intervención programada fue de un 93% y no se reportaron eventos adversos, sólo el dolor muscular y agotamiento relacionado a la intervención. (Tabla 1)

La Tabla 1 muestra las características de la población para el grupo de intervención y control, sin diferencias significativas en sus valores iniciales, mientras que en la Tabla 2 se resumen las medias de cambio para las evaluaciones que caracterizaron la capacidad física y funcional en ambos grupos. Se observaron mejoras progresivas al finalizar cada etapa de la intervención, siendo significativas al finalizar las 18 semanas en todas las pruebas a excepción de la subescala IV de la UPDRS que hace referencia a las complicaciones de la EP, además, estas mejoras fueron significativamente superiores a las del grupo control para el registro de historial de caídas y la subescala III motora de la UPDRS. En cuanto al grupo control podemos evidenciar un deterioro significativo en todas las variables tras 18 semanas de inactividad. La Figura 3 muestra en detalle los cambios individuales de los participantes para cada una de las subescalas de la UPDRS. Por último, la Figura 4 resume los cambios en la calidad de vida tras el análisis de la escala SF-36 en ambos grupos, donde se evidenció las mejoras en la percepción de salud autopercebida para todas las dimensiones

en el grupo intervenido con el protocolo de entrenamiento NM-FITT®, contrario a lo que ocurrió en el grupo control en que todos los valores empeoraron, destacando las diferencias significativas intragrupo para la dimensión asociada al rol físico y la diferencia significativa ( $p \leq 0,01$ ) intergrupo para la autopercepción de salud anual. (Tabla 2) (Figura 3) (Figura 4)

Por último, se compararon con las diferencias de medias tras la intervención para cada uno de los participantes del estudio y se contrastaron con los valores asociados a la DMCI para personas con EP<sup>21</sup> obteniendo que para la escala de Berg 3 de 5 personas del grupo de intervención alcanzaron valores de mejora clínica, mientras que en el grupo control 4 de 5 empeoraron. Respecto a la prueba de equilibrio TUG, si bien el grupo de intervención no alcanzó los valores de DMCI en el grupo control 2 de 5 personas empeoraron clínicamente este rendimiento. Cuando este análisis se realizó para la escala UPDRS, se evidenció que 3 de 5 personas del grupo intervenido mejoraron la dimensión mental y el mismo número empeoró en el grupo control; para la subdimensión relacionada a

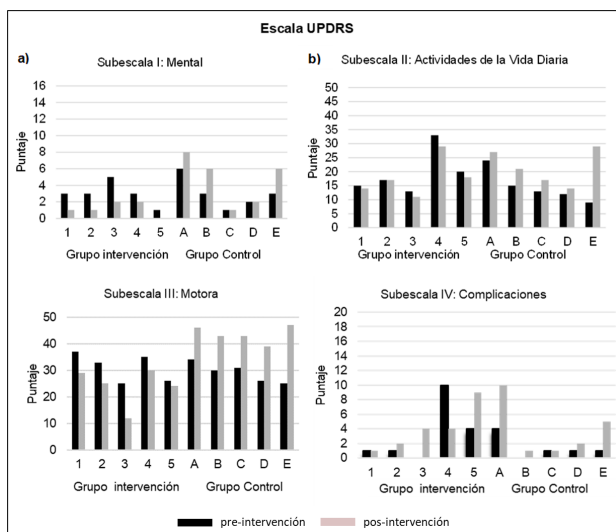
**Tabla 1.** Características de la población estudiada.

Características	Grupo intervención (n=5)	Grupo control (n=5)	Valor p
Edad (años)			0,09
- Media (DS)	69,8 ±5,5	69,2±4,0	
- Rango	61-74	65-74	
Género (n)			-
- Hombre	3	3	
- Mujer	2	2	
Clasificación H&Y (n)			-
- 2	3	4	
- 3	2	1	
N° de años de enfermedad			0,83
- Media (DS)	9,8 ±9,8	7±4	
- Rango	3-15	2-12	
N° caídas en el último año			0,14
- Media (DS)	2 ±2	1,4 ±1,1	
- Rango	0-4	0-3	
UPDRS total			0,89
- Media (DS)	56,6±14,5	48,2 ±11,8	
- Rango	43-81	38-68	
UPDRS subescala motora			0,22
- Media (DS)	30,8± 5,9	29,2±3,7	
- Rango	24-37	25-34	
SF-36 Subescala Salud Física			0,58
- Media (DS)	44,8±16,2	58,4±25,9	
- Rango	25,6-62,5	21,3 - 80	
SF-36 Subescala Salud Mental			0,97
- Media (DS)	52,6±14,7	67,2±13,6	
- Rango	43,5-71,4	53,8 - 88,8	

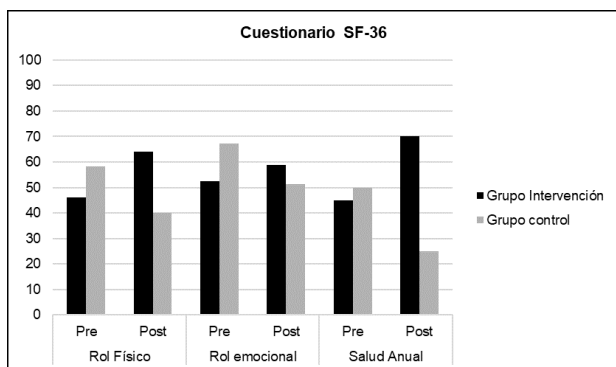
**Tabla 2.** Cambios físicos y funcionales en el grupo de intervención y control.

Características	Inicio	6 semanas	12 semanas	18 semanas	Diferencia pre-pos 18 semanas
<b>Grupo de intervención (n=5)</b>					
<b>Evaluación física</b>					
Escala de Berg (puntos)					
- Media ±DS	45,4 ± 6,8	48,8 ± 7,2	50 ± 7,6	51 ± 7,5	5,4 ± 4,6
- Rango	37 - 55	37 - 55	38 - 56	38 - 56	0 - 10
Timed Up and Go (s)					
- Media ±DS	17,2 ± 4,1	15,6 ± 5,5	14,6 ± 5,3	13 ± 4,7*	-4,2 ± 2,3
- Rango	12 - 22	8 - 22	8 - 20	8 - 20	-2 - (-4)
Levantarse y sentarse (n)					
- Media ±DS	8,4 ± 2,7	10,4 ± 2,9	11,6 ± 2,9	12 ± 2,3*	-3,6 ± -1,9
- Rango	4 - 11	6 - 13	8 - 14	9 - 14	-1- (-6)
Historial de Caídas (n)					
- Media ±DS	2 ± 2			0,4 ± 0,9**	-1,6 ± 1,7§
- Rango	0 - 4			0 - 2	-4 - 0
<b>UPDRS (puntos)</b>					
I Mental					
- Media ±DS	3 ± 1,4			1,2 ± 0,8**	-1,8 ± 0,8
- Rango	1 - 5			0 - 2	1- (-2)
II AVD					
- Media ±DS	19,6 ± 7,9			17,8 ± 6,8*	-1,8 ± 1,5
- Rango	15-20			11 - 29	0 - (-4)
III Motora					
- Media ±DS	31,2 ± 5,4			24 ± 7,2*	-7,2 ± 4,1§
- Rango	25 - 37			12 - 30	-2 - (-13)
IV Complicaciones					
- Media ±DS	3,2 ± 4,1			4 ± 3,1	0,8 ± 4,3
- Rango	0-10			1-9	-6 - 5
<b>Grupo control (n=5)</b>					
<b>Evaluación física</b>					
Escala de Berg (puntos)					
- Media ±DS	47 ± 15			38,8 ± 16,4*	8,2 ± 5,1
- Rango	21 - 47			14 - 53	3 - 16
Timed Up and Go (s)					
- Media ±DS	17,4 ± 6,7			32,3 ± 30	14,9 ± 24,4
- Rango	8,3 - 27			12 - 85	0,3 - 58
Levantarse y sentarse (n)					
- Media ±DS	9,8 ± 2,8			4,4 ± 3,8*	-5,4 ± 4,2§
- Rango	5 - 12			0 - 10	-11 - (-1)
Historial de Caídas (n)					
- Media ±DS	1,6 ± 1,1			3 ± 2,1*	1,6 ± 1,1§
- Rango	0 - 3			0 - 3	0 - 3
<b>UPDRS (puntos)</b>					
I Mental					
- Media ±DS	3 ± 1,9			4,6 ± 3	1,6 ± 1,5
- Rango	1 - 6			1 - 8	0 - 3
II AVD					
- Media ±DS	14,6 ± 5,7			21,6 ± 6,4	7 ± 7,4
- Rango	9 - 24			14 - 29	2 - 20
III Motora					
- Media ±DS	29,2 ± 3,7			43,6 ± 3,1**	14,4 ± 3,1§
- Rango	25 - 34			39 - 47	12 - 22
IV Complicaciones					
- Media ±DS	1,4 ± 1,5			3,8 ± 3,8	2,4 ± 2,5
- Rango	0 - 4			1 - 10	0 - 6

\*p≤0,05 y \*\*p≤0,01 indica diferencias significativas intragrupo y § : indica diferencia significativa entre el grupo intervención y control p≤0,01. Abreviaciones. DS: desviación estándar; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Scale;



**Figura 3.** Cambios pre y posterior en el puntaje para cada una de las escalas que componen la UPDRS en cada uno de los participantes. La barra negra muestra el puntaje pre-intervención y la barra gris pos-intervención (18 semanas). Los números muestran a cada uno de los participantes del grupo de intervención y las letras a los participantes del grupo control.



**Figura 4.** Cambios en los porcentajes de salud autopercebida con el cuestionario SF-36 para la dimensión correspondiente al Rol Físico, Rol Emocional y Salud Anual. \*\* indica diferencia significativa intra-grupo pre-pos-18 semanas  $p \leq 0,01$ . § : indica diferencia significativa entre el grupo intervención y control  $p \leq 0,01$

las actividades de la vida diaria 1 persona del grupo de intervención mejoró clínicamente y 3 empeoraron; mientras que destacaron especialmente los cambios en la subdimensión motora en que pese a que tan solo una persona del grupo de intervención alcanzó la diferencia clínica, todas las personas del grupo control ( $n=5$ ) empeoraron este valor. Por último, en el análisis del cuestionario SF-36, se destaca la mejora clínica en la dimensión física en 3 personas intervenidas asociado a la percepción de dolor corporal y empeoramiento de 4 de 5 personas del grupo control, en cuanto a la dimensión emocional, destacando que 2 de 5 personas de cada grupo presentan diferencias clínicas para vitalidad y salud mental, mientras que 2 de 5 personas del grupo de intervención mejoran clínicamente la función social.

## Discusión

Este estudio demuestra los efectos positivos sobre parámetros físicos, funcionales y calidad de vida auto-percibida tras la aplicación de un plan de intervención en casa, apoyado con el uso de un manual de entrenamiento, seguimiento telefónico y teleatención en personas mayores con EP durante el confinamiento asociado a la pandemia COVID-19. Se evidencia que, con independencia de las dificultades para realizar atención y seguimiento en esta población, es posible lograr mejoras en los componentes de salud física y funcional, así como también en la calidad de vida. Además, demuestra que en ausencia de intervenciones basadas en la estimulación sensoriomotriz, la EP continúa su progresión acentuando los síntomas motores y no motores, deteriorando la calidad de vida y percepción de salud.

Los principales hallazgos de este estudio fueron que el entrenamiento sensoriomotor aplicado en condiciones de pandemia con seguimiento a través de manual y dispositivos móviles produjo una mejora significativa en todas las evaluaciones relacionadas al equilibrio (TUG y escala de Berg) con consecuente disminución significativa del reporte de caídas y aumento de la fuerza de extremidades inferiores, mejorando además la calidad de vida en condición de EP. Estas mejoras se encuentran asociadas a los beneficios propios del entrenamiento sensoriomotor, centrado en restaurar el control motor mediante la maximización de la información sensorial de diferentes partes del cuerpo para mejorar el equilibrio y el nivel funcional del paciente.<sup>20,22,23</sup> La evidencia ha comprobado previamente su eficacia para mejorar la propiocepción, la fuerza y la estabilidad postural en la rehabilitación en la población adulto mayor<sup>24,25,26</sup> y en personas con EP,<sup>27</sup> razón por la cual, es un entrenamiento recomendado y adaptable a condiciones en que la atención presencial se ve imposibilitada. Se facilita el aprendizaje por parte de los pacientes debido a que NM-FITT® permite que la persona aprenda eficazmente tras la realización repetida de los ejercicios que tienen relación con metas significativas para ellos, asociadas al logro de actividades de la vida cotidiana, incorporando variaciones en la forma en que se realizan y la dificultad de cada tarea, desafiando su sistema de control motor en cada etapa.

Las tecnologías móviles se han explorado en el manejo y control de enfermedades crónicas. Esto se ha visto impulsado por las medidas de confinamiento asociadas al control de la pandemia por COVID-19 y ha aumentado la necesidad de nuevos enfoques para promover el ejercicio en pacientes con EP. Previamente el estudio prospectivo de Motolese et al.,<sup>1</sup> evidenció la viabilidad de monitorizar a distancia el rendimiento motor y cognitivo de personas con EP, coincidiendo con nuestro estudio en la aplicación de evaluaciones a distancia con capacitación previa al paciente y cuidador, a fin de rastrear

la salud cuando la evaluación presencial no es posible. Complementando lo anterior, el estudio de cohorte de Quinn, et al.<sup>10</sup> tras la implementación del programa Engage-PD, basado en la teoría de la autodeterminación y adaptado en respuesta a la pandemia a una plataforma de teleatención, coincide con nuestra investigación en la realización de un programa de entrenamiento con sesiones autodirigidas con seguimiento por parte de los terapeutas. Si bien este estudio<sup>10</sup> no entrega valores de mejoras en los parámetros asociados a calidad de vida y condición funcional, destaca la necesidad de que las personas con EP estén empoderadas a través de la educación y el desarrollo de habilidades de autocontrol que les permitan mantener el ejercicio, incluso en condiciones en que no es posible tener atenciones presenciales, con seguimiento semanal.

Se ha documentado previamente en la literatura que los pacientes con EP que hacen ejercicio y son físicamente activos tienen mejores resultados que aquellos que no lo hacen,<sup>28</sup> debido a que, junto a la terapia farmacológica, obtienen beneficios y disminuyen los síntomas, razón por la cual se recomienda encarecidamente dar inicio temprano a la rehabilitación, incluso en las etapas iniciales de la EP.<sup>28,29</sup> En esta investigación se evidencia claramente que en ausencia de intervenciones que promuevan la práctica de ejercicio físico y movilidad en las personas con EP, disminuyen todos los parámetros asociados a la capacidad física y funcional relacionado directamente con la progresión de los síntomas propios de la enfermedad, destacando el empeoramiento estadístico y clínicamente significativo en la subescala III de la UPDRS tras 18 semanas de inactividad, situación significativamente diferente a las personas que participaron del plan de entrenamiento.

Dentro de las limitaciones del presente estudio se encuentra la aplicación de escalas que requieren la presencia física de un profesional para la evaluación de las personas con EP, sin embargo, no era el objetivo de esta investigación la validación de estas escalas de manera telemática, sino más bien la aplicabilidad del entrenamiento sensoriomotor mediante teleatención en personas con EP respetando las restricciones asociadas a la pandemia por Covid-19; de todos modos esta dificultad se intentó sobrellevar mediante la capacitación de evaluadores y cuidadores, más la revisión de expertos en el área para confirmar los hallazgos registrados en las evaluaciones. Otra limitación fue la reducida cantidad de participantes que impide realizar afirmaciones concluyentes, sin embargo, creemos que una fortaleza es poder haber contrastado las evaluaciones con un grupo control no intervenido, además de las condiciones adversas de implementación de la intervención que considera: aislamiento social, mínima supervisión semanal manteniendo el distanciamiento social, personas mayores no relacionadas a tecnología y en presencia de una enfermedad neurológica progresiva.

Esta investigación piloto, aporta a la comunidad científica y sanitaria debido a que es el reflejo de las dificultades que deben sobrepasar los profesionales de la salud a la hora de continuar atenciones en situación de “emergencia”, en donde una mínima supervisión semanal adaptándose a las posibilidades de conectividad de las personas, a través de control telefónico y manuales educativos, permite dar continuidad a la atención mejorando parámetros de salud e impidiendo el aumento de complicaciones y refuerza la necesidad de no cesar atenciones de poblaciones que presentan enfermedades crónicas neurodegenerativas.

### Conclusión

Este estudio sugiere que la estrategia de monitorización y atención con un protocolo de ejercicio periodizado basado en el entrenamiento sensoriomotor, que utiliza manuales y seguimiento a través de llamados telefónicos y videollamadas en condiciones de emergencia sanitaria, es viable y efectiva como estrategia de teleatención, incluso en una población con habilidades limitadas, escasa conectividad y en una situación crítica sanitaria para abordar varias de las barreras que desalientan el ejercicio, manteniendo al mismo tiempo el distanciamiento social; mejorando significativamente todos los parámetros asociados a la capacidad funcional y calidad de vida las personas con EP, mientras que la ausencia de medidas de monitoreo y atención empeora los síntomas de la EP. Esta modalidad de atención requiere seguir siendo estudiada a fin de fortalecer la potencia de los resultados y poder impactar en poblaciones que presentan dificultades de traslado, o como en el caso de este estudio, que viven en situación de ruralidad.

### Referencias

1. Motolese F, Magliozzi A, Puttini F, Rossi M, Capone F, Karlinski K, et al. Parkinson's disease remote patient monitoring during the COVID-19 lockdown. *Front Neurol.* 2020; 11:567413. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.567413>
2. Sixel-Döring F, Trenkwalder C. Parkinson-Therapie in der Pandemie. *InFo Neurol Psychiatr.* 2021;23(9):40–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s15005-021-2010-9>
3. Helmich RC, Bloem BR. The impact of the COVID-19 pandemic on Parkinson's disease: Hidden sorrows and emerging opportunities. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(2):351–4. <http://dx.doi.org/10.3233/JPD-202038>
4. Ehgoetz Martens KA, Shine JM, Walton CC, Georgiades MJ, Gilat M, Hall JM, et al. Evidence for subtypes of freezing of gait in Parkinson's disease: Investigating Subtypes Of Freezing. *Mov Disord.* 2018;33(7):1174–8. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.27417>
5. Zach H, Dirks MF, Pasman JW, Bloem BR, Helmich RC. Cognitive stress reduces the effect of levodopa on Parkinson's resting tremor. *CNS Neurosci Ther.* 2017; 23(3):209–15. <http://dx.doi.org/10.1111/cns.12670>

6. Ehgoetz Martens KA, Hall JM, Georgiades MJ, Gilat M, Walton CC, Matar E, et al. The functional network signature of heterogeneity in freezing of gait. *Brain*. 2018;141(4):1145–60. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awy019>
7. Hemmerle AM, Dickerson JW, Herman JP, Seroogy KB. Stress exacerbates experimental Parkinson's disease. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2014;19(6):638–40. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2013.108>
8. Brooks SK, Weston D, Greenberg N. Social and psychological impact of the COVID-19 pandemic on people with Parkinson's disease: a scoping review. *Public Health*. 2021; 199:77–86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2021.08.014>
9. Refshauge K, Ada L, Ellis E. Science-based rehabilitation: Theories into practice. Oxford, England: Butterworth-Heinemann, 2005.
10. Quinn L, Macpherson C, Long K, Shah, H. Promover la actividad física a través de la tele salud en personas con enfermedad de Parkinson: ¿el camino a seguir después de la pandemia de COVID-19? *Fisioterapia*. 2020; 100(10): 1730–36. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa128>
11. Bhidayasiri R, Tarsy D. Parkinson's Disease: Hoehn and Yahr Scale. In: *Current Clinical Neurology*. Totowa, NJ: Humana Press; 2012. p. 4–5.
12. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002;17(5):867–76. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.10248>
13. Berg K, Wood-Dauphinee S, Williams JI. The Balance Scale: reliability assessment with elderly residents and patients with an acute stroke. *Scand J Rehabil Med*. 1995;27(1):27–36.
14. Podsiadlo D, Richardson S. The timed “up & go”: A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>
15. Fuller GF. Falls in the elderly. *Am Fam Physician*. 2000;61(7):2159–68, 2173–4.
16. Alcazar J, Kamper RS, Aagaard P, Haddock B, Prescott E, Ara I, et al. Relation between leg extension power and 30-s sit-to-stand muscle power in older adults: validation and translation to functional performance. *Sci Rep*. 2020;10(1):16337. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-73395-4>
17. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005;19(2):135–50. <http://dx.doi.org/10.1157/13074369>
18. Grill S, Weuve J, Weisskopf MG. Predicting outcomes in Parkinson's disease: comparison of simple motor performance measures and The Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III. *J Parkinsons Dis*. 2011;1(3):287–98. <http://dx.doi.org/10.3233/JPD-2011-11016>
19. Fritz NB, Flores-Negrón MC. Manual entrenando en casa en tiempos de COVID 19 Neuromotor-FITT: Versión Personas con Enfermedad de Parkinson, 1Ed, Osorno: Editorial Universidad de Los Lagos, 2021. ISBN: 978-956-6043-44-7. Descargable desde: <https://editorial.ulagos.cl/manual-entrenando-en-casa-en-tiempos-de-covid-19/>
20. Page P. Sensorimotor training: A “global” approach for balance training. *J Bodyw Mov Ther*. 2006;10(1):77–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbmt.2005.04.006>
21. Steffen T, Seney M. Test-retest reliability and minimal detectable change on balance and ambulation tests, the 36-item short-form health survey, and the unified Parkinson disease rating scale in people with parkinsonism. 2008;88(6):733–46. <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20070214>
22. Riemann BL, Lephart SM. The sensorimotor system, part I: the physiologic basis of functional joint stability. *J Athl Train*. 2002;37(1):71–9.
23. Riemann BL, Lephart SM. The sensorimotor system, part II: The role of proprioception in motor control and functional joint stability. *J Athl Train*. 2002;37(1):80–4.
24. Ahmed AF. Effect of sensorimotor training on balance in elderly patients with knee osteoarthritis. *J Adv Res*. 2011;2(4):305–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2011.02.001>
25. Fitzgerald GK, Piva SR, Gil AB, Wisniewski SR, Oddis CV, Irrgang JJ. Agility and perturbation training techniques in exercise therapy for reducing pain and improving function in people with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Phys Ther*. 2011;91(4):452–69. <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20100188>
26. Pavlu D, Novosadova K. Contribution to the objectivization of the method of sensorimotor training stimulation according to Janda and Vavrova with regard to evidence-based-practice. *Rehabil Phys Med*. 2001; 8(4):178-81.
27. Fritz NB, Arratia P, Aguilar C, Castro K. Efectos del entrenamiento sensoriomotor en balance, deambulación y calidad de vida en personas con enfermedad de Parkinson. *Salud trab. (Maracay)* 2019; 27(1), 65-75.
28. Oguh O, Eisenstein A, Kwasny M, Simuni T. Back to the basics: regular exercise matters in parkinson's disease: results from the National Parkinson Foundation QII registry study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(11):1221–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.09.008>
29. Geroi C, Gandolfi M, Bruno V, Smania N, Tinazzi M. Integrated approach for pain management in Parkinson disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(4):28. <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-016-0628-7>

**Agradecimientos:** Las investigadoras agradecen a la Dirección de Innovación y Transferencia Tecnológica perteneciente a la Vicerrectoría de Investigación y Posgrado de la Universidad de Los Lagos, por apoyar y financiar este proyecto.

# Caracterización histológica de las dendritas de la amígdala por alto consumo de fructosa en un modelo experimental de isquemia cerebral

## *Histological features of dendrites in the amygdala due to high fructose consumption in an experimental model of cerebral ischemia*

Manuela Correa-Cuartas,<sup>1</sup> Angie Usuga-Sucerquia,<sup>1</sup> Samuel Veloza-Bueno,<sup>1</sup> Signed Prieto- Bohórquez,<sup>2</sup> Javier Rodríguez-Velasquez,<sup>3</sup> Anibal Arteaga-Noriega,<sup>4</sup> Johanna Andrea Gutierrez-Vargas<sup>5</sup>

### Resumen

**Introducción.** Se ha demostrado que el alto consumo de fructosa magnifica la lesión por isquemia cerebral en foco isquémico y región de penumbra. Sin embargo, la isquemia también produce cambios en áreas exofocales como la amígdala, una estructura importante en el procesamiento emocional. Por lo tanto, el objetivo de la investigación fue caracterizar los cambios histológicos de las dendritas de la amígdala provocados por alto consumo de fructosa en un modelo experimental de isquemia cerebral. **Método.** Se utilizaron ratas Wistar alimentadas con alimento estándar; al grupo control se les suministró agua y al grupo fructosa (HDF) se les suministró add libitum 20% de fructosa en agua durante 11 semanas. Algunas ratas fueron sometidas a una isquemia cerebral. Por lo tanto, se tuvieron cuatro grupos experimentales: Sham control, Sham HDF, Isquemia control, Isquemia HDF. Se realizaron cortes coronales de los cerebros -de 50 um- y se realizó inmunohistoquímica de la proteína asociada a microtúbulos 2 (MAP2). Se capturaron imágenes que fueron procesadas en el software Image J. **Resultados.** Se encontró pérdida de inmunoreactividad de dendritas en grupos isquémicos, y además inmunoreactividad de MAP2 tipo acúmulos en los grupos HDF. **Conclusión.** De acuerdo con lo anterior tanto la isquemia como el alto consumo de fructosa generan alteraciones dendríticas en la amígdala.

**Palabras clave:** amígdala, dendritas, fructosa, isquemia

### Abstract

**Introduction.** High fructose consumption has been shown to magnify cerebral ischemic injury in the ischemic focus and penumbra region. However, ischemia also produces changes in exofocal areas such as the amygdala, an important structure in emotional processing. Therefore, the objective of the investigation was to characterize the histological changes of the amygdala dendrites caused by high fructose consumption in an experimental model of cerebral ischemia. **Method.** Wistar rats fed with standard food were used; the control group was given water and the fructose (HDF) group was given add libitum 20% fructose in water for 11 weeks. Some rats were subjected to cerebral ischemia. Therefore, there were four experimental groups: Sham control, Sham HDF, Ischemia control, Ischemia HDF. 50 um coronal sections of the brains were made and microtubule-associated protein 2 (MAP2) immunohistochemistry was performed. Images were captured and processed in Image J software. **Results.** Loss of dendrite immunoreactivity was found in ischemic groups, and also cluster-type MAP2 immunoreactivity in HDF groups. **Conclusion.** According to the above, both ischemia and high fructose consumption generate dendritic alterations in the amygdala.

**Keywords:** amygdala, dendrites, fructose, ischemia

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 2, 2022

### Introducción

El accidente cerebrovascular (ACV) es una condición fisiopatológica caracterizada por la disminución transitoria o permanente, focal o global, del flujo sanguíneo en el cerebro<sup>1</sup>. Representa un problema de salud pública en todo

el mundo. Se estima que 1 de cada 20 muertes en Estados Unidos en el 2011 fue por un ACV y entre 2009-2012 el 2.6% de los estadounidenses  $\geq 20$  años padecieron esta patología, convirtiéndose en una de las enfermedades cardiovasculares con mayor morbilidad y mortalidad a nivel mundial<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias de la Salud. Corporación universitaria Remington. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup>Subdirectora Grupo Insight. Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Director Grupo Insight. Bogotá, Colombia

<sup>4</sup>Grupo de Investigación en Epidemiología y Bioestadística- Grupo de Investigación en Salud Familiar y Comunitaria. Medellín, Colombia.

<sup>5</sup>Profesor Asociado, Corporación Universitaria Remington. Calle 51 No. 51-27. Medellín, Colombia

Correspondencia:

Johanna Andrea Gutierrez Vargas

Ph.D. Profesor Asociado

Corporación Universitaria Remington

Dirección: Calle 51 No. 51-27. Medellín, Colombia.

E-mail: johanna.gutierrez@uniremington.edu.co



A través de los años se han buscado factores de riesgo modificables en los cuales impactar y realizar prevención de forma temprana, tales como tabaquismo, dislipidemia, hipertensión, la diabetes mellitus y la obesidad.<sup>3</sup>

La obesidad ha sido identificada como una de las comorbilidades mayormente asociada a enfermedades cardiovasculares y por ende al accidente cerebrovascular. En estudios anteriores se ha calculado que más de 2.5 millones de personas mueren al año debido a la obesidad y el sobrepeso.<sup>4</sup> Una de las principales causas de esta problemática es la fácil adquisición y accesibilidad en tiendas de cadena, restaurantes y colegios a alimentos procesados de alta densidad calórica y elevadas cantidades de azúcares y grasas, los cuales ayudan al aumento calórico diario.<sup>2</sup> Sin embargo, muchos de estos productos incluyen entre sus componentes gran cantidad de fructosa, esto como resultado de la implementación del jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF) en la industria alimentaria desde el siglo pasado,<sup>4</sup> que por sus grandes capacidades edulcorantes se logró utilizar menor cantidad para lograr el mismo objetivo que se tenía con el azúcar convencional y conseguir niveles de glucosa plasmática más bajos de los que registraban con los consumos de sacarosa.<sup>5</sup>

Previos estudios han demostrado que el alto consumo de fructosa magnifica la lesión por isquemia cerebral en un modelo experimental, esto visto en regiones tales como la corteza motora y el hipocampo que son consideradas áreas de penumbra isquémica<sup>4</sup> así como un déficit en el desempeño motor y de memoria y aprendizaje de los animales sometidos a la dieta.<sup>6</sup> Adicionalmente, se ha estimado desde el punto de vista microestructural a partir del tercer día de la isquemia, se ha reportado una disminución de la inmunoreactividad en dendritas y el soma neuronal de la proteína asociada a microtúbulos 2 (MAP2) en regiones directamente afectadas por el cese de riego sanguíneo.<sup>7</sup>

Sin embargo, la isquemia también produce cambios en el tejido cerebral en áreas que no están relacionadas con la zona de isquemia. Dichos cambios han sido denominados “cambios exofocales” provocados por señales químicas o eléctricas que se originaron del foco isquémico.<sup>7</sup> Numerables estructuras son consideradas zonas exofocales, entre ellas, la amígdala, una estructura pequeña situada en el lóbulo temporal que juega un papel importante en la memoria y en el procesamiento emocional en el marco del reconocimiento expresivo, auditivo y conductual de las emociones;<sup>8</sup> tal procesamiento es dirigido por un conjunto de circuitos anatómicos y conexiones complejas como las proyecciones y señales sensoriales.<sup>9</sup> Previos estudios han demostrado alteración morfológica en la amígdala luego de una isquemia cerebral, a través de la caracterización histológica por Nissl.<sup>10</sup> Estas zonas exofocales son poco valoradas y generalmente las consecuencias funcionales se observan tiempos tardíos post-infarto. Por lo tanto, el objetivo de la presente investigación es

determinar el efecto del alto consumo de fructosa sobre la inmunoreactividad de MAP2 en la amígdala en un modelo animal de isquemia cerebral.

## **Materiales y métodos**

### ***Animales***

Ratas albinas Wistar hembras de cuatro meses de edad con un peso de 240 a 360 g fueron utilizadas en el presente estudio. Las ratas fueron criadas y alojadas en las instalaciones de animales en SIU (Sede de Investigación Universitaria), Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Las ratas fueron mantenidas en un ciclo de luz/oscuridad de 12:12 h y recibieron comida y agua ad libitum. Cuatro o cinco animales fueron alojados por caja. Todos los experimentos con animales fueron aprobados por el Comité de Ética de Experimentación Animal de la Universidad de Antioquia, sede Medellín, Colombia, y se realizaron de conformidad con las normas colombianas (ley 84/1989 y resolución 8430/1993).

### ***Dieta***

Los animales fueron divididos en dos grupos según el peso inicial para asegurar que ambos grupos de animales iniciaran con el mismo peso promedio. Los dos grupos fueron: control y HFD. El grupo de control recibió agua normal y el grupo HFD recibió de forma “ad libitum” 20 % de fructosa en agua (D(-)-fructosa (USP, BP, Ph. Eur.) grado farmacéutico durante 11 semanas. Ambos grupos fueron alimentados con alimento estándar (Laboratory Autoclavable Rodent Diet 5010, LabDiet, St Louis, MO, USA) durante las 11 semanas. El consumo de agua (ml) y alimento (g) fueron registrados cada dos días.

### ***Modelo de isquemia cerebral***

Después de 11 semanas de dieta, los animales en los grupos de control y HFD se dividieron aleatoriamente en subgrupos simulados e isquémicos: sham control (n = 5), sham HFD (n = 5), isquemia control (n = 5) e isquemia HFD (n = 5). Las ratas se anestesiaron con ketamina (90 mg/kg) y xilazina (5 mg/kg) y recibieron una mezcla de isoflurano al 2-4 % y oxígeno al 96 % a través de una máquina de anestesia por inhalación. Se implementó una variación en el modelo isquémico cerebral global, a saber, una oclusión de 2 vasos (2-VO). La arteria carótida común (CCA) derecha se ocluyó permanentemente con una sutura de nylon de calibre 6,0 y la CCA izquierda se obstruyó durante 20 min con un clip vascular. Después de 20 min, se retiró el clip vascular para permitir la reperfusión. Las ratas simuladas se sometieron al mismo procedimiento sin la oclusión de CCA.

### ***Análisis histológico***

Los animales fueron sacrificados, los cerebros se extrajeron cuidadosamente y se fijaron posteriormente.

con paraformaldehído al 4% a 4°C durante 48 h, seguido de conservación con un gradiente de sacarosa (7, 25 y 30%) a 4°C; Luego, los cerebros se colocaron en una criopreservación. solución a -20°C. Se realizaron cortes coronales de 50 µm obtenidos con un vibratomo (VT1000STM, Leica Microsystems, Nussloch, Alemania). El bregma seleccionado para el análisis histológico de la amígdala fue de -3,12. Para la inmunotinción, las secciones se permeabilizaron con Tritón X100 al 0,3 % y se bloquearon con BSA al 1 %. en PBS, usando protocolos previamente descritos para inmunohistoquímica para el anticuerpo primario evaluado anti-MAP2 (monoclonal de ratón, Sigma-Aldrich Cat# M1406, RRID:AB\_477171, 1:1000). Los cortes de la amígdala fueron analizados usando el microscopio Zeiss Axio Scope A1 y fotografiados en 40X y 100X utilizando una cámara Zeiss AxioCam ERc 5s. Las imágenes fueron modificadas a un sistema binario ImageJ (versión 1.8.0) y se obtuvo la densidad integrada (unidades relativas) de cada imagen utilizando el mismo software.

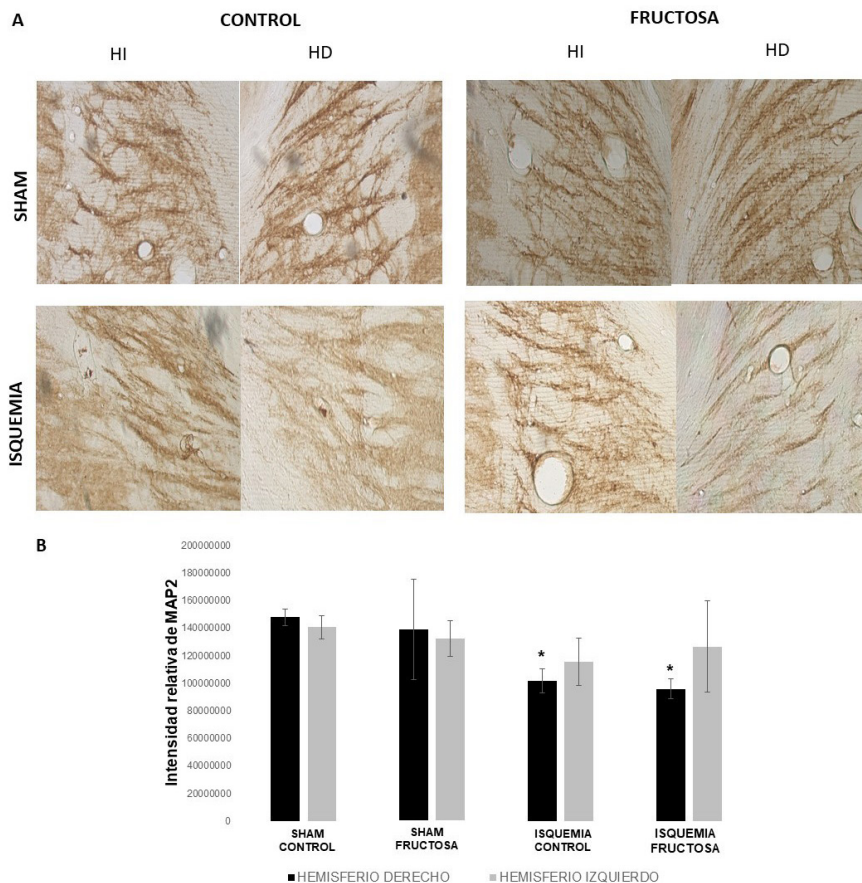
### Resultados

La isquemia y el alto consumo de fructosa generan pérdida de la inmunoreactividad de MAP2

Nosotros encontramos que, tanto el grupo isquemia control como el grupo isquemia con alto consumo de fructosa tuvieron reducción de la inmunoreactividad de MAP2 en el hemisferio derecho (Figura 1A), lo cual fue corroborado cuando se realizó la cuantificación, donde se observa que dicha reducción es estadísticamente significativa (Figura 1B). Sin embargo, el hemisferio izquierdo no presentó disminución estadísticamente significativa de dicha inmunoreactividad en los grupos isquémicos comparados con el control (Figura 1B). Adicionalmente, tampoco se encontró una diferencia entre los valores de inmunoreactividad de los animales sham control con respecto a los valores de los animales sham con alto consumo de fructosa (Figura 1)

El alto consumo de fructosa genera cambios morfológicos en las dendritas

Teniendo en cuenta que los resultados más relevantes estuvieron enmarcados en el hemisferio derecho, secciones de cerebro de dicho hemisferio fueron observadas y analizadas en mayor detalle en 100x. Se observan unos puntos más oscuros de inmunoreactividad de MAP2 a lo largo de las dendritas tanto en el grupo sham que consumió fructosa, como en el grupo isquémico que con-



**Figura 1.** Pérdida de inmunoreactividad de MAP2 producto de la isquemia. A. Fotografías de inmunohistoquímica de MAP2 del hemisferio derecho e izquierdo de la amígdala (10x). B. Cuantificación de la inmunoreactividad de MAP2. n = 4, \*p < 0.05.

sumió fructosa, si estos son comparados con el grupo sham control (Figura 2, cabezas de flechas). Adicionalmente, en el grupo isquemia control se observa poca inmunoreactividad (Figura 2), lo cual soporta el resultado anteriormente mostrado en la figura 1.

### Discusión

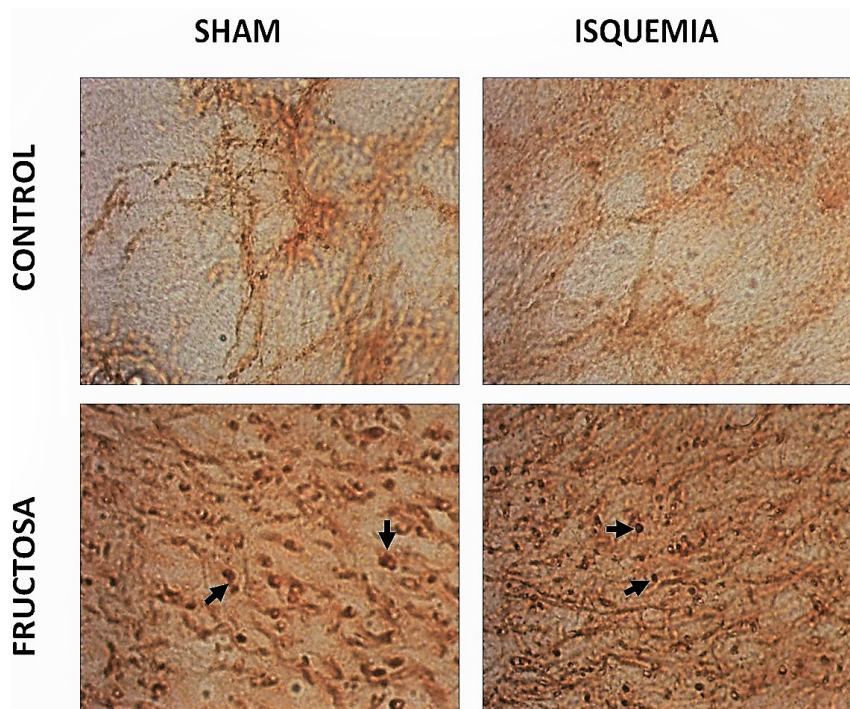
La fisiopatología del daño neuronal y la pérdida de las ramificaciones dendríticas a nivel estructural y conformacional debido a la obstrucción del flujo sanguíneo se encuentra bien establecida. Este evento comienza con un fracaso energético ocasionado por la interrupción de gradientes iónicos, lo que conlleva a acumulación de calcio intracelular y formación de radicales libres de oxígeno. Estos fenómenos moleculares en conjunto con los procesos inflamatorios propician un ambiente de acidosis y apoptosis celular en el tejido neuronal lo que incrementa el daño de la lesión y el cambio progresivo en la morfología neuronal.<sup>11</sup> Dicha morfología a nivel del citoesqueleto es dada principalmente por microfilamentos, filamentos intermedios y microtúbulos, estos últimos se ubican especialmente en las dendritas y son organizados por las proteínas asociadas a microtúbulos (MAP2).<sup>11,12</sup>

Cambios y alteraciones significativas en la configuración morfológica de las dendritas frente a un ACV han sido ampliamente reportados.<sup>13,14</sup> Mages y colaboradores en el 2021 encontraron reducción de MAP2 asociada a la isquemia de forma temprana y uniforme en la zona focal isquémica, en comparación con los controles.<sup>15</sup> Otro estudio

realizado en el año 2020 con modelos animales de isquemia cerebral encontró reducción en la longitud de las dendritas y daño neuronal en la corteza cerebral.<sup>16</sup> Estos hallazgos argumentados en la literatura son congruentes con los resultados obtenidos en este estudio, donde se observó pérdida en las dendritas a las 48 horas post-isquemia en la región de la amígdala, reflejados mediante inmunohistoquímica en la reducción significativa de MAP2.

Adicionalmente, nosotros encontramos que ratas que sufrieron una isquemia cerebral y que consumieron altas cantidades de fructosa de igual manera tuvieron pérdida significativa de MAP2 en la amígdala del hemisferio derecho. Pérez y colaboradores en 2020 encontraron el mismo hallazgo, pero en regiones de hipocampo y corteza cerebral,<sup>4</sup> lo que indica que no solo en la amígdala ocurren cambios ante estos eventos sino también en otras estructuras cerebrales.<sup>10</sup> En este mismo estudio se encontró que los animales obesos producto del consumo de fructosa tenían una mayor pérdida de inmunoreactividad NeuN en diferentes áreas del cerebro a las 48 h post-isquemia.<sup>4</sup> De hecho, la pérdida de inmunoreactividad de MAP2 y NeuN en dicha investigación estuvo asociada a la pérdida de inmunomarcaje de otros marcadores de plasticidad como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y aumento en la respuesta astrocitaria e inflamatoria.<sup>4</sup>

El consumo de fructosa o también llamado jarabe de maíz es una gran problemática a nivel mundial, se ha relacionado con un aumento de la obesidad y trastornos metabólicos siendo relacionado con los factores de riesgo de



**Figura 2.** Inmunoreactividad en acúmulos en las dendritas en los grupos que consumieron fructosa. Fotografías de inmunohistoquímica de MAP2 del hemisferio derecho de la amígdala (100x). n=4.

enfermedad cardiovascular, en especial el accidente cerebrovascular.<sup>17</sup> Un estudio demostró que después de haber sometido a las ratas a un alto consumo de fructosa se presentó reducción de aproximadamente 40% de la neurogénesis cerebral; en nuestro estudio pese a que no se encontró reducción significativa de la inmunoreactividad de MAP2 en el grupo sham fructosa, sí se observan acúmulos de inmunoreactividad en dicho grupo, lo cual nos puede sugerir alteración de las dendritas producto del solo consumo de fructosa.<sup>18</sup>

Estos acúmulos o puntos más intensos a lo largo de las dendritas es la primera vez que se ha reportado bajo estas condiciones, sin embargo, otros autores relacionan este fenómeno con la gravedad de la lesión isquémica focal aguda.<sup>4</sup>

Se ha demostrado que la amígdala cumple funciones en la memoria, en el procesamiento emocional y en el reconocimiento expresivo y conductual de las emociones, como lo son el miedo y el placer.<sup>8,19</sup> Se han estudiado en modelos animales las repercusiones funcionales del daño a nivel de la amígdala donde se ha encontrado por medio de pruebas de funcionamiento cognitivo en los roedores que en tiempos tardíos de isquemia la depresión y la ansiedad son las principales consecuencias neuropsiquiátricas después de un ACV.<sup>20</sup> Estos hallazgos animales son respaldados por estudios en humanos donde encontraron que los pacientes con accidente cerebrovascular presentaron déficit cognitivo asociado a una reducción significativa del tamaño de la amígdala.<sup>21</sup> De los muchos trastornos posteriores al ictus, la depresión, la ansiedad, la incontinencia emocional, la propensión a la ira y la fatiga son síntomas frecuentes e importantes.<sup>22</sup> Por lo tanto, los análisis realizados en la región de la amígdala son importantes ya que, ante un evento cerebrovascular las estrategias terapéuticas en gran medida están enfocadas en realizar rehabilitación en las fases agudas puesto que es un periodo crucial donde se ha encontrado mejor respuesta al tratamiento, omitiendo muchas veces las repercusiones tardías como son las alteraciones en las emociones y la depresión post isquemia.<sup>23</sup>

Este estudio muestra que alteraciones histológicas posteriores a una isquemia y producto de alto consumo de fructosa afectan de manera importante la estructura dendrítica de la amígdala lo cual podría estar relacionado con los cambios emocionales en los pacientes que sufren ACV como se discutió anteriormente y, con el impacto emocional que genera la recurrencia del consumo de azúcares en nuestro día a día.

### Conclusiones

La isquemia a través de un modelo global de 2-VO y, el alto consumo de fructosa generan pérdida de la inmunoreactividad de MAP2 en amígdala en un modelo experimental. Adicionalmente, el alto consumo de fructosa a su vez genera cambios morfológicos en las dendritas de

dicha región. Por lo tanto, no solo un evento isquémico sino el consumo elevado de fructosa en la dieta desencadena daño dendrítico de la amígdala lo cual podría estar representado de forma tardía en posibles alteraciones emocionales y de memoria, evaluaciones funcionales que podrían ser tenidas en cuenta en futuros estudios.

### Referencias

1. Arango-Dávila CA, Muñoz Ospina BE, Castaño DM, Potes L, Umbarila Prieto J. Assessment transcallosal Diaschisis in a model of focal cerebral ischemia in rats. *Colomb Med (Cali)*. el 30 de junio de 2016;47(2):87–93.
2. Wright SM, Aronne LJ. Causes of obesity. *Abdom Imaging*. octubre de 2012;37(5):730–2. <https://doi.org/10.1007/s00261-012-9862-x>
3. Patel SA, Winkel M, Ali MK, Narayan K MV, Mehta NK. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data. *Ann Intern Med*. el 18 de agosto de 2015;163(4):245–53. <https://doi.org/10.7326/M14-1753>
4. Pérez-Corredor PA, Gutiérrez-Vargas JA, Ciro-Ramírez L, Balcazar N, Cardona-Gómez GP. High fructose diet-induced obesity worsens post-ischemic brain injury in the hippocampus of female rats. *Nutritional Neuroscience*. el 2 de enero de 2022;25(1):122–36. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1724453>
5. Caliceti C, Calabria D, Roda A, Cicero AFG. Fructose Intake, Serum Uric Acid, and Cardiometabolic Disorders: A Critical Review. *Nutrients*. el 18 de abril de 2017;9(4):395. <https://doi.org/10.3390/nu9040395>
6. Patience Ojo O, Perez-Corredor PA, Gutierrez-Vargas JA, Busayo Akinola O, Cardona-Gómez GP. Lasting metabolic effect of a high-fructose diet on global cerebral ischemia. *Nutr Neurosci*. el 8 de noviembre de 2020;1–14. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1841482>
7. Buriticá E, Arango-Dávila CA, Pimienta H, Escobar MI. Cambios exofocales en la isquemia cerebral focal experimental: una visión experimental y su correlato clínico. *Colombia Médica*. 2008;39(3):85–94.
8. Brierley B, Shaw P, David AS. The human amygdala: a systematic review and meta-analysis of volumetric magnetic resonance imaging. *Brain Research Reviews*. el 1 de junio de 2002;39(1):84–105. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(02\)00160-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(02)00160-1)
9. Janak PH, Tye KM. From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*. el 15 de enero de 2015;517(7534):284–92. <https://doi.org/10.1038/nature14188>
10. Duque J, Zuluaga M, Noriega AA, Vargas JAG. Áreas exofocales de lesión a mediano y largo término post-isquemia cerebral. *Revista Chilena de Neuropsicología*. 2019;14(2 (Diciembre)):35–9. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7853001>

11. Arango Davila C, Escobar Betancourt M, Cardona Gómez GP, Pimienta Jiménez H. Fisiopatología de la isquemia cerebral focal: aspectos básicos y proyección a la clínica. *Rev neurol (Ed impr)*. 2004;156–65. <https://doi.org/10.33588/rn.3902.2004012>
12. Dawson DA, Hallenbeck JM. Acute focal ischemia-induced alterations in MAP2 immunostaining: description of temporal changes and utilization as a marker for volumetric assessment of acute brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. enero de 1996;16(1):170–4. <https://doi.org/10.1097/00004647-199601000-00020>
13. Gonzalez CLR, Kolb B. A comparison of different models of stroke on behaviour and brain morphology. *Eur J Neurosci*. octubre de 2003;18(7):1950–62. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02928.x>
14. Brown CE, Boyd JD, Murphy TH. Longitudinal in vivo imaging reveals balanced and branch-specific remodeling of mature cortical pyramidal dendritic arbors after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. abril de 2010;30(4):783–91. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.241>
15. Mages B, Fuhs T, Aleithe S, Blietz A, Hobusch C, Härtig W, et al. The Cytoskeletal Elements MAP2 and NF-L Show Substantial Alterations in Different Stroke Models While Elevated Serum Levels Highlight Especially MAP2 as a Sensitive Biomarker in Stroke Patients. *Mol Neurobiol*. 2021;58(8):4051–69. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02372-3>
16. Mauceri D, Buchthal B, Hemstedt TJ, Weiss U, Klein CD, Bading H. Nasally delivered VEGFD mimetics mitigate stroke-induced dendrite loss and brain damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. el 14 de abril de 2020;117(15):8616–23. <https://doi.org/10.1073/pnas.2001563117>
17. Rizkalla SW. Health implications of fructose consumption: A review of recent data. *Nutr Metab (Lond)*. el 4 de noviembre de 2010;7(1):82. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-82>
18. van der Borght K, Köhnke R, Göransson N, Deierborg T, Brundin P, Erlanson-Albertsson C, et al. Reduced neurogenesis in the rat hippocampus following high fructose consumption. *Regulatory Peptides*. el 25 de febrero de 2011;167(1):26–30. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2010.11.002>
19. Arango D CA, Pimienta J HJ, Escobar B MI. DEPRESIÓN POSTISQUEMIA CEREBRAL UNA APROXIMACIÓN FISIOPATOLÓGICA Y CLÍNICA. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. diciembre de 2000;29(4):321–44.
20. Camargos QM, Silva BC, Silva DG, Toscano EC de B, Oliveira B da S, Bellozi PMQ, et al. Minocycline treatment prevents depression and anxiety-like behaviors and promotes neuroprotection after experimental ischemic stroke. *Brain Res Bull*. febrero de 2020;155:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.11.009>
21. Sachdev PS, Chen X, Joscelyne A, Wen W, Brodaty H. Amygdala in Stroke/Transient Ischemic Attack Patients and Its Relationship to Cognitive Impairment and Psychopathology: The Sydney Stroke Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. el 1 de junio de 2007;15(6):487–96. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3180581fe6>
22. Kim JS. Post-stroke Mood and Emotional Disturbances: Pharmacological Therapy Based on Mechanisms. *J Stroke*. septiembre de 2016;18(3):244–55. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.01144>
23. Castellanos-Pinedo F, Hernández-Pérez JM, Zurdo M, Rodríguez-Fúnez B, Hernández-Bayo JM, García-Fernández C, et al. Influence of Premorbid Psychopathology and Lesion Location on Affective and Behavioral Disorders After Ischemic Stroke. *JNP*. julio de 2011;23(3):340–7. <https://doi.org/10.1176/jnp.23.3.jnp340>

# Relación entre factores de riesgo y la distribución topográfica en niños con parálisis cerebral

## *Relationship between etiological factors and topographic distribution in children with cerebral palsy*

Vanessa Isabel Jurado-Castro, Yoly Luz Yepes-Charris, Roberto Carlos Rebolledo-Cobos, Ana Isabel Caro-Freile

### Resumen

**Introducción:** La parálisis cerebral es una condición de salud que impacta seriamente la condición de vida de los niños y su familia. Diferentes factores de riesgo cobran cada vez más importancia en su etiología. **Objetivo:** El objetivo del presente estudio fue analizar los factores de riesgo más frecuentes de la parálisis cerebral y su asociación con la distribución topográfica en niños de 0 a 15 años de la ciudad de Barranquilla. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional analítico tipo encuesta transversal, con una muestra de 78 niños diagnosticados con parálisis cerebral en la ciudad de Barranquilla, donde se analizó la asociación de los factores de riesgo más frecuentes de esta condición con la distribución topográfica. **Resultados:** Los factores de riesgo asociados a la parálisis cerebral en su orden de importancia fueron: hipoxia perinatal, antecedentes gestacionales de infecciones materna, traumas maternos y malformaciones congénitas. Hubo asociación estadísticamente significativa entre las semanas de gestación al nacer y el nivel de GMFCS ( $p < 0,05$ ) y entre las semanas de gestación y la distribución topográfica. **Conclusiones:** Los sujetos con mayor edad gestacional presentaron mayor compromiso a nivel de la función motora y una distribución topográfica más extensa.

**Palabras clave:** Adolescentes. Etiología. Parálisis cerebral. Infantes

### Abstract

**Introduction:** Cerebral palsy is a health condition that seriously impacts the life condition of children and their family. Different risk factors are becoming increasingly important in its etiology. **Objective:** The aim of this study was to analyze the most frequent risk factors for cerebral palsy and their association with topographic distribution in children aged 0 to 15 years in the city of Barranquilla. **Methods:** An analytical observational cross-sectional survey type study was conducted with a sample of 78 children diagnosed with cerebral palsy in the city of Barranquilla, where the association of the most frequent risk factors of this condition with the topographic distribution was analyzed. **Results:** The risk factors associated with cerebral palsy in order of importance were: perinatal hypoxia, gestational history of maternal infections, maternal trauma and congenital malformations. There was statistically significant association between gestational weeks at birth and GMFCS level ( $p < 0.05$ ) and between gestational weeks and topographic distribution. **Conclusions:** Subjects with higher gestational age presented greater involvement at the level of motor function and a more extensive topographic distribution.

**Keywords:** Adolescents. Etiology. Cerebral palsy. Infants

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 2, 2022

### Introducción

La parálisis cerebral (PC) es una condición de salud que impacta seriamente las condiciones de vida de los niños y su familia. Se acompaña de déficits en la postura y movimiento, así como alteraciones cognitivas, sensoriales, comportamentales y musculoesqueléticas que generan limitación en la actividad y restricción en la participación.<sup>1</sup> La PC se encuentran entre las discapacidades físicas más comunes en la infancia, con una prevalencia histórica de 2 a 2,5 por 1000 nacidos vivos, no obstante, esta prevalencia, así como la distribución de los diferentes tipos y los niveles de gravedad han sufrido algunos

cambios entre décadas.<sup>2</sup> A nivel mundial, aún existe una discrepancia en la exactitud de la prevalencia de la PC, debido a la variabilidad de las estrategias de medición que utilizan los diferentes países para hallar estos cálculos. Estudios refieren que medido desde la categoría de edad gestacional se halla un declive significativo. Países como Australia, Suecia, y Japón han demostrado disminución en la prevalencia de esta condición, calculado desde la variable nacimientos pre términos. Sin embargo, tomando como referencia la población total de nacidos vivos, diversos autores concluyen que las cifras se han

mantenido estables en los últimos años y han sido justificadas gracias a los avances de la ciencia y tecnología a nivel obstétrico, así como también a la atención a la embarazada y al neonato.<sup>3,4,5</sup>

En Latinoamérica específicamente en Brasil se estima un total de 20.000 nuevos casos por año. En Bolivia, el estudio de Taboada-Lugo y cols, evidenció una tasa de 0,24 casos por cada 1.000 habitantes en los años comprendidos entre 2009 - 2012.<sup>6</sup> Redon-Tavera y cols, citado por Martínez-Marín reportaron una prevalencia de PC de 3-4/10,000 niños durante 1998- 2002 en México.<sup>7</sup> Actualmente en Colombia no se conocen cifras exactas de la incidencia de PC, aunque el Departamento Nacional de Estadística (DANE) en 2005 reveló que el 6,30% de la población tenía alguna limitación permanente.<sup>8</sup>

Las causas específicas de la PC no son claramente establecidas en el 80% de los casos, pero existen factores de riesgo que se asocian directamente con esta y se agrupan según la etapa en la que se presentan iniciando en la gestación, el parto o incluso después de este.<sup>9</sup>

La etiología de la PC, surge de una interacción compleja de varios de estos factores de riesgo; anteriormente se pensaba que los inconvenientes presentados durante el trabajo de parto era la principal causa, sin embargo, hoy la evidencia científica muestra que los antecedentes perinatales como las hipoxias, solo abarcan un pequeño porcentaje de esta condición, otro pequeño porcentaje lo ocupan algunas condiciones presentes en el período posnatal como infecciones, trauma, hipoglicemia, entre otros, mientras que el mayor porcentaje lo ocupan alteraciones en el período prenatal.<sup>10</sup> Otros hallazgos proponen que 14% de los casos tienen un componente genético.<sup>9</sup>

La escasez de estos datos desorienta a los actores involucrados en la toma de decisiones en cuanto al abordaje de este grupo poblacional, limitando la posibilidad de programas preventivos, educativos y de seguimiento a la salud basada en los factores de riesgo que predisponen a la PC.

Por otra parte, no se cuenta con cifras específicas que relacionen la causa de la PC con la magnitud del deterioro motor. Dilucidar esta relación puede constituirse en una herramienta importante para la creación de estrategias de promoción y prevención de la PC en la medida que aporta aspectos epidemiológicos que viabilicen a los organismos a llevar a cabo acciones para que contribuyan a la disminución de esta problemática.

### **Objetivo**

Basados en todos los argumentos anteriormente expuesto, el objetivo fundamental del presente estudio fue describir los factores de riesgos más frecuente de la PC y su asociación con la distribución topográfica en niños de 0 a 15 años de la ciudad de Barranquilla.

### **Pacientes y métodos**

Se realiza un estudio descriptivo transversal.

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó en el software EPIDAT teniendo en cuenta los siguientes datos: Tamaño Poblacional: 1112889 (Universo de niños con discapacidad en Barranquilla censo DANE 2005), Proporción Esperada: 5,3%, Nivel de Confianza: 95% y Precisión: 5% lo cual arrojó un tamaño de muestra: 78 personas.

Este estudio fue liderado por profesionales en fisioterapia con formación y experiencia en el tema de parálisis cerebral.

### **Recolección de la información**

Para la recolección de los datos se realizó un muestreo no probabilístico de sujetos voluntarios de diferentes instituciones de rehabilitación de la ciudad de Barranquilla. En este estudio se invitaron a participar a través de carta de invitación a diferentes instituciones las cuales fueron seleccionadas por conveniencia. Mediante la información suministrada por estas instituciones se contactó a los usuarios vía telefónica, citándolos de forma individual en compañía de su madre para exponerles los objetivos de la investigación y verificar que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: estar diagnosticados con parálisis cerebral, haber nacido en la ciudad de Barranquilla, convivir con su madre biológica y tener máximo 15 años de edad. A las madres que aceptaron la participación de sus hijos en el estudio, se les solicitó la firma del consentimiento informado.

La entrevista a las madres se llevó a cabo por un profesional de fisioterapia experto en parálisis cerebral, con un instrumento guía, de elaboración propia, tipo anamnesis, que incluyó datos sociodemográficos y clínicos. Adicionalmente, se utilizó el Sistema de clasificación de la función motora gruesa, para determinar el nivel de función motora. La distribución topográfica se registró mediante observación e historia clínica previa.

### **Análisis de datos**

Se realizó un análisis estadístico descriptivo y comparativo con medidas de medias con respectivas desviaciones estándar. El test de normalidad utilizado fue el de Shapiro-Wilk y el Levene para la homogeneidad. Para determinar la asociación entre variables estudiadas se empleó la prueba Chi<sup>2</sup>. El nivel de significancia fue de  $p < 0,05$ , considerándolo en todos los análisis.

### **Resultados**

Se incluyeron un total de 78 participantes, con una proporción mayor de hombres (57,69%), donde el promedio de edad fue de  $7,75 \pm 4,13$  años. La mayoría de los sujetos estudiados pertenecen principalmente a estrato socioeconómico 1. El 100 % de la población objeto de estudio se encuentra afiliado a algún sistema de segu-

ridad en salud donde el régimen contributivo es el más frecuente. Así mismo, la población estudiada convive o se desarrolla dentro de familias nucleares (61,54%).

Las variables clínicas que se incluyeron se presentan en la tabla 1. En la operacionalización de estas variables se obtuvo que el promedio del peso al nacer fue de 2603,05±995,401 grs distribuidos en un rango entre 900,00 y 4700 gr, observando una mínima diferencia entre los porcentajes de normopeso y sumados bajo y muy bajo peso al nacer. Así mismo, el promedio de la talla al nacer fue de 48,82±82,35 cm distribuidos en un rango entre 29,00 y 59,00 cm. La diferencia porcentual entre los tipos de parto fue de 8,86%, siendo el parto por cesárea el de mayor porcentaje. El 62,82% tuvo nacimiento a término. Tabla 1

**Tabla 1.** Características generales y clínicas de la población objeto de estudio (n=78)

Variables	FA (n)	FR (%)
<b>Sexo</b>		
Femenino	33	42,31
Masculino	45	57,69
<b>Estrato social</b>		
1	40	51,28
2	22	28,21
3	14	17,95
4	2	2,56
<b>Tipo de familia</b>		
Extensa	30	38,46
Nuclear	33	42,31
Nuclear incompleta	15	19,23
<b>Tipo de parto</b>		
Cesárea	43	55,13
Vaginal	35	44,87
<b>Gestación</b>		
Prematuro extremo	10	12,82
Muy prematuro	6	7,69
Prematuro limite	11	14,10
A termino	49	62,82
Posttermino	2	2,56
<b>Peso al nacer</b>		
Peso muy bajo	16	20,51
Bajo peso	16	20,51
Macrosómico	2	2,57
Normopeso	44	56,41
<b>Tratamiento farmacológico</b>		
No	30	38,46
Si	48	61,54
<b>Distribución topográfica</b>		
Cuadriparesia	48	61,54
Diparesia	20	25,64
Hemiplejia	10	12,82

Fuente: elaboración original.

En la tabla 2 se muestran los factores de riesgo asociados a la parálisis cerebral identificados en el estudio y su asociación con la distribución topográfica. En orden de importancia, los factores de riesgo fueron: hipoxia perinatal (44,87%), antecedentes gestacionales de infecciones materna (20,51%), traumas maternos (12,82%) y malformaciones congénitas (10,26%). No se encontró asociación significativa entre los factores de riesgo y la distribución topográfica. Tabla 2

Según las semanas de gestación al nacer, predominaron los productos a término, es decir, neonatos nacidos entre la semana 37 a 40 de gestación, con mayores niveles de compromiso en su GMFCS. En la tabla 3 se presentan los resultados de la asociación entre las semanas de gestación y el nivel de GMFCS, siendo esta estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) evidenciando que, en proporción, los sujetos con mayor edad gestacional al momento del nacimiento presentaron mayor compromiso a nivel de la función motora. Tabla 3

Datos que se corroboran en la tabla 4, donde se observa la relación entre las semanas de gestación al nacer y la distribución topográfica, identificando que los individuos con mayor edad gestacional presentaron, en proporción, una distribución topográfica más extensa, seguido de los individuos muy prematuros y prematuros extremos ( $p < 0,05$ ). Tabla 4

## Discusión

En cuanto a las características sociodemográficas y clínicas de la muestra estudiada se obtuvo mayor proporción del sexo masculino. Estos resultados son congruentes con los hallazgos de Tseng y colaboradores en su estudio en Taiwán, donde colocaron de manifiesto que los varones presentaban 30% más probabilidades de tener PC.<sup>11</sup> Si bien estas razones son inciertas, tal como lo plantea García, et al, podría explicarse por la presencia de factores hormonales y en caso de varones muy prematuros, estos suelen ser más vulnerables a lesiones de la sustancia blanca y hemorragia intraventricular, indicando que la presencia de catecolaminas, como factor protector ante eventos hipóxicos es menor en este grupo poblacional.<sup>12</sup>

Otros de nuestros resultados permiten asentar que el estrato o nivel socioeconómico que predominó fue el 1 - bajo, todos los participantes contaban con afiliación a salud y convivían con familias nucleares. Estos hallazgos se pueden explicar basados en el estudio realizado por Tseng, donde se investigó la relación de la prevalencia de PC con los ingresos familiares y el estado residencial, encontrando que los niños procedentes de familias con menores ingresos, se asociaron cinco veces más con la forma grave de parálisis cerebral.<sup>11</sup> Igualmente, el estudio de Martínez – Marín en la ciudad de Bucaramanga, Colombia, expresó que la mayoría de su población se encontraba en estrato socioeconómico 2 – bajo y convivían con madre y padre.<sup>7</sup>



**Tabla 2.** Asociación entre los principales factores de riesgo asociados a la parálisis cerebral y la distribución topográfica de la disfunción motora.

Factor de riesgo		Distribución topográfica de la disfunción motora				P-valor
		Cuadriparesia	Diparesia	Hemiplejía	Total	
		(N=48) N %	(N=20) N %	(N=10) N %	(N=78) N %	
Infección	Si	9 (56,25)	6 (37,50)	1 (6,25)	16 (20,51)	0,3919
	No	39 (62,90)	14 (22,58)	9 (14,52)	62 (79,49)	
Trauma materno	Si	7 (70,00)	2 (20,00)	1 (10,00)	10 (12,82)	0,8407
	No	41 (60,29)	18 (26,47)	9 (13,24)	368 (87,18)	
Incompatibilidad de RH	Si	3 (100,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (3,85)	0,3772
	No	45 (60,00)	20 (26,67)	10 (13,33)	75 (96,15)	
Sin control parental	Si	1 (20,00)	2 (40,00)	2 (40,00)	5 (6,41)	0,0818
	No	47 (64,38)	18 (24,66)	8 (10,96)	73 (93,59)	
Hipoxia perinatal	Si	20 (57,14)	11 (31,43)	4 (11,43)	35 (44,87)	0,5699
	No	28 (65,12)	9 (20,93)	6 (13,95)	43 (55,13)	
Enfermedades metabólicas	Si	1 (33,33)	1 (33,33)	1 (33,33)	3 (3,85)	0,4725
	No	47 (62,67)	19 (25,33)	9 (12,00)	75 (96,15)	
Hiperbilirrubinemia	Si	4 (80,00)	0 (0,00)	1 (20,00)	5 (6,41)	0,3905
	No	44 (60,27)	20 (27,40)	9 (12,33)	73 (93,59)	
Malformaciones congénitas	Si	7 (87,50)	0 (0,00)	1 (12,50)	8 (10,26)	0,1957
	No	41 (58,57)	20 (28,57)	9 (12,86)	70 (89,74)	
Asfixia	Si	3 (37,50)	4 (50,00)	1 (12,50)	8 (10,26)	0,2345
	No	45 (64,29)	16 (22,86)	9 (12,86)	70 (89,74)	

Fuente: elaboración original.

**Tabla 3.** Asociación entre las semanas de gestación al nacer y el sistema de la clasificación de la función motora gruesa (n=78).

Clasificación por semanas de gestación	GMFCS					P-valor
	1 N %	2 N %	3 N %	4 N %	5 N %	
Prematuro extremo	2 (20,00)	0 (0,00)	4 (40,00)	2 (20,00)	2 (20,00)	0,0409
Muy prematuro	1 (16,67)	0 (0,00)	1 (16,67)	2 (33,33)	2 (33,33)	
Prematuro limite	0 (0,00)	3 (27,27)	2 (18,18)	2 (18,18)	4 (36,36)	
A termino	1 (2,04)	2 (4,08)	4 (8,16)	16 (32,65)	26 (53,06)	
Posttermino	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (100,00)	0 (0,00)	
Total	4 (5,12)	5 (6,41)	11 (14,10)	24 (30,77)	34 (43,59)	

Fuente: elaboración original.

**Tabla 4.** Asociación entre las semanas de gestación al nacer y la distribución topográfica de la disfunción motora (n=78).

Clasificación por semanas de gestación	Distribución topográfica			P-valor
	Cuadriparesia N %	Diparesia N %	Hemiplejía N %	
Prematuro extremo	5 (50,00)	5 (50,00)	0 (0,00)	0,0460
Muy prematuro	4 (66,67)	1 (16,67)	1 (16,67)	
Prematuro limite	5 (45,45)	4 (36,36)	2 (18,18)	
A termino	34 (72,34)	8 (12,77)	7 (14,89)	
Posttermino	0 (0,00)	2 (100,00)	0 (0,00)	
Total	48 (63,16)	20 (23,68)	10 (13,16)	

Fuente: elaboración original.

Es importante señalar que el estrato socioeconómico asociado con niveles educativos bajos aumenta el riesgo de complicaciones que pueden conllevar a parálisis cerebral, teniendo en cuenta que el desconocimiento de los cuidados de la salud materna genera omisión de procesos fundamentales para un buen desarrollo de la gestación y el parto. Tal como lo expone Forthun, et al, en su estudio en dos países escandinavos, cuyo objetivo fue determinar la relación entre el estatus socioeconómico de los padres y el riesgo de tener un hijo con parálisis cerebral, demostrando que el riesgo de PC es menor en padres con nivel educativo alto y en madres que convivían con su pareja.<sup>13</sup>

Por otra parte, en las variables clínicas se incluyó bajo peso al nacer, hallando una distribución similar entre el normopeso y el binomio bajo peso - muy bajo peso al nacer. Siendo los niños en normopeso los de mayor prevalencia. Estos resultados son comparables con lo reportado por Durkin y cols en un estudio epidemiológico en Estados Unidos, quienes hallaron que la relación entre el bajo peso y la parálisis cerebral disminuyó progresivamente a lo largo del tiempo.<sup>14</sup>

Si bien es cierto que el normopeso fue la característica más frecuente en los participantes de este estudio, otras investigaciones demuestran que un bajo peso al nacer aumenta el riesgo de complicaciones que pueden desencadenar parálisis cerebral, así como lo reporta Alí y colaboradores, en un estudio realizado en Turquía, donde obtuvo que 32,7% de la población con PC estudiada presentó bajo peso al nacer y que este se asociaba como un factor de riesgo para todos los tipos clínicos de PC, excepto el tipo mixto.<sup>15</sup>

Los factores de riesgo asociados a la PC identificados en el estudio fueron, en orden de importancia: hipoxia perinatal, infecciones maternas, traumas maternos y malformaciones congénitas, encontrando similitudes con el estudio de Bearden y colaboradores, en cuya muestra de 68 niños con parálisis cerebral se presentaron los eventos hipóxicos intraparto, como la principal etiología y en menor proporción las infecciones prenatales. Reportó además otros factores etiológicos entre los que se haya infecciones posnatales, prematuridad e ictus focales. No obstante,<sup>16</sup> otros estudios hallados reportan que la hipoxia al nacer es una causa menos frecuente de PC comparada con lo expresado anteriormente por la evidencia científica. Actualmente, menos del 3% de los casos de PC.<sup>17</sup>

De acuerdo con la variable semanas de gestación al nacer, se obtuvo que los nacidos entre la semana 37 a 40 de gestación (nacidos a término) se presentaron con mayor frecuencia acompañados de un mayor compromiso topográfico (cuadriplejía) y bajos niveles de función motora gruesa. Opuesto a lo descrito por Bugler en su estudio realizado en Escocia cuyo objetivo fue describir la prevalencia, los subtipos, la clasificación y capacidad motora de los niños con parálisis cerebral en una muestra

de 1972 niños, mostrando como resultado que el mayor porcentaje de niños se encontraban entre los niveles I, II y III según la GMFCS, con una proporción menor de cuadriplejía frente a la hemiplejía y la diplejía. Es importante señalar que esta oposición puede obedecer a la diferencia en el tamaño muestral del estudio en mención.<sup>18</sup>

En cuanto a la asociación establecida entre las variables semanas de gestación y distribución topográfica, este estudio halló una relación significativa. Lo que indica que, a mayor edad gestacional al momento del nacimiento en los niños con PC, mayor compromiso en la función motora gruesa, medido por la GMFCS, así como mayor compromiso topográfico. Esto podría argumentarse con el estudio de Morgan y colaboradores, quienes a partir de una revisión sistemática plantean que más de la mitad de los niños con parálisis cerebral nacen a término o cercano a este, período en el cual el cerebro del feto está estructural y vascularmente más sólido y, por lo tanto, la lesión se extiende hacia áreas de actividad metabólica más densas, resultando en un patrón clínico bilateral.<sup>10,19</sup> Los anteriores hallazgos permiten inferir que la existencia de una distribución topográfica mayor, con compromiso de los dos hemisferios, se asocia clínicamente con una mayor necesidad de asistencia para la realización de actividades y participación, y por ende un menor nivel de función motora gruesa.

Dentro de las limitaciones del presente estudio se encontró la dificultad para corroborar toda la información brindada por las madres durante la entrevista, ya que, no todas contaban con la historia clínica neonatal. Otra de las limitaciones fue que no todas las instituciones invitadas aceptaron participar en el estudio, lo cual pudo interferir en la caracterización de la muestra.

## Conclusiones

El mayor porcentaje de los participantes eran niños, de sexo masculino perteneciente a estrato socioeconómico bajo, afiliados al régimen general de salud.

Los factores de riesgo más frecuentes para parálisis cerebral son la hipoxia perinatal, infecciones y traumas maternos y malformaciones congénitas, lo que nos muestra que la hipoxia perinatal sigue siendo una gran amenaza para la parálisis cerebral y continúa siendo una de las principales causas de esta condición.

Un 62,82% de niños con parálisis cerebral nace a término lo que se asocia directamente con un nivel menor de la función motora gruesa y mayor compromiso topográfico, lo cual puede explicarse debido al mayor desarrollo cerebral al final de la gestación y mayor probabilidad de implicar más funciones cerebrales durante la lesión.

## Consideraciones Éticas

Este estudio se encuentra avalado por el comité de bioética de la Universidad Metropolitana, quienes de acuerdo con la legislación colombiana, la Resolución

008430 de 4 de octubre de 1993 y su Artículo 11, categorizan este estudio como una investigación de riesgo mínimo. El presente estudio se apega a los principios éticos para estudios en seres humanos expuestos por la declaración de Helsinki. Previo a la aplicación de los instrumentos de recolección de la información, se solicitó la firma del consentimiento informado a los padres o representante legal de los participantes del estudio.

### Referencias

1. Graham KH, Rosenbaum P, Paneth N, Dan B, Lin JP, Damiano LD, et al. Cerebral palsy. Nat Rev Dis Primers. 2016 Jan 7;2:15082. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.82>
2. Jöud A, Sehlstedt A, Källén K, Westbom L, Rylander L. Associations between antenatal and perinatal risk factors and cerebral palsy: a Swedish cohort study. BMJ Open. 2020 Aug 7;10(8):e038453. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038453>
3. Morgan C, Fahey M, Roy B, Novak I. Diagnosing cerebral palsy in full-term infants. J Paediatr Child Health. 2018 Oct;54(10):1159-1164. <https://doi.org/10.1111/jpc.14177>
4. Korzeniewski SJ, Slaughter J, Lenski M, Haak P, Paneth N. The complex aetiology of cerebral palsy. Nat Rev Neurol. 2018 Sep;14(9):528-543. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0043-6>
5. Gulati S, Sondhi V. Cerebral Palsy: An Overview. Indian J Pediatr. 2018 Nov;85(11):1006-1016. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2475-1>
6. Taboada N, Quintero K, Casamajor M, González K, Marrero J, Cruz S, et al. Epidemiología de la parálisis cerebral en el Estado Plurinacional de Bolivia, 2009-2012. Rev. Peru. Epidemiol. 2013;17(2). Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=203129458006>
7. Martínez R, Angarita A, Rojas M, Rojas K, Velandia E. Caracterización de la discapacidad de una muestra de niños con parálisis cerebral de Bucaramanga y su área metropolitana, Colombia. Rev Fac Med Univ Nac Colomb. 2013; 61 (2). Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/39694>
8. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Censo general 2005. 2006. <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/censo-general-2005-1>
9. Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, Boyd RN, Brunstrom J, et al. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA Pediatr. 2017 Sep 1;171(9):897-907. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1689>
10. Wimalasundera N, Stevenson VL. Cerebral palsy. Pract Neurol. 2016 Jun;16(3):184-94. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001184>
11. Tseng, SH, Lee, JY, Chou, YL, Sheu, ML y Lee, YW. Asociación entre nivel socioeconómico y parálisis cerebral. PloS one. 2018;13 (1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191724>
12. García MI, Rodríguez SIA. Discapacidades y morbilidades en el cuidado familiar: una mirada desde la medicina de género. Arch Med Fam. 2020;22(1):19-26. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medfam/amf-2020/amf201d.pdf>
13. Forthun I, Strandberg-Larsen K, Wilcox AJ, Moster D, Petersen TG, Vik T, Lie RT, Uldall P, Tollånes MC. Parental socioeconomic status and risk of cerebral palsy in the child: evidence from two Nordic population-based cohorts. Int J Epidemiol. 2018 Aug 1;47(4):1298-1306. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy139>
14. Durkin MS, Benedict RE, Christensen D, Dubois LA, Fitzgerald RT, Kirby RS, et al. Prevalence of Cerebral Palsy among 8-Year-Old Children in 2010 and Preliminary Evidence of Trends in Its Relationship to Low Birthweight. Paediatr Perinat Epidemiol. 2016 Sep;30(5):496-510. <https://doi.org/10.1111/ppe.12299>
15. Ali A, Yalçın R, Ünlüer-Gümüştas A. Cranial MR characteristics of Cerebral Palsy cases and correlation of findings with clinical results. Turk J Pediatr. 2019;61(4):525-537. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2019.04.009>
16. Bearden DR, Monokwane B, Khurana E, Baier J, Baranov E, Westmoreland K, Mazhani L, Steenhoff AP. Pediatric Cerebral Palsy in Botswana: Etiology, Outcomes, and Comorbidities. Pediatr Neurol. 2016 Jun;59:23-9. <https://doi.org/10.1016/j.pediatr-neurol.2016.03.002>
17. Michael A, Taylor G, Campbell H, Lelea LL, Kirby RS. Cerebral Palsy: Diagnosis, Epidemiology, Genetics, and Clinical Update. Adv Pediatr. 2019 Aug;66:189-208. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2019.04.002>
18. Bugler KE, Gaston MS, Robb JE. Distribution and motor ability of children with cerebral palsy in Scotland: a registry analysis. Scott Med J. 2019 Feb;64(1):16-21. <https://doi.org/10.1177/0036933018805897>
19. Morgan C, Fahey M, Roy B, Novak I. Diagnosing cerebral palsy in full-term infants. J Paediatr Child Health. 2018 Oct;54(10):1159-1164. <https://doi.org/10.1111/jpc.14177>

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses con respecto a la información que se describe en el presente trabajo.

# Hipernatremia como factor pronóstico de mortalidad en trauma encefalocraneano severo

## *Hypernatremia as a prognostic factor of mortality in patients with severe traumatic brain injury*

Gustavo Adolfo Vásquez-Tirado,<sup>1</sup> Niler Manuel Segura-Plasencia,<sup>1</sup> María del Carmen Cuadra Campos,<sup>1</sup> Edinson Dante Meregildo-Rodríguez,<sup>2</sup> Yessenia Katherin Arbayza-Ávalos,<sup>1</sup> Claudia Vanessa Quispe-Castañeda,<sup>1</sup> Lissett Jeanette Fernández-Rodríguez<sup>1</sup>

### Resumen

**Introducción:** El trauma craneoencefálico severo es una patología frecuente, conlleva una morbimortalidad no despreciable. La hipernatremia podría considerarse un factor asociado a mal pronóstico con el fin de optimizar la terapéutica en el grupo de pacientes de alto riesgo. Se determinó si la hipernatremia es un factor pronóstico de mortalidad en pacientes con trauma craneoencefálico en un hospital público que es centro de referencia local en trauma. **Material y Métodos:** Se realizó muestreo no probabilístico de pacientes con trauma encefalocraneano severo, adultos, ambos sexos de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo, Perú en el periodo del 2015–2018. **Resultados:** La mortalidad en el grupo con y sin hipernatremia fue de 38% y 6% respectivamente ( $p=0,001$ ). La diferencia de medias de la natremia entre el grupo con y sin mortalidad fue de 21,86 (IC 95% 18,2-25,5) ( $p=0,000$ ). En el análisis multivariado encontramos a la hipernatremia con OR ajustado de 16,73 (IC 95% 1,96-142,82) ( $p=0,01$ ). La curva ROC mostró un rendimiento adecuado para predecir la mortalidad, con un AUC de 0,878 (IC 95% 0,77-0,97) ( $p=0,000$ ). **Conclusión:** La hipernatremia es un factor pronóstico de mortalidad en pacientes con trauma encefalocraneano severo.

**Palabras clave:** Hipernatremia, trauma encefalocraneano severo, mortalidad

### Abstract

**Background:** A severe traumatic brain injury is a frequent pathology, it implies a non-negligible morbidity and mortality. Hypernatremia could be considered a factor associated with poor prognosis in order to optimize treatment in the group of high-risk patients. We aim to determine if hypernatremia is a prognostic factor of mortality in patients with severe traumatic brain injury in a public hospital which is a local reference center in trauma. **Material and Methods:** We performed a non-probabilistic sampling of adult patients of both sexes with severe traumatic brain injury from the Intensive Care Unit of the Hospital Regional Docente de Trujillo, Perú during the 2015–2018 period. **Results:** Mortality in the group with and without hypernatremia was 38% and 6% respectively ( $p=0.001$ ). The difference in natremia mean values between the group with and without mortality was 21,86 (95% CI 18.2-25.5) ( $p=0.000$ ). In the multivariate analysis, we found hypernatremia with adjusted OR of 16.73 (95% CI 1.96-142.82) ( $p=0.01$ ). The ROC curve showed adequate performance to predict mortality, with an AUC 0.878 (95% CI 0.77-0.97) ( $p=0.00$ ). **Conclusion:** Hypernatremia is a prognostic factor of mortality in patients with severe traumatic brain injury.

**Keywords:** Hypernatremia, severe traumatic brain injury, mortality

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 2, 2022

### Introducción

El trauma encefalocraneano (TEC) se define como la alteración de la función cerebral o evidencia de lesión cerebral causado por una fuerza externa.<sup>1</sup> Representa una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial en adultos menores de 35 años. En el 2009 el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de

Estados Unidos (EEUU) reportó que existen al menos 2 millones de visitas a emergencias en dicho país, 300 000 hospitalizaciones y 52 000 muertes por esta causa.<sup>2</sup>

El TEC es una patología que representó una causa importante de mortalidad en menores de 44 años durante el año 2009, siendo el mayor porcentaje en personas jóvenes y de edad media. El impacto sobre la discapacidad ajus-

<sup>1</sup>Escuela de Medicina, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú

<sup>2</sup>Escuela de Medicina, Universidad César Vallejo, Trujillo, Perú

Correspondencia:

Gustavo A. Vásquez Tirado

Dirección: Camelias 990 Dpto 401 Palmeras del Golf, Trujillo, Perú

Teléfono: +51947474019

Email: gavn13@gmail.com

tada en años de vida perdidos es de aproximadamente 15% en Estados Unidos.<sup>1,2</sup> En todos los grupos de edad, corresponde a la 5° causa de muerte, luego de enfermedades cardiovasculares, neoplasias malignas, enfermedad respiratoria crónicas, y enfermedades cerebrovasculares. Según la definición operacional para vigilancia propuesta por la CDC, se entiende al TEC como el resultado de la transferencia de energía hacia la cabeza.<sup>3,4</sup>

Además, un metaanálisis basado en datos europeos estimó la incidencia en alrededor de 235 admisiones debidas a TEC por cada 100 000 ingresos por año en la Comunidad Europea, con una tasa de mortalidad de 15,4 por cada 100 000 por año.<sup>2,3</sup>

En países de Latinoamérica no hay datos epidemiológicos suficientes de esta patología. En México, en el año 1991, Masini<sup>5</sup> estimó una incidencia de TEC en 341/100 000 pacientes por año. Fernandes y Silva,<sup>2</sup> en el año 2007, sobre datos epidemiológicos en Brazil reportan una incidencia de 37/100 000 habitantes.

La fisiopatología del TEC severo es muy compleja, incluyendo isquemia cerebral luego de la presencia de hipertensión intracraneana (HIC), lo cual es un marcador de peor pronóstico a futuro en cuanto a discapacidad. El tratamiento de dicha HIC es beneficioso para garantizar un mejor resultado a largo plazo y supervivencia de los pacientes con TEC severo. Su tratamiento consiste en craniectomía descompresiva, sedación, relajación muscular y tratamiento con anti-edema cerebral con soluciones hipertónicas o manitol.<sup>6</sup>

Investigaciones actuales en TEC han tenido gran avance en la prevención secundaria. Se ha aseverado que episodios tan cortos de hipotensión/hipoperfusión o hipoxemia son causa importante de dicha lesión secundaria en TEC y conllevan pronósticos sombríos tanto a corto como a largo plazo.<sup>7</sup>

La hipernatremia es un estado muy frecuente en los pacientes críticos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Está asociado a un estado hiperosmolar, el cual tiene muchas consecuencias nefastas en el organismo. Ha mostrado ser un factor de riesgo independiente de mortalidad en dichos pacientes críticos. Sus mecanismos de génesis son ganancia externa de sodio (uso de soluciones hipertónicas) o pérdida de agua libre.<sup>8,9,10</sup> Desde el punto de vista fisiopatológico sobre la hipernatremia en TEC encontramos que puede haber efectos nocivos de éste a nivel neurológico como déficit neurológico severo y desmielinización cerebral, pero a valores de natremia entre 145 – 155 mEq/l lograría control de edema cerebral con mínimas noxas por mecanismos antes citados.<sup>11</sup>

Por lo tanto, es importante conocer los factores asociados a mal pronóstico, adecuadamente validados, a través de generación de evidencia científica local que sirvan como elementos predictores de desenlace perjudicial en estos pacientes con TEC severo y a la vez nos ayuden al enfoque del manejo diario de estos pacientes para optimizar el trata-

miento oportuno pronóstico de esta patología, principalmente aquellos con factores de mal pronóstico. La presente investigación evalúa el rol de la hipernatremia como factor pronóstico para mortalidad en trauma encefalocraneano severo.

### Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, de tipo cohortes en pacientes con trauma encefalocraneano severo del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el período de enero del 2015 a diciembre del 2018. Se incluyeron a todos los pacientes adultos mayores de 16 años de ambos sexos con diagnóstico de trauma encefalocraneano severo, con hipernatremia para el grupo de expuestos, y sin hipernatremia para el grupo de no expuestos. Se excluyeron a los pacientes que fallecieron antes de las primeras 24 horas de admisión a UCI, pacientes con uso prolongado de diuréticos o corticoides y pacientes con tumores de hipófisis.

Se revisó la información del registro del Libro de Ingresos/Egresos con el que cuenta la UCI del hospital en mención, y se identificaron aquellos pacientes que cumplían con los criterios de selección. Una vez obtenido el número de Historia Clínica de cada paciente, se revisó en Archivo del hospital para recopilar la información necesaria, la cual fue plasmada en la Hoja de Recolección de Datos, diseñada exclusivamente para el presente trabajo de investigación.

Con dicha información se construyó una base de datos donde se ingresó de manera consecutiva a los pacientes en los dos grupos de estudio. Se recolectaron variables demográficas, clínicas y de apoyo al diagnóstico (laboratorio y neuroimágenes) con las cuales se realizó el análisis estadístico correspondiente.

El dosaje del sodio sérico se obtuvo del paciente como parte de la toma de gases arteriales y electrolitos, según protocolo de procedimientos de toma de muestra de dicho examen con el que cuenta la institución. Se dosaron al menos dos muestras diarias de sodio sérico como protocolo en el paciente neurocrítico.

Se tomó como definición de hipernatremia a un valor de sodio sérico (Na sérico) mayor a 150 mmol/l. El valor de natremia a considerar fue el más alto obtenido durante los 7 primeros días de ingreso a UCI y que se mantenga en al menos 2 controles más, los cuales deben tener una diferencia de 12 horas con respecto al primero.<sup>12</sup> Se clasificó la hipernatremia en leve, moderada y severa de la siguiente manera: Hipernatremia leve: 150 mmol/l  $\leq$  Na sérico < 155 mmol/l, Hipernatremia moderada: 155  $\leq$  Na sérico < 160 mmol/l e Hipernatremia severa: Na sérico > 160 mmol/l. Aquellos con hipernatremia se incluyeron en el Grupo Expuesto, aquellos con sodio normal se incluyeron en el Grupo No Expuesto.

El manejo de los pacientes con TEC severo se hizo según las guías internacionales actualmente establecidas. El manejo anti-edema cerebral se hace de primera línea con uso de soluciones hipertónicas o manitol.

Los datos fueron recolectados en la Base de Datos diseñada en SPSS v 25.0. Se construyeron los datos relevantes en cuadros y gráficos. Se calcularon frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central.

Se realizó en un primer momento un análisis bivariado, luego, con aquellos factores que fueron estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ) se realizó un análisis multivariado con regresión logística binomial para evaluar los estadígrafos ajustados.

El estudio tomó en cuenta los principios éticos, mantuvo la confidencialidad de la información tomada de las Historias Clínicas, no siendo expuestas a terceros (de acuerdo a Pauta 18 de CIOMS, Ley General de Salud), y obtuvo la autorización institucional del comité de ética.

## Resultados

Se evaluó un total de 100 pacientes con TEC severo, de los cuales 50 correspondieron a pacientes para el grupo de cohorte expuesta (con hipernatremia) y 50 pacientes para el grupo de cohorte no expuesta (sin hipernatremia) que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

La edad promedio del grupo con hipernatremia fue de  $44,64 \pm 19,62$  años y del grupo sin hipernatremia de  $40,48 \pm 20,43$  años ( $p=0,302$ ). Con respecto al sexo se encontró que en ambos grupos fue el sexo masculino el predominante con 82% ( $n=41$ ) para el grupo de hipernatremia y 88% ( $n=44$ ) para el grupo sin hipernatremia ( $p=0,401$ ).

El mecanismo del TEC mostró que debido a accidente de tránsito ha primado tanto en los grupos con y sin hipernatremia con 78% ( $n=39$ ) y 80% ( $n=40$ ) de pacientes respectivamente ( $p=0,559$ ), en segunda instancia el mecanismo encontrado es el de caída libre. Cuando se valoró el tiempo transcurrido entre que el paciente llega a emergencia y es admitido en UCI se encontró que aproximadamente sólo la tercera parte de pacientes de ambos grupos con y sin hipernatremia son admitidos dentro de las primeras 24 horas, no hubo diferencia en los tiempos entre ambos grupos ( $p=,674$ )

En cuanto a la necesidad del uso de vasopresores desde el abordaje inicial a los pacientes con TEC severo tenemos que se usó en el 70% ( $n=35$ ) de pacientes con hipernatremia y en el 40% ( $n=20$ ) de pacientes sin hipernatremia con diferencia estadística significativa ( $p=,003$ ). El número de días de tratamiento antiedema cerebral fue de  $5,36 \pm 1,83$  y  $4,34 \pm 1,70$  días tanto para el grupo con y sin hipernatremia respectivamente con diferencia estadística significativa ( $p=0,005$ ). (Tabla 1)

En cuanto al estado de conciencia de ingreso, valorado a través de la Escala de coma de Glasgow (ECG), se encontró  $7,78 \pm 2,65$  y  $7,32 \pm 2,67$  puntos en el grupo con y sin hipernatremia respectivamente ( $p=0,389$ ). La valoración del score SOFA al ingreso fue mayor en el grupo con hipernatremia con  $6,42 \pm 2,76$  y de  $4,98 \pm 2,3$  puntos para el grupo sin hipernatremia, con diferencia estadística

**Tabla 1.** Distribución de pacientes según características clínicas e hipernatremia.

Características Clínicas	Hipernatremia		Valor p
	Si (n=50)	No (n=50)	
Edad (años)	$44,64 \pm 19,62$	$40,48 \pm 20,43$	0,302
Sexo (M/T)	41 (82%)	44 (88%)	0,401
Mecanismo			0,559
AT	39 (78%)	40 (80%)	
Caída libre	10 (20%)	9 (18%)	
PAF	0 (0%)	1 (2%)	
Otro	1 (2%)	0 (0%)	
Trauma asociado			0,652
Ninguno	35 (70%)	39 (78%)	
Torácico	10 (20%)	7 (14%)	
Otro	5 (10%)	4 (8%)	
Tiempo E/UCI			0,674
< 24 horas	18 (36%)	17 (34%)	
24 – 48 horas	14 (28%)	11 (22%)	
> 48 horas	18 (36%)	22 (44%)	
Qx (Si/T)	21 (42%)	21 (42%)	1,000
N. Vasopresores	35 (70%)	20 (40%)	<b>0,003</b>
Tto antiedema	49 (98%)	50 (100%)	0,315
Días tto antiedema	$5,36 \pm 1,83$	$4,34 \pm 1,70$	<b>0,005</b>

T student para variables cuantitativas; X2 para variables cualitativas. M = masculino; T = total

AT = accidente de tránsito; PAF = Proyectil de arma de fuego; E = emergencia; Qx = Necesidad de cirugía de emergencia. Tto antiedema = SSH

Fuente = Base de datos ad hoc

significativa ( $p=0,006$ ). La glicemia de ingreso fue mayor en el grupo con hipernatremia que sin ella, con valor de  $154,52 \pm 56,44$  y  $133,38 \pm 38,94$  mg/dl respectivamente, con diferencia estadística significativa ( $p=0,032$ ). No hubo diferencia en los valores de creatinina ni hematocrito de ingreso en los grupos con y sin hipernatremia.

Cuando se valoró el Puntaje de Rotterdam según la tomografía cerebral de inicio, encontramos un puntaje mayor en el grupo con hipernatremia  $3,46 \pm 0,91$  puntos comparado con el grupo sin hipernatremia con  $2,84 \pm 0,89$  puntos, con significancia estadística ( $p=0,001$ ).

En el análisis bivariado, cuando se evalúa la mortalidad encontramos que la mortalidad en el grupo con hipernatremia fue mayor al grupo sin hipernatremia, con 38% ( $n=19$ ) de pacientes en comparación con 6% ( $n=3$ ), con diferencia altamente significativa estadísticamente ( $p=0,001$ ). (Tabla 2)

En el análisis multivariado, al construir un modelo de regresión logística binaria, con aquellas variables con diferencia estadística significativa en el primer análisis bivariado para predecir mortalidad en pacientes con TEC severo, encontramos que solamente dos variables muestran significancia, el score SOFA con un OR ajustado de 2,87 (IC al 95% 1,79 – 4,60) ( $p=0,001$ ) y la hipernatremia con OR ajustado de 16,73 (IC al 95% 1,96 – 142,82) ( $p=0,01$ ). (Tabla 3)

**Tabla 2.** Distribución de pacientes según características clínicas y laboratoriales e hipernatremia.

Características Clínicas	Hipernatremia		Valor p
	Si (n=50)	No (n=50)	
ECG ingreso	7,78 ± 2,65	7,32 ± 2,67	0,389
Score SOFA	6,42 ± 2,76	4,98 ± 2,39	<b>0,006</b>
Creatinina	0,81 ± 0,37	0,81 ± 0,93	1,000
Glucosa	154,52 ± 56,44	133,38 ± 38,94	<b>0,032</b>
Hematocrito	35,16 ± 6,53	34,16 ± 6,43	0,442
Score Rotterdam	3,46 ± 0,91	2,84 ± 0,89	<b>0,001</b>
Fallecimiento	19 (38%)	3 (6%)	<b>0,001</b>
Día de fallecimiento	3,24 ± 5,20	0,18 ± 0,75	<b>0,001</b>

T student para variables cuantitativas; X2 para variables cualitativas. ECG = Escala de Coma de Glasgow

Fuente = Base de datos ad hoc

**Tabla 3.** Análisis multivariado para predecir mortalidad en pacientes con traumatismo encefalocraneano severo.

Variables	B	Wald	Valor p	ORa	IC 95%
Disfunciones de órgano / SOFA Score (UCI)	1,05	19,23	0,001	2,87	1,79 4,60
Hipernatremia	2,82	6,63	0,010	16,73	1,96 142,82

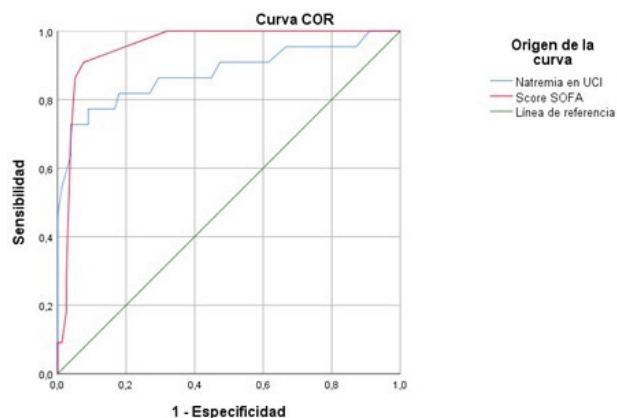
ORa = OR ajustado

Fuente = Base de datos ad hoc

**Tabla 4.** Área bajo la curva (AUC) para predecir mortalidad según natremia y sofa en pacientes con trauma encefalocraneano severo.

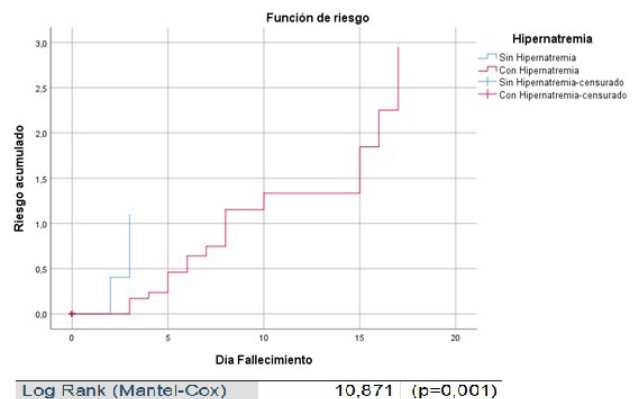
Variables	AUC	Valor p	IC al 95%
Natremia en UCI	0,878	0,000	0,777 – 0,979
Score SOFA	0,954	0,000	0,912 – 0,995

Fuente = Base de datos ad hoc



**Figura 1.** Curvas de los valores de sensibilidad y el complemento de la especificidad para predecir mortalidad en pacientes con trauma encefalocraneano severo.

Al construir la curva ROC de las dos variables que resultan ser significativas en el análisis multivariado (natremia y score SOFA), tenemos que ambas tienen un rendimiento adecuado para predecir la mortalidad, con un valor de área bajo la curva (AUC) para la natremia de



**Figura 2.** Curva de mortalidad de Kaplan-Meier mostrando función de riesgo para mortalidad según natremia en pacientes con trauma encefalocraneano severo.

0,878 (IC al 95% 0,777 – 0,979) (p=0,000) y con valor de AUC para el score SOFA de 0,954 (IC al 95% 0,912 – 0,995) (p=0,000). (Tabla 4) (Figura 1)

El mayor valor del Índice de Youden (IY) para natremia se encontró en el valor de natremia de 164,5 con un valor de IY de 0,689 (Sensibilidad de 72,7% y Especificidad de 96,2%) y para el score de SOFA se encontró en el valor de SOFA de 6,5 con un valor de IY de 0,832 (Sensibilidad de 90,9% y Especificidad de 92,3%).

El análisis de mortalidad con las curvas de Kaplan-Meier mostrando la función de riesgo de mortalidad para los grupos con hipernatremia o no mostró diferencia estadísticamente significativa (Log Rank (Mantel-Cox) = 10,871 (p=0,001)) (Figura 2).

## Discusión

El trauma encefalocraneano (TEC) constituye un problema de salud muy serio debido a que la población afectada, que corresponde principalmente a personas jóvenes y económicamente activas, supone una carga social y de salud pública importante. Los estados de secuela debido al trauma son considerables.<sup>13</sup>

La edad promedio de pacientes con TEC severo reportada por Areas et al.<sup>14</sup> evaluando predictores de mortalidad en TEC severo, en un estudio multicéntrico en Brasil, encuentra que el 86.5% de su población fueron varones y cuyas edades promedio oscilaban entre 18 a 34 años (52%) y entre 35 a 65 años (40%), con un promedio de edad de 38 años. Hoffman et al.<sup>12</sup> en un estudio nacional con una cohorte de 90121 pacientes con TEC severo, para evaluar los efectos de la hipernatremia y el pronóstico de dichos pacientes, encuentra un 30% de su población en rango de edades entre 35 a 64 años y sobre esta edad también 30% (p<0.001), siempre con un 60% de pacientes varones como sexo mayoritario (p<0.001). Ortiz-Prado et al.<sup>13</sup> en un estudio epidemiológico nacional en Ecuador, durante una década, encuentra que casi 70% de pacientes con TEC grave son varones, las edades promedio varían entre 20

a 39 años, incluso encontrando desenlace fatal mayor en este grupo, con una presentación de 30%. Estas realidades -muy similares a la nuestra- expresan lo encontrado en nuestro estudio, donde la mayor cantidad de pacientes con TEC severo corresponde a varones de edades entre el 20 a 30 años. La razón tiene que ver principalmente con el análisis del mecanismo del trauma.

Cuando se evalúa el mecanismo de lesión del TEC, encontramos que, Gang et al.<sup>15</sup> en un estudio de 3 642 pacientes con TEC, el 62,4% correspondió a accidentes de tránsito, seguido del 32,6% debido a caídas y 0,7 por heridas penetrantes con una diferencia significativa con respecto al mecanismo por accidente de tránsito ( $p < 0.01$ ). Dichos hallazgos son muy similares a los encontrados por nuestra investigación, considerando que el hospital donde lo realizamos es un centro referencial regional de trauma.

Cuando se evalúa el estado de conciencia de ingreso a emergencia a través de la ECG, Vedantam et al.<sup>16</sup> en un estudio morbilidad asociada a hipernatremia en pacientes con TEC grave, encuentra que el grupo de normonatremia presentó un promedio de ECG de  $5,4 \pm 1,9$  y en el grupo de hipernatremia de  $3,8 \pm 1,4$  con diferencia estadística significativa ( $p < 0,001$ ). A su vez, Li et al.<sup>17</sup> en un estudio que evalúa la severidad de la hipernatremia y el riesgo de muerte en pacientes con TEC encontró que el ECG al ingreso de los pacientes con normonatremia fue de 8 y con hipernatremia fue de 3 con diferencia estadística significativa ( $p < 0,001$ ). El estado de conciencia inicial ha sido señalado en múltiples investigaciones como un predictor de mortalidad independiente, entendiendo que, a menor valor de ECG al ingreso, mayor el riesgo de mortalidad. Nuestro estudio encuentra que los valores de ECG son menores en el grupo con normonatremia que en el de hipernatremia con valores de  $7,78 \pm 2,65$  y  $7,32 \pm 2,67$ , evidenciando que el valor de ECG es menor en el grupo con hipernatremia como en investigaciones previas, pero sin significancia estadística.

Los scores pronósticos de mortalidad en pacientes críticos, en general, han mostrado ser adecuados. En TEC severo, Tan et al.<sup>18</sup> muestra que el score de APACHE II al ingreso es un factor pronóstico de mortalidad, encontrando HR 1,05 (IC de 1,01-1,10) ( $p = 0,02$ ). Nosotros valoramos como score de ingreso al SOFA, el cual muestra relación con la mortalidad cuando se hace el análisis bivariado, manteniéndose en el análisis multivariado junto con la hipernatremia con un OR ajustado de 2,87 (IC de 1,79 - 4,60) ( $p = 0,001$ ), hallazgo que coincide con lo mencionado en investigaciones previas.

Por otro lado, existe también scores pronósticos basados en imágenes, los cuales valoran riesgo de mortalidad en pacientes con TEC. Pargaonkar et al.<sup>19</sup> en un estudio de scores pronósticos de mortalidad en TEC severo evalúa al score de Marshall, Rotterdam y Helsinki, encontrando que presentan adecuada predicción de mortalidad,

obteniendo un AUC de 0,742, 0,751 y 0,815 respectivamente. Nuestra investigación muestra que existe mayor valor del Score de Rotterdam en el grupo de pacientes con hipernatremia ( $p = 0,001$ ) pero no se mantiene en el análisis multivariado. Probablemente se deba a que nuestro grupo de estudio tuvo una muestra menor en comparación a la investigación mencionada por Pargaonkar.

Finalmente, cuando analizamos el riesgo de mortalidad al presentar hipernatremia en pacientes con TEC severo encontramos algunas series que lo demuestran, por ejemplo, Aiyagari et al.<sup>20</sup> evaluó una cohorte de 4296 pacientes en mayores de 17 años con TEC severo, tratados con osmotherapia con manitol, encontró que los factores que se asocian a mortalidad luego del análisis multivariado fueron ECG, edad, comorbilidades cardiovasculares, necesidad de ventilación mecánica, creatinina, además, que la hipernatremia severa se asocia a mortalidad hospitalaria, obteniendo en un análisis multivariado un OR ajustado de 4,8 (IC de 2,4 - 9,6) ( $p < 0,001$ ). También, Li et al.<sup>17</sup> en un estudio de 881 pacientes con TEC donde evalúa la severidad de la hipernatremia y el riesgo de muerte, en el análisis multivariado, los factores asociados a mortalidad son el ECG, APACHE II, hipernatremia (y dentro de éste la hipernatremia severa) con un OR ajustado de 29,25 (IC de 11,50-74,39) ( $p < 0,001$ ), siendo, además, los subgrupos de hipernatremia leve y moderada también factores independientes de riesgo de mortalidad. Maggiore et al.<sup>21</sup> en un estudio con 130 pacientes con TEC severo para evaluar la hipernatremia y mortalidad encuentra que, al realizar una valoración de riesgos para mortalidad, la presencia de hipernatremia ajustado por uso de desmopresina (por diabetes insípida central) obtuvo un HR 3,00 con IC (1,34-6,51) ( $p = 0,003$ ). En nuestra investigación encontramos que la hipernatremia se asocia a mortalidad con un OR ajustado de 16,73 con IC (1,96-142,82) ( $p = 0,01$ ).

Es notable la información sobre la relación entre la hipernatremia y mortalidad en los pacientes con TEC severo como evidenciamos con lo mencionado en investigaciones similares. La causa de hipernatremia en el contexto del TEC tiene múltiples etiologías, se asocia a pérdida de agua debido a la osmotherapia por manitol, la presencia de diabetes insípida central debido al TEC y al mismo uso de solución salina hipertónica (SSH). Dichos elementos se constituyen variables confusoras necesarias a tener en cuenta.<sup>22</sup> En nuestro trabajo, en el servicio de cuidados intensivos donde realizamos la presente investigación, según nuestros protocolos, se administra como tratamiento de hipertensión intracraneana la SSH al 3 y 7%. Dicha situación, como variable confusora, fue analizada en nuestro modelo de regresión logística, encontrando que, de nuestra cohorte de 100 pacientes, excepto en 1 no se usó SSH, por ende, no hay diferencia de presentación de hipernatremia debido al uso de SSH ( $p = 0,315$ ). Otros autores señalan resultados similares cuando se controla por esta



variable de confusión, demostrando que, si bien el uso de SSH podría causar hipernatremia, ésta es leve.<sup>23</sup> Tan et al.<sup>18</sup> cuando en su investigación evalúa la interacción de uso de SSH e hipernatremia con mortalidad en pacientes con TEC severo, encuentra en el análisis de regresión logística que dicha interacción no se asocia a mortalidad, con un HR 1,53 (IC 0,16 – 14,66) (p=0,79). Con respecto a la presencia de diabetes insípida central (DIC), otra variable confusora a controlar, su diagnóstico requiere natremia mayor a 145 mmol/l, poliuria (3,5 litros orina al día), osmolaridad urinaria mayor a 300 mOsm/l, por ende, tomamos solamente a la presencia de poliuria como un subrogado de la DIC, pero nuestra data no muestra la presencia de ningún paciente con poliuria, por lo que no fue necesario controlar esta variable confusora. La presentación de DIC en pacientes con TEC severo muestra asociación independiente para mortalidad, aunque la presencia en las series revisadas es muy variable, yendo desde un 10 hasta 89%, rango muy amplio que impide, a la hora de analizar, si es que presenta asociación con la presencia de hipernatremia, aunque algunas investigaciones muestran que solamente un porcentaje muy pequeño, menor de 5% de pacientes con hipernatremia podría deberse a la presencia de DIC, manteniendo, finalmente el resultado de asociación entre hipernatremia y mortalidad como ya se expuso.<sup>8,23,24</sup>

Las limitaciones del presente trabajo incluyen que no realizamos muestreo probabilístico ante la cantidad reducida de pacientes registrados en nuestros datos, además, se usó a la poliuria como subrogado de la sospecha de diabetes insípida central por no contar con dosajes respectivos.

Finalmente, podemos concluir que la hipernatremia es un factor pronóstico de mortalidad en pacientes con TEC severo en el Hospital Regional Docente de Trujillo. Además de los ya clásicos factores de mal pronósticos es importante incorporar a la hipernatremia como uno más. Recomendamos realizar estudios con mayor población y con otros centros de trauma para poder buscar modelos de predicción más sofisticados, siempre comparando su validez con la hipernatremia como factor independiente de predicción de mortalidad.

### Referencias

1. Hawryluk G, Bullock R. Past, Present and Future of Traumatic Brain Injury Research. *Neurosurg Clin N Am* 2016; 27(4): 375-396. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2016.05.002>
2. de Almeida CER, de Sousa Filho JL, Dourado JC, Gontijo PAM, Dellaretti MA, Costa BS. Traumatic Brain Injury Epidemiology in Brazil. *World Neurosurg.* marzo de 2016;87:540-7. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.10.020>
3. Majdan M, Plancikova D, Brazinova A, Rusnak M, Nieboer D et al. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis.

- Lancet Public Health. 2016, 1(2): 76-84. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30017-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30017-2)
4. Faul M, Coronado V. Epidemiology of traumatic brain injury. En: rafman J, Salazar M editores. *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 127. 3a ed. Estados Unidos: Elsevier; 2015. p. 3-13. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52892-6.00001-5>
5. Masini M. Epidemiological profile of craniocerebral injuries in the Federal District in 1991. *J Bras Neurol* 1991; 5: 61-68. <https://doi.org/10.22290/jbnc.v5i2.129>
6. Winkler E, Minter D, Yue J, Manley G. Cerebral Edema in Traumatic Brain Injury. *Pathophysiology and Prospective Therapeutic Targets.* *Neurosurg Clin N Am* 2016; 27(4): 473-488. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2016.05.008>
7. Stein D, Feather C, Napolitano L. Traumatic Brain Injury Advances. *Crit Care Clin* 2017; 33(1): 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.08.008>
8. Mangat HS. Hypertonic saline infusion for treating intracranial hypertension after severe traumatic brain injury. *Crit Care Lond Engl.* 20 de febrero de 2018;22(1):37. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1963-7>
9. Funk G, Lindner G, Druml W. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med* 2010; 36: 304-11. <https://www.doi.org/10.1007/s00134-009-1692-0>
10. Waite M, Fuhrman S, Badawi A, Zuckerman I, Franey C. Intensive care unit-acquired hypernatremia is an independent predictor of increased mortality and length of stay. *Journal of Critical Care* 2013; 28: 405-412. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2012.11.013>
11. Wells DL, Swanson JM, Wood GC, Magnotti LJ, Boucher BA, Croce MA, et al. The relationship between serum sodium and intracranial pressure when using hypertonic saline to target mild hypernatremia in patients with head trauma. *Crit Care Lond Engl.* 15 de octubre de 2012;16(5):R193. <https://doi.org/10.1186/cc11678>
12. Hoffman H, Jalal M, Chin L. Effect of Hypernatremia on Outcomes After severe Traumatic Brain Injury: A Nationwide Inpatient Sample analysis. *World Neurosurg* 2018. e1-e7. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.089>
13. Ortiz-Prado E, Mascialino G, Paz C, Rodriguez-Lorenzana A, Gómez-Barreno L, Simbaña-Rivera K, et al. A Nationwide Study of Incidence and Mortality Due to Traumatic Brain Injury in Ecuador (2004-2016). *Neuroepidemiology.* 2020;54(1):33-44. <https://doi.org/10.1159/000502580>
14. Areas F, Schwarzbald M, Diaz A, Rodrigues I, Sousa D, Ferreira C, et al. Predictors of Hospital Mortality and the Related Burden of Disease in Severe Traumatic Brain Injury: A Prospective Multicentric Study in Brazil. *Front. Neurol* 2019. 10(43):1-8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00432>

15. Gang M, Hong K, Shin S, Song K, Ro Y, Kim T et al. New prehospital scoring system for traumatic brain injury to predict mortality and severe disability using motor Glasgow Coma Scale, hypotension, and hypoxia: a nationwide observational study. *Clin Exp Emerg Med* 2019;6(2):152-159. <https://doi.org/10.15441/ceem.18.027>
16. Vedantam A, Robertson C, Gopinath S. Morbidity and mortality associated with hypernatremia in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* 2017. 43 (5): 1-5. <https://doi.org/10.3171/2017.7.FOCUS17418>
17. Li M, Hu Y, Chen G. Hypernatremia severity and the risk of death after traumatic brain injury. *Injury* 2012; 44(9): 1213-1218. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2012.05.021>
18. Tan S, Kolmodin L, Sekhon M, Qiao L, Zou J, Henderson W et al. The effect of continuous hypertonic saline infusion and hypernatremia on mortality in patients with severe traumatic brain injury: a retrospective cohort study. *J Can Anesth* 2016; 63. <https://doi.org/10.1007/s12630-016-0633-y>
19. Pargaonkar R, Kumar V, Menon G, Hegde A. Comparative study of computed tomographic scoring systems and predictors of early mortality in severe traumatic brain injury. *Journal of Clinical Neuroscience* 2019. 66:100-106. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.05.011>
20. Aiyagari V, Deibert E, Diringier M. Hypernatremia in the neurologic intensive care unit: how high is too high?. *J Crit Care*. 2006 Jun;21(2):163-72. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2005.10.002>
21. Maggiore H, Picetti E, Antonucci E, Parenti E, Regolisti G, Mergoni M et al. The relation between the incidence of hypernatremia and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care* 2009; 13(4): 1-9. <https://doi.org/10.1186/cc7953>
22. Helmy A, Vizcaychipi M, Gupta A. Traumatic brain injury: intensive care management. *Br J Anaesth* 2007, 99(1):32-42. <https://doi.org/10.1093/bja/aem139>
23. Hadjizacharia P, Beale EO, Inaba K, Chan LS, Demetriades D: Acute diabetes insipidus in severe head injury: a prospective study. *J Am Coll Surg* 2008, 207(4):477-484. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.04.017>
24. Capatina C, Paluzzi A, Mitchell R, Karavitaki N. Diabetes insipidus after traumatic brain injury. *J Clin Med* 2015; 4, 1448-1462. <https://doi.org/10.3390/jcm4071448>

# Psychiatrists available in the Ecuadorian Public Health System and Psychiatry Residency Programs in Ecuador – A cross-sectional analysis

## *Psiquiatras disponibles en el Sistema de Salud Público y Programas de Residencia en Psiquiatría del Ecuador – Un análisis transversal*

Joffre A. Wong-Ayoub,<sup>1</sup> Iliana San Andrés-Suárez,<sup>1</sup> David Santana,<sup>1</sup> Joyce Meza-Venegas,<sup>1</sup> Eric Urquizo-Rodríguez,<sup>1</sup> Martha Arévalo-Mora,<sup>2</sup> Carla Avellán,<sup>3</sup> Daniel Moreno-Zambrano.<sup>1</sup>

### Abstract

**Introduction:** In 2008, Ecuador's mental health profile displayed deficiencies due to the lack of psychiatrists and psychiatry residency programs. The same year, access to universal health care, was instituted as a right in the Constitution. There are no studies on the Public Health System's capacity to provide mental health services, hence an updated analysis of the number of psychiatrists and psychiatry training programs available is required. **Objective:** To determine the number of psychiatrists available through the Public Health System and to calculate the ratio of psychiatrist per 10,000 population; to establish the number of residency programs available. **Methods:** Cross-sectional analysis of the data available from the Ecuadorian Public Health System and the Higher Education Council of Ecuador. Ratios were calculated using data from the National Institute of Statistics and Censuses. **Results:** Ecuador's psychiatrists ratio is 0.08:10,000 and the adjusted ratio (psychiatrists and psychologists) is 0.65:10,000. The Public Health System has 138 psychiatrists, concentrated in Pichincha (n=51) and Guayas (n=27). Three provinces had no psychiatrists available. There are two psychiatry training programs in Quito. **Conclusion:** Ecuadorian Public Healthcare holds a shortage of psychiatrists which inhibit the minimum ideal ratio fulfillment, along with a noticeable lack of psychiatric training programs availability.

**Keywords:** public health, mental health, psychiatry, Ecuador

### Resumen

**Introducción:** En 2008, el perfil de salud mental del Ecuador exhibió falencias por la falta de psiquiatras y entrenamiento psiquiátrico. Ese año, se instituyó la salud como derecho en la constitución. No existen publicaciones que estudien la capacidad para proveer salud mental del Sistema Público, por lo que, análisis actualizados del número de psiquiatras y programas de entrenamiento son requeridos. **Objetivo:** Determinar el número de psiquiatras y calcular su ratio por cada 10,000 habitantes en la red de salud pública ecuatoriana; describir la oferta actual nacional de posgrados psiquiátricos. **Métodos:** Análisis transversal de datos públicos de la Red Integral Pública de Salud y del Consejo de Educación Superior. Para calcular el ratio usamos datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos. **Resultados:** El ratio total en Ecuador es 0.08:10,000 y el ratio ajustado (psiquiatras y psicólogos) es 0.65:10,000. El país cuenta con 138 psiquiatras en la red de salud pública, concentrados en Pichincha (n=51) y Guayas (n=27). Tres provincias no cuentan con servicio de psiquiatría. Al momento sólo existen dos programas de residencia, ambos en Quito. **Conclusión:** El estudio evidenció que Ecuador no cumple la relación ideal establecida para suplir la demanda de psiquiatras eficientemente, además de una notable escasez de posgrados para la especialidad.

**Palabras clave:** salud pública, salud mental, psiquiatría, Ecuador

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 2, 2022

### Introduction

The 2019 Global Burden Disease Study (GBDS) revealed that mental disorders remained among the top ten leading causes of burden worldwide, with no evi-

dence of reduction since 1990.<sup>1</sup> In 2020, the emergence of the COVID-19 pandemic led to a dramatic rise in mental disorders.<sup>2-4</sup> Ecuador, as a GBDS member, reported a 33.4% rate of total disability attributable to mental and

<sup>1</sup>Universidad Católica de Santiago De Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

<sup>2</sup>Universidad Espíritu Santo. Samborondón, Ecuador.

<sup>3</sup>Department of Psychiatry. Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA.

Corresponding author:

Joffre A. Wong-Ayoub

Puerto Azul Manzana C 3 villa 9, Guayaquil, Ecuador.

E-mail: joffrewong94@gmail.com

neurological disorders.<sup>5</sup> Ecuador's mental health profile was described by Cruz et al. in 2008, exposing substantial needs, aggravated by the lack of specialists; especially in rural areas due to their concentration in main cities, centralization of services, scarce primary care services, and poor access to psychiatric training programs.<sup>6</sup> By the end of that year, the Ecuadorian government adopted a new constitution focusing on health care as a right and social reforms, prioritizing human resources and lessening the specialists' gap.<sup>7,8</sup> Due to the latter, the public health system grouped the 24 provinces into 9 functional zones to decentralize the management of public services and to adequately respond to the particular needs of each area.<sup>9</sup>

Currently, Ecuador's Public Health System (PHS) purpose is to provide efficient health coverage. For that, it should fulfill the established ideal ratio of one psychiatry per 10,000 population.<sup>10</sup> There are currently no publications analyzing Ecuador's capacity to supply the demand of public mental health services based on the ideal ratio, nor the availability of psychiatric training programs. Owing to this, the need to describe and determine the number of psychiatrists, psychiatrist training programs, and psychologists available in the PHS of Ecuador ensues.

### Materials and methods

This analytical cross-sectional study reviewed public data up until April 2022 on the number of psychologists and psychiatrists affiliated to the Ministry of Public Health (MSP) and the Ecuadorian Institute of Social Security (IESS); in addition to the official record of the available offer of psychiatry residency programs enlisted by the Government Council of Higher Education (CES). For the ratio's calculation, data from the population projection of the National Institute of Statistics and Censuses (INEC)<sup>11</sup> was used. The data was entered and stored digitally in a spreadsheet of the Microsoft® Office Excel® 2021 MSO program (Microsoft Corporation, USA) and then exported and analyzed in the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) SPSS 23 software (IBM Corporation, USA). Total ratio values (psychiatrists:population) and the adjusted ratio (psychiatrists and psychologists:population) were obtained.

### Results

The provinces with the highest number of specialized personnel in mental health were Pichincha with 278 (51 psychiatrists, 227 psychologists), Guayas with 232 (27 psychiatrists, 205 psychologists), and Azuay with 91 (9 psychiatrists, 82 psychologists). The provinces with the least availability of specialists are: Sucumbios with 9 (1 psychiatrist, 8 psychologists) and Pastaza with 5 (2 psychiatrists, 3 psychologists). The provinces lacking psychiatry services (ratio 0:10,000) are Bolívar, Galápagos, and Zamora Chinchipe.

The regions with the largest population are Guayas (n= 4'387,434), Pichincha (n= 3'228,233), and Manabí (n= 1'562,079); whose ratios of 1 psychiatrist per 10,000 inhabitants are 0.06, 0.16, and 0.05 respectively. Pastaza is the province which is closest to the ideal ratio is (0.18:10,000). Excluding the provinces without psychiatric services (ratio of 0:10,000), Los Ríos is the province that is furthestmost from the ideal ratio with 0.02. The total ratio of Ecuador is 0.08:10,000.

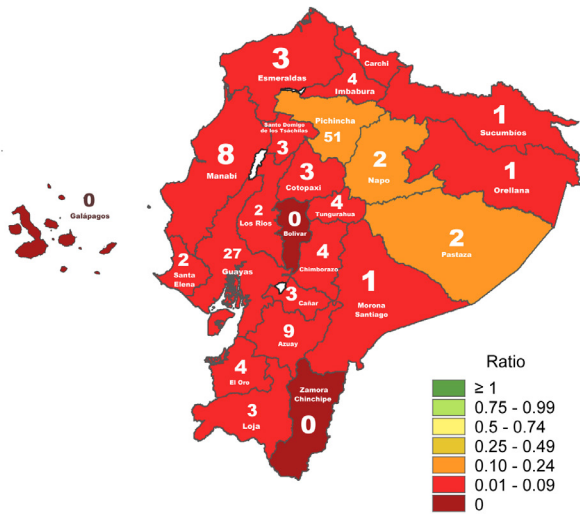
When calculating the adjusted ratio (including psychologists and psychiatrists per 10,000 inhabitants), it was defined that Guayas has a ratio of 0.53, Pichincha of 0.86, and Manabí of 0.38. The provinces that meet the ideal ratio (1:10,000) with the adjusted ratio are Galapagos (1.21), Napo (1.17), Zamora Chinchipe (1.16), and Azuay (1.03). The adjusted ratio for Ecuador is 0.65, including a total of 1136 mental health professionals with 998 psychologists and 138 psychiatrists (Table 1) (Figure 1).

**Table 1.** Psychiatrists and psychologists by number of inhabitants according to province.

Province	Psychiatrists	Psychologists	Population	Ratio†	Adjusted Ratio‡
Azuay	9	82	881394	0.10	1.03
Bolívar	0	19	209933	0.00	0.91
Cañar	3	20	281396	0.11	0.82
Carchi	1	15	186869	0.05	0.86
Chimborazo	4	25	524004	0.08	0.55
Cotopaxi	3	25	488716	0.06	0.57
El Oro	4	48	715751	0.06	0.73
Esmeraldas	3	34	591083	0.05	0.63
Galápagos	0	4	33042	0.00	1.21
Guayas	27	205	4387434	0.06	0.53
Imbabura	4	23	476257	0.08	0.57
Loja	3	33	521154	0.06	0.69
Los Ríos	2	32	921763	0.02	0.37
Manabí	8	52	1562079	0.05	0.38
Morona Santiago	1	14	185494	0.05	0.81
Napo	2	15	144746	0.14	1.17
Orellana	1	14	161338	0.06	0.93
Pastaza	2	3	114202	0.18	0.44
Pichincha	51	227	3228233	0.16	0.86
Santa Elena	2	15	401178	0.05	0.42
Santo Domingo de los Tsáchilas	3	27	511151	0.06	0.59
Sucumbios	1	8	230503	0.04	0.39
Tungurahua	4	44	590600	0.07	0.81
Zamora Chinchipe	0	14	120416	0.00	1.16
Total	138	998	17468736	0.08	0.65

†Ratio: number of psychiatrists per 10,000 inhabitants.

‡Adjusted ratio: mental health personnel per 10,000 inhabitants.



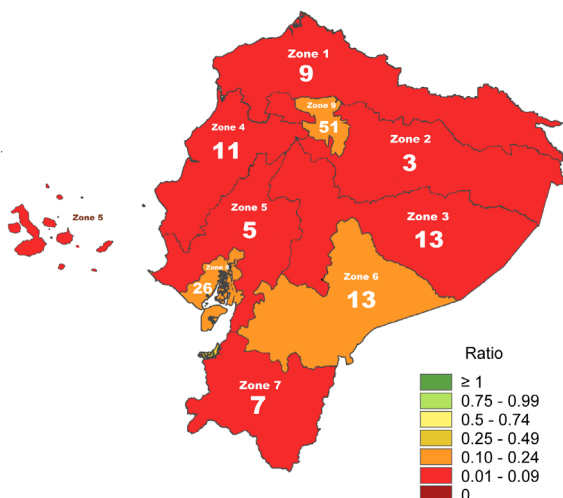
**Figure 1.** Distribution of Psychiatrists per Province.

According to the Health System's zonal division, zones 6, 8, and 9 hold the highest ratio with 0.10, 0.12, and 0.18 per 10,000 inhabitants, individually. On the contrary, zone 5 has the lowest ratio, 0.01:10,000 (Table 2) (Figure 2).

**Table 2.** Psychiatrists by number of inhabitants according to areas.

Province	Psychiatrists	Population	Ratio
Zone 1: Esmeraldas, Imbabura, Carchi, Sucumbios	9	1484712	0.06
Zone 2: Napo, Orellana, Pichincha†	3	752676	0.04
Zone 3: Cotopaxi, Tungurahua, Chimborazo, Pastaza	13	1717522	0.08
Zone 4: Manabí, Santo Domingo de los Tsáchilas	11	2073230	0.05
Zone 5: Sta. Elena, Bolivar, Los Ríos, Galápagos y Guayas‡	5	3829895	0.01
Zone 6: Cañar, Azuay, Morona Santiago	13	1348284	0.10
Zone 7: El Oro, Loja, Zamora Chinchipe	7	1357321	0.05
Zone 8: Cantón de Guayaquil, Samborondón y Durán	26	2123455	0.12
Zone 9: Distrito Metropolitano de Quito	51	2781641	0.18
Average	15	1940971	0.08

† Pichincha province, except the Metropolitan District of Quito  
‡ Guayas province, except cantons of Guayaquil, Durán and Samborondón



**Figure 2.** Distribution of Psychiatrists per Zones

According to the levels of care, the distribution of psychiatrists is as follows: the MSP's primary level of care has 2 (1.5%), the secondary level has 86 (62.3%) (IESS: 42; MSP: 44), and the tertiary level has 50 (36.2%) (IESS: 15; MSP: 35) (Table 3).

In Ecuador, there are two psychiatry residency programs.<sup>12,13</sup> The Universidad Equinoccial del Ecuador (UTE) program has 12 positions and lasts 4 years, ending in January 2024. Financing is private, co-financed with a registration fee of USD \$2,000 and a USD \$20,000 total cost. The Universidad Central del Ecuador (UCE) has 15 positions and ends in March 2028. It is publicly financed, with an USD \$80 registration fee and USD \$32,000 total cost (Table 4).

**Table 3.** Psychiatrists per attention level.

Count	Affiliation		Total
	IESS†	MSP‡	
Level of Care 1	0	2	2 (1.45%)
2	42	44	86 (62.32%)
3	15	35	50 (36.23%)
Total	57	81	138 (100%)

\*Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Ministerio de Salud Pública

**Table 4.** Psychiatry residency programs in Ecuador.

Name	Universidad Tecnológica Equinoccial	Universidad Central del Ecuador
Duration	4 años	4 años
Approval date	January 23, 2019	March 16, 2022
End date	January 23, 2024	March 16, 2028
Spots available	12	15
Financing	Co-financing	Public
Tuition	\$2,000	\$80
Tariff	\$20,000	\$32,000
Location	Distrito Metropolitano de Quito	Distrito Metropolitano de Quito
Training Center	Ministerio de Salud Pública, Hospital Julio Endara	Ministerio de Salud Pública
CES resolution number	RPC-SO-03-NO.037-2019	RPC-SO-11-NO.174-2022

\*Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Ministerio de Salud Pública

## Discussion

To provide optimal care, the American Psychiatric Association (APA) recommends that there should be one available psychiatrist for every 10,000 population.<sup>10</sup> This statement is true in high-income countries such as Canada (1.47), the United States (1.05), Norway (4.8), and Germany (1.32). The opposite arises in Latin American countries with medium and low economic resources such as Colombia (0.18), Peru (0.30), Brazil (0.32) and Chile (0.7).<sup>14</sup> In Ecuador, according to our analysis, the ratio of psychiatrists in public health is merely 0.08 per 10,000 inhabitants.

In Ecuador, 27.7% of its population lives in poverty, and 10.5% in extreme poverty,<sup>15</sup> with an unemployment rate of 5.4%,<sup>16</sup> for which 97% of its inhabitants recur to the public health system. Since 2008, the constitution establishes health care as an inalienable right guaranteed by the state.<sup>8</sup> The country's public health system is composed by the MSP and Social Security services, which subdivide into: IESS, Police Social Security Institute (ISSPOL), Armed Forces Social Security Institute (ISSFA), and peasant social security. The ISSFA and ISSPOL hardly correspond to 10% of the Social Security's offer.<sup>17</sup> Geographically, Ecuador is disposed by 24 provinces. However, there is an arranged functional division where different provinces are grouped into 9 zones to balance out the number of people perceiving health services for each jurisdiction.<sup>9</sup> Despite its importance and growing demand, mental health services get assigned only USD \$147 million, equivalent to less than 1% of the annual budget allocated to public health, being the area with the least resources' availability.<sup>18,19</sup>

The limited human resources for mental health are centralized in 3 provinces (Guayas, Pichincha, and Azuay), which hold 62.3% (86) of available psychiatrists. However, Guayas and Manabí are among the provinces whose ratios are in the lowest ranges with 0.06 and 0.05, respectively. The data published by the World Health Organization (WHO) regarding psychiatrists' accessibility in the population, include professionals from both, the public and private systems. In Ecuador, only 3% of the population has access to private health services;<sup>17</sup> having a 0.08:10,000 psychiatrists:population ratio in public service sector. Thus, the need for greater coverage for efficient care is evident; coverage which is currently below the average for the Latin American region despite its similar socioeconomic conditions.

In 2014, an Ecuadorian National Mental Health Strategic Plan was developed. In this plan, psychologists were included so that, together with psychiatrists, they could refer and manage patients with mental health conditions according to their complexity.<sup>20</sup> Based on this, psychologists were also included in the equation having a total of 1136 mental health professionals available for the Ecuadorian population, thus resulting in an adjusted ratio of 0.65 per 10,000 inhabitants. In the WHO's "Report on Mental Health Systems in Latin America and the Caribbean", it was determined that Latin America has an average of 2.9 psychiatrists and 18 psychologists per 100,000 inhabitants. This is equivalent to 0.29 psychiatrists plus 1.8 psychologists (agreeing to the ideal ratio of 1:10,000), rendering an adjusted ratio of 2.09 for Latin American. Despite the adjusted ratio, Ecuador has a 3.2x deficit with a 0.65:10,000 rate compared to the region.<sup>21</sup>

The zonal distribution groups adjacent provinces in order to decentralize resources.<sup>22</sup> Nonetheless, when analyzing the areas by ratio, a human resources imbalance

persists. Zone 9 also known as the metropolitan district of Quito (Ecuador's capital), has 51 psychiatrists (36.9%) and a ratio of 0.18 for a population of 2,781,641; in contrast to zone 5, in which, with a greater number of inhabitants (3,829,895) arranged in 5 provinces, has only 5 psychiatrists (3.6%), with a 0.01 ratio. In theory, all areas have specialized coverage, yet this division does not consider users' accessibility to services. This requires further analysis beyond the scope of this study.

Ecuador's public health system is organized in levels of care (primary, secondary, and tertiary). In the primary level, health promotion and disease prevention are carried out, while the secondary and tertiary levels of care have greater resolute capacity and access to specialty and subspecialty services.<sup>9</sup> Most psychiatrists in Ecuador are included in the secondary care level.

The more mental illnesses are acknowledged, stigma surrounding them declines. The COVID-19 pandemic increased the demand for specialized care related to these pathologies globally,<sup>2</sup> highlighting the imperative need for more psychiatry residency programs within the country. Up until April 2022, the Higher Education Council indicated that there are two postgraduate psychiatry education programs available.<sup>23</sup> Both are in the city of Quito and together offer 27 positions per psychiatrists training cohort. One the programs is publicly financed, while the other is co-financed, with a total cost of USD \$20,000, not including tuition (something that may be difficulty to attain for many general practitioners trying to obtain a fourth level education). Residency systems of countries such as the United States and Spain finance postgraduate courses, providing competitive salaries while pursuing specialization and thus offering efficient quality care.<sup>24,25</sup> Ecuador could consider the possibility of sticking to a strategy that, in accordance with the country's possibilities, continuously and sustainably promote residency training; thus, ensuring effective mental health care.

Psychiatrist's shortfall evidenced in this study may imply a relationship to the country's elevated suicide rate. In South America, the age-adjusted suicide rate is 5.2 per 100,000 inhabitants.<sup>26</sup> Though, Ecuador has a 7.1 rate (higher than average).<sup>27</sup> Nevertheless, specific studies would be needed to corroborate this possible association.

To meet the established ideal ratio of 1:10,000, The PHS would need approximately a total of 1,747 psychiatrists. With the current availability of 138 professionals, a 92.1% shortage is evidenced in accordance with international quality standards.

This study's main limitation is the lack of updated population data by the INEC, due to the postponed 2020 census in arrears to the COVID-19 pandemic. Another limitation is the lack of information on psychiatrists who work in the private sector. Although an attempt was made to obtain the data corresponding to ISSFA and ISSPOL,

up to the time of writing this article, the data was not available. The strength of this study lies in the casuistry obtained from the MSP and IESS, the main public health providers in Ecuador, showing the reality in regard of psychiatrists' availability and the solid statistical data of the public mental health services nationwide. This opens the door to delve into new research regarding the coverage capacity of the Ecuadorian public health system.

### Conclusions

Over half of the available psychiatrists in Ecuador's PHS are located in the 3 provinces with the largest population, displaying little ratio variance when compared to the zonal division. The country's mental health services ratio is much lower than the ideal, even after later adjustment with the inclusion of psychologists in the coverage mix.

The country's psychiatry postgraduate training offer is neither continuous nor sustainable, therefore, new governmental strategies are required to meet the demand. Ecuador requires approximately 1,747 psychiatrists in the public system for an ideal coverage.

Given that mental health is an inalienable human right regardless of socioeconomic status, further studies are recommended to quantify the true burden of mental illness in the country and guide decision-making regarding the population's mental health.

### Referencias

- Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020 Oct;396(10258):1223–49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)
- Santomauro D, Mantilla Herrera A, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott D et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2021;398(10312):1700-1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
- Hernández Rodríguez, J. Impacto de la COVID-19 sobre la salud mental de las personas. *Medicentro Electrónica* [Internet]. 2020 Sep [cited 2022 Ene 26] ; 24( 3 ): 578-594. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30432020000300578&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432020000300578&lng=es).
- Ren F, Guo R. PUBLIC MENTAL HEALTH IN POST-COVID-19 ERA. *Psiquiatria Danubina* [Internet]. 2020 [cited 27 January 2022];32(2):251-255. <https://doi.org/10.24869/psyd.2020.251>
- Pan American Health Organization. The Burden of Mental Disorders in the Region of the Americas, 2018 [Internet]. *Iris.paho.org*. 2018 [cited 14 April 2022]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49578>
- Cruz M, Jenkins R, Townsend C, Silberberg D. Mental and neurological health profile of Ecuador. *International Psychiatry* [Internet]. 2008 [cited 13 April 2022];5(4):93-95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6734840/>
- Malo-Serrano, M, Malo-Corral, N. Reforma de salud en Ecuador: nunca más el derecho a la salud como un privilegio. *Rev. perú. med. exp. salud publica* [Internet]. 2014 Oct [citado 2022 Abr 13] ; 31( 4 ): 754-761. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342014000400022&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000400022&lng=es).
- CONSTITUCIÓN DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR 2008. [Internet]. [cited 2022 Mar 1]. Available from: [https://www.oas.org/juridico/PDFs/mesicic4\\_ecu\\_const.pdf](https://www.oas.org/juridico/PDFs/mesicic4_ecu_const.pdf)
- MSP. Manual del Modelo de Atención Integral de Salud - MAIS [Internet]. Quito: MSP; 2012 [cited 26 January 2022]. Available from: [https://www.hgdc.gob.ec/images/DocumentosInstitucionales/Manual\\_MAIS-MSP12.12.12.pdf](https://www.hgdc.gob.ec/images/DocumentosInstitucionales/Manual_MAIS-MSP12.12.12.pdf)
- Burwill PW. Looking beyond the 1:10,000 ratio of psychiatrists to population. *Aust N Z J Psychiatry*. 1992 Jun;26(2):265–9.
- Ministerio de Obras Públicas. Proyección de la población ecuatoriana por años calendario, según cantones 2010-2020 [Internet]. [cited 2022 Feb 11]. Available from: [https://www.obraspublicas.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/03/proyeccion\\_cantonal\\_total\\_2010-202012016-v1.pdf](https://www.obraspublicas.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/03/proyeccion_cantonal_total_2010-202012016-v1.pdf)
- Consejo de Educación Superior. Norma para la realización del concurso de méritos y oposición para acceder a los programas de especialidades médicas. Resolución RPC-SO-03-NO.037-2019. Quito: Consejo de Educación Superior; 2019.
- Consejo de Educación Superior. Norma para la realización del concurso de méritos y oposición para acceder a los programas de especialidades médicas. Resolución RPC-SO-11-NO.174-2022. Quito: Consejo de Educación Superior; 2022.
- WHO. Psychiatrists working in mental health sector (per 100,000) [Internet]. *Who.int*. 2019 [cited 13 April 2022]. Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/psychiatrists-working-in-mental-health-sector-\(per-100-000\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/psychiatrists-working-in-mental-health-sector-(per-100-000))
- INEC. Encuesta Nacional de Empleo, Desempleo y Subempleo 2021 (ENEMDU) Indicadores de Pobreza y Desigualdad. 2021. [https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/POBREZA/2021/Diciembre-2021/202112\\_Pobreza-yDesigualdad.pdf](https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/POBREZA/2021/Diciembre-2021/202112_Pobreza-yDesigualdad.pdf)
- INEC. Encuesta Nacional de Empleo, Desempleo y Subempleo Enero 2022 (ENEMDU) Indicadores Laborales. 2022. [https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/EMPLEO/2022/Enero-2022/202201\\_Mercado\\_Laboral.pdf](https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/EMPLEO/2022/Enero-2022/202201_Mercado_Laboral.pdf)

17. Ruth L, Villacrés N, Henríquez R. Sistema de salud de Ecuador. Salud pública Méx [revista en la Internet]. 2011 Ene [citado 2022 Abr 09] ; 53( Suppl 2 ): s177-s187. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342011000800013&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342011000800013&lng=es).
18. Guarderas M, Raza D, González P. Gasto público en salud en Ecuador: ¿cumplimos con los compromisos internacionales?. Estudios de la Gestión Revista Internacional de Administración [Internet]. 2021 [cited 26 January 2022];13. <https://doi.org/10.32719/25506641.2021.9.10>
19. SWI. Impulsan nueva ley de salud mental en Ecuador, debido a la pandemia [Internet]. SWI swissinfo.ch. 2021 [cited 26 January 2022]. Available from: <https://www.swissinfo.ch/spa/ecuador-salud-impulsan-nueva-ley-de-salud-mental-en-ecuador-debido-a-la-pandemia/47075056>
20. MSP. Plan Estratégico Nacional de Salud Mental 2015-2017. 2014. [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2021/09/Plan-Estrategico-Nacional-de-Salud-Mental-con-Acuerdo\\_compressed.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2021/09/Plan-Estrategico-Nacional-de-Salud-Mental-con-Acuerdo_compressed.pdf)
21. PAHO. WHO-AIMS: Report on Mental Health Systems in Latin America and the Caribbean [Internet]. Washington DC: PAHO; 2013 [cited 26 January 2022]. Available from: [https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/ENG-WHOAIMSREG-\(For-Web-Apr-2013\).pdf](https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/ENG-WHOAIMSREG-(For-Web-Apr-2013).pdf)
22. MSP. ESTATUTO ORGÁNICO SUSTITUTIVO DE GESTIÓN ORGANIZACIONAL POR PROCESOS DEL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA [Internet]. Quito: MSP; 2014 [cited 14 April 2022]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2014/09/ESTATUTO-SUSTITUTIVO-MSP-ALCANCE-REFORMA-ABRIL17.pdf>
23. Consejo de Educación Superior Salud [Internet]. [cited 2022 Feb 11]. Available from: [http://appcmi.ces.gob.ec/oferta\\_vigente/salud/area\\_salud.php](http://appcmi.ces.gob.ec/oferta_vigente/salud/area_salud.php)
24. Congressional Research Service. Federal Support for Graduate Medical Education: An Overview. CRS; 2018. <https://crsreports.congress.gov/product/pdf/R/R44376>
25. Bernal-Delgado E, García-Armesto S, Oliva J. Informe del Sistema Sanitario [Internet]. 20th ed. Madrid; 2018 [cited 13 May 2022]. Available from: [https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/resp/pdf/REVISION\\_SIS-TEMA\\_SANITARIO\\_ESPANOL\\_2018.pdf](https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/pdf/REVISION_SIS-TEMA_SANITARIO_ESPANOL_2018.pdf)
26. PAHO. Mortalidad por Suicidio en las Américas: Informe Regional. 2014. <https://paho.org/hq/dmdocuments/2014/PAHO-Mortalidad-por-suicidio-final.pdf>
27. Ortiz-Prado E, Simbaña K, Gómez L, Henríquez-Trujillo AR, Cornejo-Leon F, Vasconez E, et al. The disease burden of suicide in Ecuador, a 15 years' geodemographic cross-sectional study (2001–2015). BMC Psychiatry. 2017 Dec;17(1):342. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1502>



## Alteraciones en el sistema nervioso producido por la Obesidad

*Alterations in the nervous system produced by Obesity*

Jorge Vásquez-González, M.D.<sup>1</sup>, Karen Delgado-Moreira, M.D.<sup>1</sup>, Belén López-Molina, M.D.<sup>1</sup>, Esteban Gámez-Rivera, M.D.<sup>1</sup>  
Ana María Díaz, M.D.<sup>1</sup>, Ronnal Vargas-Córdova, M.D.<sup>2</sup>, Esteban Ortiz-Prado, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>

**Resumen**

**Introducción:** El sistema nervioso central, así como también el sistema cardiovascular son órganos blancos susceptibles a injurias endógenas y exógenas. En ese sentido, el rol que tiene la obesidad en relación a la afección directa o indirecta hacia el tejido nervioso es poco conocida, sin embargo, existe evidencia que sugiere que la disminución del flujo sanguíneo cerebral, así como también la producción exagerada de citoquinas proinflamatorias podrían estar asociadas a daños del tejido celular incluida la materia gris y la materia blanca. **Objetivos:** El objetivo de nuestro estudio fue el de revisar la literatura científica disponible alrededor de los cambios macro y microestructurales ocasionados por la obesidad en el sistema nervioso. **Metodología:** Se realizaron búsquedas en inglés y español en PubMed, GoogleScholar y Scielo usando los siguientes términos de búsqueda: “OBESITY” OR “OVERWEIGHT” AND “BRAIN STRUCTURE” OR “GRAY MATTER” OR “WHITE MATTER” OR “BRAIN VOLUME”. Se incluyeron artículos desde el 2000 al 2021. **Resultados:** Los resultados demuestran que la obesidad se asocia a una disminución del volumen tisular cerebral posiblemente a expensas de una disminución de la materia blanca y gris que además ocasiona desmielinización y daño axonal difuso en pacientes con índice de masa corporal > 30. **Conclusiones:** Existen diferentes mecanismos que afectan al sistema nervioso produciendo cambios macro y microscópicos en pacientes obesos entre los cuales se encuentran la disminución del flujo sanguíneo, alteración de la barrera hematoencefálica, producción de citoquinas proinflamatorias, producción de especies reactivas de oxígeno entre otras los cuales conducen a apoptosis de células nerviosas, disminución del volumen de la materia blanca volumen de la materia blanca y gris, daño axonal entre otros.

**Palabras clave:** Obesidad, SNC, materia gris, materia blanca, neuronas.

**Abstract**

**Introduction:** The central nervous system as well as the cardiovascular system are target organs, susceptible to endogenous and exogenous injuries. In this sense, the role that obesity has in relation to the direct or indirect affection towards the nervous tissue is little known, however, there is evidence that suggests that the decrease in cerebral blood flow as well as the exaggerated production of pro-inflammatory cytokines could be associated with damage to cellular tissue including gray matter and white matter. **Objective:** The objective of our study was to review the available scientific literature on the macro and microstructural changes caused by obesity in the nervous system. **Methodology:** Searches were made in English and Spanish in PubMed, GoogleScholar and Scielo using the following search terms: “OBESITY” OR “OVERWEIGHT” AND “BRAIN STRUCTURE” OR “GRAY MATTER” OR “WHITE MATTER” OR “BRAIN VOLUME”. We included articles since 2000 to 2021. **Results:** The results show that obesity is associated with a decrease in brain tissue volume, possibly at the expense of a decrease in white and gray matter, which also causes demyelination and diffuse axonal damage in patients with body mass index > 30. **Conclusions:** There are different mechanisms that affect the nervous system, producing macro and microscopic changes in obese patients, among which are decreased blood flow, alteration of the blood-brain barrier, production of proinflammatory cytokines, production of reactive oxygen species, among others, which lead to nerve cell apoptosis, decreased white matter volume white and gray matter volume, axonal damage among others.

**Keywords:** Obesity, CNS, gray matter, white matter, neurons

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 2, 2022

<sup>1</sup>One Health Research Group, Universidad de las Américas, Facultad de Medicina, Quito, Ecuador.

<sup>2</sup>Hospital General San Francisco IESS. Médico del Servicio de Cirugía Bariátrica – Endócrino Metabólica. Quito, Ecuador.

Correspondencia:

Esteban Ortiz-Prado, M.D., Ph.D.

One Health Research Group, Universidad de las Américas

Calle de los Colimes y Avenida De los Granados,

Quito 170137, Ecuador.

E-mail: e.ortizprado@gmail.com.

Teléfono: +593995760693

## Introducción

La obesidad es una pandemia silenciosa que se caracteriza por ser una enfermedad crónica que causa múltiples patologías crónicas no transmisibles (Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, Síndrome Metabólico, etc.) afectando la salud sistémica de cada persona. Por ende, representa un problema importante en la salud pública a nivel mundial! Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde el año 1975 se ha triplicado esta enfermedad. En el año 2016 más de 1900 millones de adultos tenían sobrepeso, de estos más de 650 millones presentaban obesidad. Un dato bastante alarmante es que para ese año existían 41 millones de niños menores de 5 años con sobrepeso u obesidad, mientras que para la población de 5 a 19 años, eran más de 340 millones niños y adolescentes con esta patología<sup>2</sup> En Colombia en el año 2010 se evidenció que el 51.2% de la población presentó sobrepeso y el 16.5% tenía obesidad; este resultado no presentó diferencias entre ambos sexos<sup>3</sup> Un estudio en Argentina mostró que el 37.1% de la población presentaba sobrepeso y el 20.8% obesidad<sup>4</sup> En México la prevalencia de obesidad fue 15.3% en escolares, 14.2% en adolescentes y 33.6% en adultos, la obesidad aumentó 60% en adolescentes y 10% en adultos entre 2012 y 2018<sup>5</sup>

Su origen no es preciso ya que tiene una amplia etiología multifactorial, en los cuales se destacan los siguientes factores: sociales, económicos, ambientales, psicológicos, nutricionales y genéticos. Cabe recalcar que estos factores pueden ser tanto individuales o depender del entorno de cada individuo<sup>6</sup> La situación nutricional de cada persona depende del balance energético entre el consumo nutricional y el gasto energético de estos mismos. Para llegar a la obesidad debe existir exceso de acumulación anormal de grasa en el cuerpo, dependiendo de algunos datos individuales de cada persona como: peso, talla, edad, sexo<sup>5,7</sup> Para una estadificación adecuada de cada persona, se utiliza el Índice de Masa Corporal (IMC) que relaciona el peso (Kg)/estatura (m<sup>2</sup>). Al obtener un resultado entre 25-30 kg/m<sup>2</sup> se define a una persona con sobrepeso. Mientras que un valor superior a 30 kg/m<sup>2</sup> indica obesidad<sup>3</sup>

## Objetivo

Determinar la relación existente entre la obesidad y sus efectos sobre el sistema nervioso. Para explorar más a fondo esta relación, hemos realizado una revisión bibliográfica de la información disponible.

## Metodología

### Pregunta de investigación

¿La obesidad puede inducir cambios estructurales en el sistema nervioso?

### Diseño de estudio

Se realizó una revisión sistemática, que incluyó informes científicos publicados, incluidas investigaciones

originales, resúmenes. Se excluyeron cartas al editor, casos clínicos, artículos publicados antes del año 2000 y artículos de obesidad y alteraciones psiquiátricas o psicológicas. Hemos utilizado las pautas de notificación preferidas para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA).

### Fuente de datos y estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda de información en inglés y español en la base de datos PubMed, GoogleScholar y Scielo desde el año 2000 al 2021, se usaron las palabras clave: "OBESITY" OR "OVERWEIGHT" AND "BRAIN STRUCTURE" OR "GRAY MATTER" OR "WHITE MATTER" OR "BRAIN VOLUME". Se realizaron búsquedas en las listas de referencias de los estudios incluidos para identificar otros relevantes. En la Figura 1 se muestra un diagrama de flujo PRISMA que detalla la selección de estudios.

### Población

Adultos de ambos sexos, todas las etnias.

### Criterios de inclusión

Esta revisión sistemática de la literatura incluyó todos los artículos científicos escritos en inglés y español que informaron hallazgos sobre el impacto de la obesidad en el sistema nervioso.

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Todos los manuscritos que involucran seres humanos.
- Todos los manuscritos que consideraran obesidad o sobrepeso en el título o resumen.
- Todos los estudios publicados entre el 2000 y el 2021.

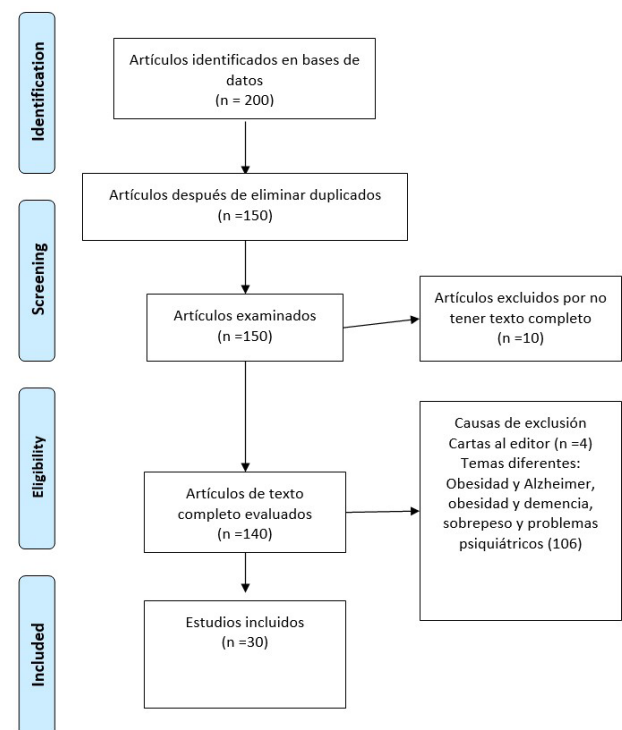


Figura 1. Flujograma PRISMA.

### Criterio de exclusión

Los criterios de exclusión incluyeron todos los informes de alteraciones psiquiátricas o psicológicas.

La lista de los principales criterios de exclusión fue:

- Artículos científicos sobre accidentes cerebrovasculares relacionados con el sobrepeso u obesidad.
- Esta revisión de la literatura excluyó todos los estudios en animales.
- Los informes de casos fueron excluidos del estudio.

### **Resultados**

#### Fisiopatología de la obesidad

La obesidad es una entidad más compleja de lo que se había descrito previamente. El balance energético está ligado al control de ingresos y pérdidas. Bajo este enunciado el ingreso de energía en forma de calorías debería controlarse de la misma forma.<sup>8</sup> En la actualidad la obesidad se define como una enfermedad sistémica, multiorgánica, metabólica e inflamatoria crónica en la que participan componentes ambientales, sociales, psicológicos y genéticos que contribuyen a su aparición.<sup>9,10</sup> Misma que puede iniciar desde la infancia añadiendo factores pre y postnatales como peso al nacer, talla, lactancia, exposición a químicos y antibióticos, microbiota y experiencias de la vida.<sup>11</sup>

Una vez que ocurre una modificación en la cantidad de tejido adiposo existen mecanismos reguladores del gasto y consumo de energía que conducen al cuerpo a la homeostasis.<sup>12</sup> Una falla en la homeostasis energética contribuye a que se genere una alteración en la función del tejido adiposo y su capacidad de almacenar grasa de forma cuantitativa y cualitativa.<sup>10</sup> Esta se distribuye por todo el cuerpo, pero aquel que se concentra en la zona abdominal presenta una actividad aumentada, el desarrollo de enzimas conocidas como adipocinas y funciones hormonales. Existen cerca de 50 adipocinas identificadas que se diferencian entre sí principalmente por su papel frente a la inflamación y su secreción parece estar determinada por el IMC del individuo.<sup>13</sup> De esta manera, individuos obesos con mayor tejido adiposo secretan en su mayoría adipocinas proinflamatorias, mientras que aquellas personas con peso normal secretan mayormente adipocinas antiinflamatorias.<sup>13</sup> Las adipocinas identificadas como proinflamatorias son: TNFs, interleucina (IL)- 6, leptina, angiotensina II, visfatina, and resistina; mientras que las antiinflamatorias son: factor de transformación de crecimiento-beta (TGF), IL- 4, IL- 10, IL- 13, IL- 1 receptor de angiotensina (IL- 1Ra), y adiponectina.<sup>13</sup> Mismas que actúan en el cuerpo contribuyendo al cuadro de inflamación vinculado con la obesidad y el desarrollo de enfermedades.

Los mecanismos mediante los que el estado de inflamación en obesidad causa enfermedad son varios y parecen integrarse entre ellos como: el aumento de secre-

ción de leptina y disminución de adiponectina, menor sensibilidad a la insulina, mala función mitocondrial y mayor estrés del retículo endoplasmático, mecanismos que conducen a apoptosis celular.<sup>14</sup>

En el caso de la leptina, hormona elaborada por las células grasas, envía señales principalmente para modificar la actividad de los subconjuntos neuronales en el núcleo arqueado del hipotálamo, como el péptido relacionado con el agutí orexigénico (AgRP/NPY) o las neuronas anorexigénicas de proopiomelanocortina (POMC/CART) para disminuir el apetito y aumentar el gasto de energía.<sup>15,16</sup> Este mecanismo no se ve afectado en personas obesas por deficiencia de leptina, si no por resistencia a la acción de la misma,<sup>16</sup> igual a lo que sucede con la insulina, ya que la circulación de factores proinflamatorios produce desensibilización y menor cantidad de receptores de insulina dando origen a enfermedades como: dislipidemia, hipertensión y aterosclerosis que componen el síndrome metabólico; así como disfunción en diferente órganos incluyendo corazón, hígado, pulmones, sistema endócrino y reproductivo al igual que riesgo de varios de tipos de cáncer.<sup>16</sup>

Otro es el aumento de especies de oxígeno reactivas (ROS) que causan estrés oxidativo y producen disfunción mitocondrial. Así también el exceso de nutrientes puede producir una sobrecarga en el ciclo de Krebs aumentando la generación de ROS y aumentando el estado inflamatorio.<sup>15</sup> Estos cambios conducen a apoptosis celular que se describen en todo el cuerpo y que ahora estudios han demostrado que causan cambios en la barrera hematoencefálica y estructuras cerebrales como el hipotálamo e hipocampo.<sup>15</sup>

En el caso del sistema nervioso existen varias enfermedades en las que se relaciona su origen o desarrollo temprano con la obesidad. Una de las comorbilidades identificadas es la hipertensión intracraneal idiopática cuyo tratamiento está vinculado a la pérdida de peso.<sup>16</sup> Otra es la enfermedad de Alzheimer (EA), donde se identifica que las citocinas inflamatorias como la interleucina (IL)-1, IL-6, y Factor de Necrosis Tumoral-(TNF-) interrumpen la plasticidad sináptica del hipocampo, aumentan la amiloidosis, muerte neuronal, adelgazamiento cortical y reducen el volumen cerebral.<sup>15</sup> Así también se ha identificado desensibilización a la actividad de la insulina, encontrando en cerebros post mortem con (EA) cantidad disminuida de insulina y receptores de insulina.<sup>15</sup> Existen modelos animales y humanos que demuestran que este mecanismo de inflamación podría incluso preceder a la instauración del cuadro de obesidad.<sup>12</sup> Tratándose de una enfermedad tan compleja aún existe mucho por investigar sobre su fisiopatología.

### **Neuroinflamación**

En personas no obesas los macrófagos del tejido adiposo funcionan como los macrófagos M2 produciendo pocas citocinas proinflamatorias y grandes cantidades de

arginasa; por otro lado los macrófagos asociados al tejido adiposo localizados en los sitios de inflamación crónica en la obesidad pueden actuar como fuentes de citoquinas proinflamatorias, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), proteína C reactiva, interleucina-1-beta (IL-1-beta) e interleucina-6 (IL-6).<sup>17-19</sup> El TNF y la IL-6 pueden interferir con la señalización de la insulina en los adipocitos, dando lugar a diabetes tipo 2.<sup>17</sup>

La inflamación producida por la obesidad puede afectar a las estructuras cerebrales tales como el hipocampo, la corteza cerebral, el tronco encefálico y la amígdala además de provocar neuroinflamación a través de varios mecanismos, incluidos los plexos coroideos y la alteración de la barrera hematoencefálica (BHE).<sup>20</sup>

El metabolismo energético disfuncional, la generación de  $\beta$ - amiloide, la disfunción endotelial y la alteración de la BHE llevan a la disminución del flujo sanguíneo cerebral lo que produce hipoperfusión cerebral crónica, lo que a su vez priva al cerebro de oxígeno y nutrientes. En consecuencia, el cerebro sufre disfunción sináptica y degeneración neuronal, lo que lleva a la atrofia de la materia gris y blanca (Figura 2).<sup>21,22</sup>

## Cambios Macroscópicos

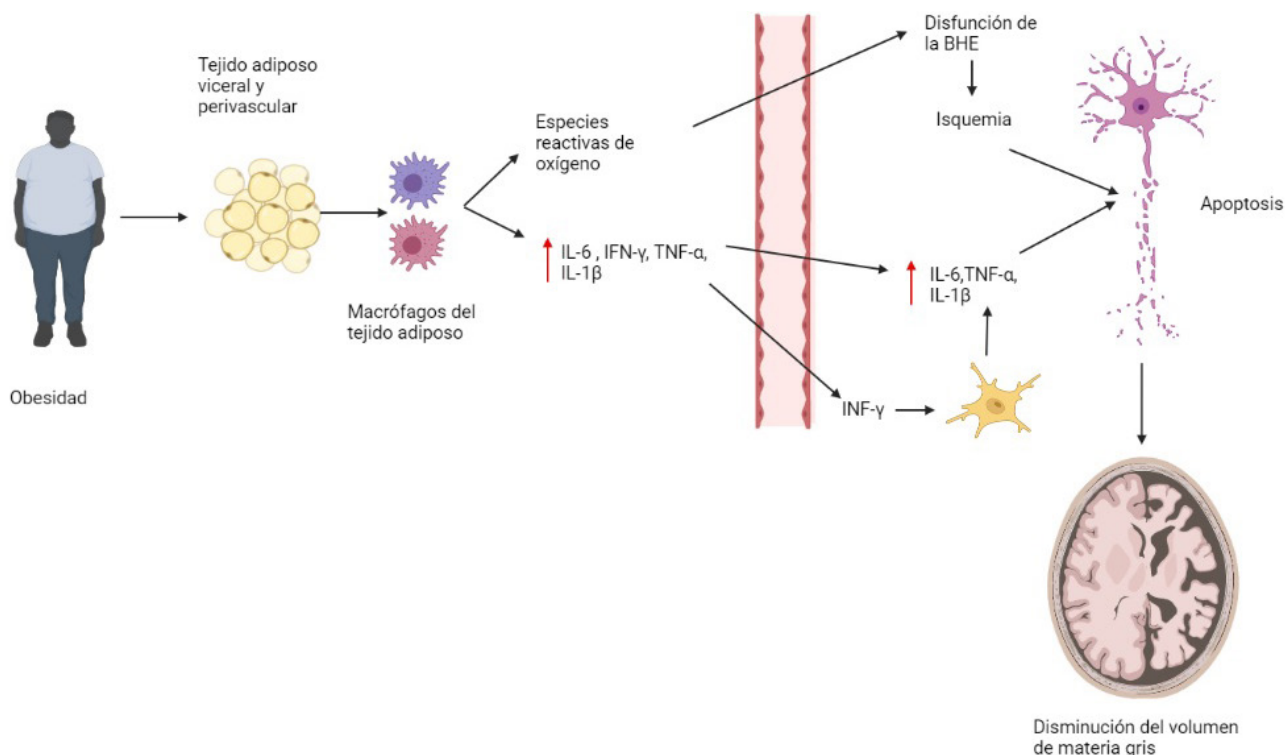
### Materia gris

Diversos estudios han demostrado que la obesidad se asocia con una volumen reducido de materia gris en las regiones de las circunvoluciones frontales inferiores, ínsula derecha, circunvoluciones precentrales izquierda y derecha,

circunvolución frontal media izquierda, circunvolución temporal media, amígdala izquierda y hemisferio cerebeloso izquierdo (Tabla 1).<sup>21,23,24</sup> Además Raji et al. señalaron reducción del volumen de materia gris en el hipocampo el cual es de interés para considerar las trayectorias de salud de los adultos mayores obesos debido a que esta región apoya las funciones de la memoria episódica y es conocido que volúmenes del hipocampo más pequeños son predictivos de un diagnóstico futuro de la enfermedad de Alzheimer.<sup>25,26</sup> García-García et al informó que la obesidad se encuentra relacionada con un volumen de materia gris significativamente menor en las áreas del cerebro con un papel clave en el control ejecutivo.<sup>27</sup>

La obesidad también se encuentra inversamente relacionada con el volumen de las regiones de materia gris en la corteza cingulada anterior y prefrontal dorsolateral, la corteza orbitofrontal, el hipotálamo, los ganglios basales, el área motora suplementaria, la corteza occipital lateral, el cerebelo y el tronco del encéfalo.<sup>28,29</sup>

No obstante, no todos los estudios han demostrado que la obesidad esté asociada con un volumen cerebral reducido. Taki et al, en su estudio en el que participaron 1428 adultos, demostró que un IMC elevado se asocia con disminución del volumen de materia gris en los lóbulos frontal, occipital y temporal medial de los hombres mayores pero no de las mujeres además de que un IMC elevado se asocia con mayor volumen algunas regiones de la circunvolución frontal inferior, la circunvolución frontal superior derecha y los lóbulos posteriores izquierdo y derecho del cerebelo.<sup>30</sup>



**Figura 2.** Mecanismo de la disminución del volumen de materia gris por la obesidad (Elaboración propia).

Yokum et al. detectó un menor volumen de materia gris en las regiones involucradas en el control inhibitorio, que está relacionado con el aumento de peso futuro; las anomalías en los volúmenes regionales de materia gris, pero no en los volúmenes de materia blanca, aumentan el riesgo de aumento de peso en el futuro, y las anomalías en los volúmenes regionales de materia blanca, pero no en los volúmenes de materia gris, son secundarias al aumento de peso.<sup>31</sup>

#### Materia blanca

Existe evidencia de que un mayor IMC se relaciona con disminución de la materia blanca en las radiaciones talámicas anterior y posterior, el fascículo frontooccipital inferior, los fascículos longitudinales inferior y superior, el cuerpo calloso, el fascículo uncinado, la cápsula interna, el tracto corticoespinal y el cíngulo (Tabla 1),<sup>32</sup> además diversos estudios señalan un menor volumen de materia blanca en muchas regiones subcorticales y corticales.<sup>33,34</sup>

Los cambios en los tractos de fibra de la materia blanca ocasionados por un IMC elevado vinculan las estructuras límbicas claves con las regiones prefrontales, lo que posiblemente explica el aumento del riesgo de deterioro cognitivo y demencia en la obesidad en la vejez.<sup>35</sup>

No obstante se han informado asociaciones positivas entre la obesidad y el volumen de materia blanca en los ganglios basales, los lóbulos frontales, el lóbulo temporal medial, el cerebelo, el tronco del encéfalo y partes de la corteza occipital.<sup>36,37</sup>

#### Áreas subcorticales

De acuerdo a Kim et al. los tamaños del tálamo, el putamen y el globo pálido aumentan de tamaño y el tamaño del caudado bilateral se reduce en los individuos con obesidad<sup>38</sup> incluso en individuos con sobrepeso se reportan signos de atrofia en los ganglios basales y la corona radiada;<sup>25</sup> Dekkers et al encontraron diferencias entre hombres y mujeres, señala que el aumento de grasa corporal en hombre se relaciona con menor volumen de materia gris en tálamo, núcleo caudado, putamen, globo pálido y núcleo accumbens mientras que en mujeres hay menor volumen solo en el globo pálido.<sup>39</sup>

#### **Cambios Microscópicos**

Las personas con obesidad han acelerado el envejecimiento cerebral de la materia blanca en cuanto a su composición microestructural, esto se ha determinado mediante la combinación de imágenes de tensor de difusión (DTI) con el mapeo multiparamétrico cuantitativo, además se logra detallar la anisotropía fraccional (FA) y la difusividad media (MD) que son medidas reducidas de la difusividad de materia blanca que reflejan la coherencia de los tractos de fibra y la tasa promedio de difusión del agua.<sup>40</sup>

Además, la desmielinización de estos tejidos desencadena una integridad reducida de la mielina, aumento del contenido de agua y contenido de hierro alterado con un aumento del IMC, predominantemente en el fascículo longitudinal superior (SLF), radiación talámica anterior (ATR), cápsula interna y cuerpo calloso, dando como resultado una disminución de la FA y un aumento de la DM que es indicativo de una integridad estructural reducida.<sup>41</sup>

Adicional, el aumento de la difusividad media se debe a una mayor coherencia de las fibras o a una disminución de la ramificación axonal, en cambio el daño axonal o pérdida celular pueden conducir a una disminución de la difusión axonal (DA)<sup>40</sup>

La evidencia histológica es muy limitada en humanos, en varios estudios analizaron el tejido cerebral post mortem para comparar el grosor cortical y la densidad de células. En México realizaron un estudio post mortem de ocho donantes con sobrepeso u obesidad (IMC medio 31,6 kg/m<sup>2</sup>) y ocho donantes con peso normal (IMC medio 21,8 kg/m<sup>2</sup>), se procesaron cortes coronales para visualizar imágenes de alta resolución y tamaño real, además se midió el grosor de las tres circunvoluciones: frontal y temporal de cada hemisferio; obtuvieron como resultados que no se detectaron diferencias en el espesor cortical, y había menos neuronas presentes en el grupo con sobrepeso/obesidad que en los individuos de peso normal en varias áreas frontales y temporales.<sup>17</sup>

Los cambios específicos en la microestructura de la materia blanca relacionados con la obesidad/sobrepeso, mostraron cambios relacionados con el aumento del IMC en los tractos de fibra de materia blanca que unen las estructuras límbicas con las regiones prefrontales, lo que posiblemente explique el mayor riesgo para la aparición y progresión de diversas enfermedades neurodegenerativas. Además, presenta una pérdida de la integridad de la materia blanca, ya sea por desmielinización o por efectos inflamatorios. Por ende, los cambios en los parámetros de mapeo multiparamétrico cuantitativo podrían ser posibles precursores de una pérdida en la integridad de la materia blanca en individuos con obesidad/sobrepeso.<sup>40</sup>

#### **Resumen de los estudios sobre los efectos de la obesidad en el sistema nervioso**

Ver Tabla 1 en la siguiente página.

#### **Conclusión**

La obesidad es una enfermedad extendida en todo el mundo tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo y se ha convertido en un problema de salud pública no solo por la elevada prevalencia e incidencia de esta enfermedad, sino también por todas las enfermedades no transmisibles con las que se asocia como la diabetes, hipertensión, cáncer, accidentes cerebrovasculares que conllevan a muertes prematuras.

**Tabla 1.** Estudios sobre el efecto de la obesidad en el sistema nervioso.

Autor	Objetivo	Resultado
Pannacciulli et al. (2006) <sup>36</sup>	Determinar en qué medida el exceso de grasa corporal está asociado con alteraciones regionales en la estructura cerebral utilizando morfometría basada en vóxeles.	El IMC se asoció negativamente con la densidad de materia gris de la circunvolución poscentral izquierda en sujetos obesos, pero no delgados. Este estudio identificó diferencias cerebrales estructurales en la obesidad humana en varias áreas del cerebro previamente involucradas en la regulación del gusto, la recompensa y el control del comportamiento.
Taki et al. (2008) <sup>30</sup>	Investigar cualquier correlación entre el IMC y el volumen de la materia gris del cerebro.	Los hombres, el volumen de materia gris regional de los lóbulos temporales mediales bilaterales, el lóbulo anterior del cerebelo, el lóbulo occipital, el lóbulo frontal, el precúneo y el mesencéfalo mostraron correlaciones negativas significativas con el IMC, mientras que los de las circunvoluciones frontales inferiores bilaterales, lóbulo posterior del cerebelo, lóbulos frontales, lóbulos temporales, tálamos y cabezas caudadas mostraron correlaciones positivas significativas con el IMC.
Ho et al. (2010) <sup>34</sup>	Determinar si un índice de masa corporal (IMC) más alto está asociado con déficits de volumen cerebral en sujetos de edad avanzada con deterioro cognitivo.	El índice de masa corporal más alto se asoció con déficits de volumen cerebral en los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital.
Raji et al. (2010) <sup>25</sup>	Explorar los efectos de un IMC más alto, insulina y DM2 en una cohorte de la comunidad de ancianos que permaneció cognitivamente normal durante cinco años después de la exploración.	Los sujetos obesos con un IMC alto (IMC > 30) mostraron atrofia en los lóbulos frontales, la circunvolución del cíngulo anterior, el hipocampo y el tálamo en comparación con los individuos con un IMC normal. IMC (18,5-25). Los sujetos con sobrepeso (IMC: 25-30) tenían atrofia en los ganglios basales y la corona radiada de la sustancia blanca.
Walther et al. (2010) <sup>37</sup>	Determinar la correlación entre el IMC y los volúmenes regionales de materia gris y blanca.	Los resultados proporcionan evidencia adicional de un vínculo negativo entre el aumento de la grasa corporal y el funcionamiento del cerebro en mujeres mayores, así como aumento de los volúmenes de sustancia blanca en los lóbulos frontal, temporal y parietal, incluso cuando se consideró hipertensión. En comparación con las mujeres de peso normal, las mujeres obesas se desempeñaron peor en las pruebas de funcionamiento ejecutivo. Un volumen más pequeño de materia gris en la región orbitofrontal izquierda se asoció con un funcionamiento ejecutivo más bajo.
Yokum et al. (2012) <sup>31</sup>	Este estudio probó si los volúmenes cerebrales globales y regionales se correlacionaron con el índice de masa corporal (IMC) y los aumentos en el IMC durante un seguimiento de 1 año.	Los participantes obesos tenían menos volumen total de materia gris que los participantes delgados y con sobrepeso.
Driscoll et al. (2012) <sup>33</sup>	Examinamos las asociaciones entre la obesidad global (IMC) y central (circunferencia de la cintura) en la mediana edad y las trayectorias posteriores de atrofia cerebral regional.	La obesidad en la mediana edad puede ser un modificador importante de la atrofia cerebral en personas que están desarrollando deterioro cognitivo y demencia, mientras que tiene poco efecto sobre la integridad estructural del cerebro en adultos mayores sin demencia.
Karlsson et al. (2013) <sup>23</sup>	En este estudio, se examinaron los cambios relacionados con la obesidad en la integridad de la materia gris y blanca del cerebro.	Los sujetos obesos tenían valores de anisotropía fraccional y difusividad media más bajos y volúmenes de materia gris y blanca focales y globales más bajos que los sujetos de control. Los cambios estructurales focales se observaron en las regiones del cerebro que rigen la búsqueda de recompensas, el control inhibitorio y el apetito.
Brooks et al. (2013) <sup>42</sup>	Demostrar que las personas obesas frente a las que tienen un peso normal durante un período de 5 años tienen volúmenes cerebrales globales y regionales diferenciales.	Las personas que eran obesas tenían volúmenes cerebrales totales significativamente más pequeños y, específicamente, un volumen total de materia gris.
Cai (2013) <sup>35</sup>	Describir hallazgos recientes sobre los roles de la inflamación hipotalámica inducida por la sobrenutrición en la neurodegeneración y la neurogénesis defectuosa en adultos.	La sobrenutrición se relaciona con un inicio no clásico de inflamación en el cerebro, particularmente en el hipotálamo.
Weise et al. (2013) <sup>43</sup>	Investigar las relaciones entre las medidas de composición corporal y el volumen de materia gris regional.	El índice de masa libre de grasa se asoció negativamente con el volumen de materia gris de los lóbulos temporales bilaterales.
Debette et al. (2014) <sup>28</sup>	Investigamos la relación de los marcadores antropométricos de la obesidad con los marcadores cuantitativos de imágenes por resonancia magnética del envejecimiento cerebral, incluidas las medidas del volumen cerebral total (TBV), el volumen de la materia gris (GMV), el volumen del hipocampo, el volumen de hiperintensidad de la materia blanca (WMHV) y los infartos cerebrales y examinó la causalidad utilizando la aleatorización mendeliana.	Las estimaciones del efecto ajustadas por edad e IMC del análisis de MR confirmaron la asociación inversa entre GMV y WHR y están a favor de una asociación causal.
Janowitz et al. (2015) <sup>44</sup>	Analizamos la supuesta asociación entre la obesidad abdominal (medida en la circunferencia de la cintura) y el volumen de materia gris.	El análisis volumétrico reveló una asociación inversa significativa entre la circunferencia de la cintura y el volumen de materia gris.
Shott et al. (2015) <sup>45</sup>	Recientemente, el volumen de la corteza orbitofrontal del cerebro se ha implicado en la alimentación desregulada, pero se sabe poco sobre cómo se relaciona la estructura cerebral con la función.	La integridad de la materia blanca se redujo en los individuos obesos en los tractos de fibras, incluida la cápsula externa, la corona radiada, el estrato sagital y los fascículos uncinados, frontooccipital inferior y longitudinal inferior.
He et al. (2015) <sup>46</sup>	Investigar la relación entre el IMC y la estructura cerebral.	Correlaciones negativas significativas entre el IMC y los volúmenes de materia gris (GMV) en el MCC, OFC izquierdo y VMPFC izquierdo. También hubo una correlación negativa significativa entre el IMC y la integridad de la sustancia blanca indexada por la anisotropía fraccional (FA) en el cíngulo bilateral.
Tuularia et al. (2016) <sup>47</sup>	Pérdida de peso rápida después de la cirugía bariátrica recuperaría al menos algunas de las reducciones de volumen relacionadas con la obesidad.	Los sujetos obesos tenían inicialmente densidades de GM más bajas en áreas corticales generalizadas, incluidas las regiones frontal, parietal y temporal, así como en las ínsulas.
Masouleh et al. (2016) <sup>48</sup>	Evaluar los efectos del índice de masa corporal (IMC) sobre el volumen de materia gris (GMV) y la cognición.	Un IMC más alto se correlacionó significativamente con un GMV más bajo en múltiples regiones del cerebro, incluida la corteza (pre)frontal, temporal, insular y occipital, el tálamo, el putamen, la amígdala y el cerebelo, incluso después de ajustar los factores de confusión.
Daulatzai (2016) <sup>21</sup>	Esta revisión subraya la importancia de tratar los problemas antes mencionados enfermedades comórbidas para atenuar la inflamación y estrés oxidativo-nitrosativo y mejorar la disminución del flujo sanguíneo cerebral e hipometabolismo. Además, varias estrategias son descrito aquí para controlar la hiperperfusión crónica del cerebro y mejorar la cognición.	La hiperperfusión cerebral se correlaciona con deterioro cognitivo y enfermedad neurodegenerativa. La hipoperfusión cerebral crónica observada en muchas condiciones médicas en los ancianos estimula varias patologías, incluido el hipometabolismo de la glucosa, las lesiones de la sustancia blanca y el deterioro cognitivo.
Mathar et al. (2016) <sup>24</sup>	En este estudio investigamos las alteraciones asociadas a la obesidad en la toma de decisiones de costo-beneficio y en los tiempos de reacción relacionados con el esfuerzo físico y los diferentes tipos de recompensas alimentarias y no alimentarias.	A nivel estructural, la obesidad se asoció con reducciones en el volumen de materia gris en la corteza prefrontal bilateral. El volumen del núcleo accumbens se correlacionó positivamente con el deseo implícito de alimentos inducido por la tarea.
Medic et al. (2016) <sup>29</sup>	Examinar la relación entre la materia gris cortical y el índice de masa corporal (IMC), en participantes sanos, excluyendo las comorbilidades de confusión y utilizando una muestra de gran tamaño.	Aunque el aumento del IMC no se asoció con cambios corticales globales, un análisis regional más preciso reveló un adelgazamiento significativo de la corteza en dos áreas: la corteza occipital lateral izquierda y la corteza prefrontal ventromedial derecha.
Figley et al. (2016) <sup>49</sup>	Realizar comparaciones directas entre la adiposidad, el volumen cerebral regional, la microestructura de la materia blanca y la conectividad funcional dentro de la misma población de muestra.	IMC más altos se asociaron con disminuciones generalizadas en el volumen de la materia gris, el volumen de la materia blanca y la microestructura de la materia blanca.
Kullmann et al. (2016) <sup>40</sup>	Investigar el efecto de la obesidad en la microestructura de la materia blanca del cerebro en adultos jóvenes sanos.	Mielina reducida, aumento de agua y contenido alterado de hierro con aumento del IMC en el fascículo longitudinal superior, radiación talámica anterior, cápsula interna y cuerpo calloso.
Yao et al. (2016) <sup>50</sup>	Examinar la relación entre los rasgos del comportamiento alimentario y los cambios estructurales del cerebro.	La restricción cognitiva de comer se correlacionó positivamente con el volumen de materia gris (GMV) en la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) y se correlacionó negativamente con el GMV en el putamen.
Opel et al. (2017) <sup>51</sup>	Investigar la relación entre el riesgo poligénico de obesidad, la estructura de la materia gris y el índice de masa corporal.	Un IMC más alto y un mayor riesgo poligénico de obesidad se asociaron significativamente con una disminución de la materia gris prefrontal medial.

**Tabla 1 (continuación).** Estudios sobre el efecto de la obesidad en el sistema nervioso.

Autor	Objetivo	Resultado
García et al. (2019) <sup>27</sup>	El presente estudio tiene como objetivo caracterizar qué cambios morfométricos se asocian consistentemente con variables relacionadas con la obesidad en estudios independientes.	Las variables relacionadas con la obesidad se asociaron consistentemente con un menor volumen de materia gris en áreas que incluyen la corteza prefrontal medial, el cerebelo bilateral y el polo temporal izquierdo.
Hermann et al. (2019) <sup>32</sup>	Investigar la correlación entre IMC y el volumen de materia gris.	Reducciones de materia gris más consistentes en pacientes con obesidad en la circunvolución frontal inferior izquierda, media y derecha (incluida la ínsula), la corteza temporal media izquierda, la circunvolución precentral izquierda y el cerebelo.
Dekkers et al (2019) <sup>39</sup>	Investigar las asociaciones entre la obesidad y la estructura cerebral (volúmenes cerebrales generales y regionales, y microestructura de la materia blanca) evaluados en resonancia magnética en una muestra de la población general.	En los hombres, el porcentaje de grasa corporal total se asoció negativamente con todos los volúmenes de materia gris subcortical (tálamo, núcleo caudado, putamen, globo pálido, hipocampo y núcleo accumbens) distintos del volumen de la amígdala. En las mujeres, solo se asoció negativamente con el volumen del globo pálido.
Kim et al. (2020) <sup>38</sup>	Evaluar y comparar los volúmenes de 14 estructuras subcorticales (tálamo bilateral, caudado, putamen, globo pálido, hipocampo, amígdala, núcleo accumbens) en sujetos obesos y con peso normal utilizando resonancia magnética 3T para imágenes de alta resolución.	Los sujetos obesos tenían tálamo, putamen, pallidus e hipocampos bilaterales agrandados, caudado bilateral reducido en los grupos obesos en comparación con los grupos de peso normal. Además, encontramos que la parte medial-dorsal del caudado bilateral se contrajo significativamente mientras que la parte lateral-dorsal del tálamo bilateral aumentó significativamente a través del análisis basado en el vértice.
Tanaka et al. (2020) <sup>41</sup>	La revisión actual resume la evidencia de investigación que asocia la obesidad y los trastornos relacionados con la función cognitiva, estructura cerebral y neurofisiología cerebral.	El IMC se ha asociado con el adelgazamiento cortical del cíngulo posterior, una región central de la red de modo predeterminado relacionada con la cognición.
Gómez et al. (2021) <sup>17</sup>	Describir hallazgos recientes con respecto a los roles de la inflamación hipotalámica inducida por la sobrenutrición en la neurodegeneración.	Menor espesor cortical o reducción en el volumen de materia gris en personas con sobrepeso y obesidad.

En el cuerpo humano existen tres tipos de tejido adiposo: el blanco, el cual produce la leptina hormona reguladora de la producción de otras adipocinas en forma auto-crina; esta hormona participa regulación del apetito y la respuesta inmune, además almacena reservas energéticas en forma de lípidos;<sup>52</sup> el tejido adiposo pardo se encarga de la termogénesis, además produce adiponectina, hormona que aumenta la sensibilidad a la insulina en músculos, hígado y otros órganos, además de favorecer la oxidación de ácidos grasos;<sup>53</sup> por último, los adipocitos rosados son células productoras de leche, además producen leptina y hormona promotora de la proliferación del epitelio mamario.<sup>52</sup> El sistema nervioso se ve afectado por la obesidad ya que esta predispone a la aparición de enfermedad como el Alzheimer. R.E. Mraz en su estudio con paciente post mortem mostró que los pacientes de edad avanzada con obesidad mórbida tenían concentraciones más altas de marcadores hipocámpales asociados con la enfermedad de Alzheimer (amiloide  $\beta$  y tau) que aquellos que no eran obesos.<sup>54</sup> Además, existen diferentes mecanismos que afectan al sistema nervioso produciendo cambios macro y microscópicos en pacientes obesos entre los cuales se encuentran la disminución del flujo sanguíneo, alteración de la barrera hematoencefálica, producción de citocinas proinflamatorias, producción de especies reactivas de oxígeno entre otras, los cuales conducen a apoptosis de células nerviosas, disminución del volumen de la materia blanca y gris, daño axonal, entre otros.

Debido a esto es necesario implementar programas de educación y prevención de la obesidad y sobrepeso, además de dar a conocer todos los riesgos que conllevan el padecerlas. Es necesario desarrollar políticas que faciliten a la población a tomar y llevar hábitos de vida saludable.

## Referencias

1. Van der Klaauw AA. Neuropeptides in Obesity and Metabolic Disease. *Clin Chem* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Jun 1];64(1):173–82. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.281568>
2. OMS. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2021 [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Mesa RF, Gutiérrez JD. Los determinantes de la obesidad en Colombia. *Econ Región* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jun 1];5(2):155–82. Available from: <https://revistas.utb.edu.co/index.php/economiayregion/article/view/250>
4. Custodio J, Elizathe L, Murawski B, Rutzstein G. Obesidad en Argentina: un desafío pendiente. *Políticas de salud pública y tasas de prevalencia. Rev Mex Trastor Aliment* [Internet]. 2015 Dec [cited 2022 Jun 1];6(2):137–42. <https://doi.org/10.1016/j.rmta.2015.10.002>
5. Shamah-Levy T, Campos-Nonato I, Cuevas-Nasu L, Hernández-Barrera L, Morales-Ruán M del C, Rivera-Dommarco J, et al. Sobrepeso y obesidad en población mexicana en condición de vulnerabilidad. *Resultados de la Ensanut 100k. Salud Pública México* [Internet]. 2021 May 3 [cited 2022 Jun 1];61:852–65 <https://doi.org/10.21149/10585>
6. Bonilla EF, Arango LAÁ. Prevalencia de sobrepeso y obesidad, consumo de alimentos y patrón de actividad física en una población de niños escolares de la ciudad de Bogotá. *Rev Med* [Internet]. 2012 Jan 29 [cited 2022 Jun 1];20(1):101–16. <https://doi.org/10.18359/rmed.1273>
7. Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA, Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jun 1];44(3):226–33. <https://doi.org/10.4067/s0717-75182017000300226>
8. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 Jan 2 [cited 2022 Jun 1];71(1):69–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>
9. Dy L, Jy C, Y L, Hy W, Ns Y, Tr L, et al. An Overview of Obesity. *J Postgenomics Drug Biomark Dev* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jun 1];08(02). <https://doi.org/10.4172/2153-0769.1000200>

10. Sánchez Oliver AJ. Obesity as a Complex Chronic Disease. *Curr Res Diabetes Obes J* [Internet]. 2018 Apr 19 [cited 2022 Jun 1];7(1). <https://doi.org/10.19080/CRDOJ.2018.07.555702>
11. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2017 Feb;92(2):251–65. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.017>
12. Kochar kaur K, Allahbadia G, Mandeep S. Current Advances in Pathogenesis in Obesity: Impact of Hypothalamic Glioses. *J Obes Weight Loss*. 2018 Jan 26;3:1–11. <https://doi.org/10.24966/OWL-7372/1000008>
13. Khanna D, Rehman A. Pathophysiology of Obesity. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jun 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572076/>
14. de Mello AH, Costa AB, Engel JDG, Rezin GT. Mitochondrial dysfunction in obesity. *Life Sci* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Jun 1];192:26–32. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.11.019>
15. Baranowski BJ, Marko DM, Fenech RK, Yang AJT, MacPherson REK. Healthy brain, healthy life: a review of diet and exercise interventions to promote brain health and reduce Alzheimer's disease risk. *Appl Physiol Nutr Metab* [Internet]. 2020 Oct [cited 2022 Jun 1];45(10):1055–65. <https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0910>
16. Kerns J, Fisher M. Epidemiology, pathophysiology and etiology of obesity in children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Jun 1];50(9):100869. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2020.100869>
17. Gómez-Apo E, Mondragón-Maya A, Ferrari-Díaz M, Silva-Pereyra J. Structural Brain Changes Associated with Overweight and Obesity. *J Obes* [Internet]. 2021 Jul 16 [cited 2021 Oct 11];2021:e6613385. <https://doi.org/10.1155/2021/6613385>
18. Zeyda M, Stulnig TM. Adipose tissue macrophages. *Immunol Lett* [Internet]. 2007 Oct 15 [cited 2021 Oct 11];112(2):61–7. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2007.07.003>
19. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* [Internet]. 2007 Jan 2 [cited 2021 Oct 11];117(1):175–84. <https://doi.org/10.1172/JCI29881>
20. Guillemot-Legrís O, Muccioli GG. Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends Neurosci* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Oct 11];40(4):237–53. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.005>
21. Daulatzai MA. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* [Internet]. 2017 [cited 2021 Oct 11];95(4):943–72. <https://doi.org/10.1002/jnr.23777>
22. Pugazhenthí S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2021 Oct 11];1863(5):1037–45. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.04.017>
23. Karlsson HK, Tuulari JJ, Hirvonen J, Lepomäki V, Parkkola R, Hiltunen J, et al. Obesity is associated with white matter atrophy: A combined diffusion tensor imaging and voxel-based morphometric study. *Obesity* [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 11];21(12):2530–7. <https://doi.org/10.1002/oby.20386>
24. Mathar D, Horstmann A, Pleger B, Villringer A, Neumann J. Is it Worth the Effort? Novel Insights into Obesity-Associated Alterations in Cost-Benefit Decision-Making. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2016 [cited 2021 Oct 11];9:360. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00360>
25. Raji CA, Ho AJ, Parikshak NN, Becker JT, Lopez OL, Kuller LH, et al. Brain structure and obesity. *Hum Brain Mapp*. 2010 Mar;31(3):353–64. <https://doi.org/10.1002/hbm.20870>
26. Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D'Agostino RB. The preclinical phase of Alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol*. 2000 Jun;57(6):808–13. <https://doi.org/10.1001/archneur.57.6.808>
27. García-García I, Michaud A, Dadar M, Zeighami Y, Neseliler S, Collins DL, et al. Neuroanatomical differences in obesity: meta-analytic findings and their validation in an independent dataset. *Int J Obes* [Internet]. 2019 May [cited 2021 Oct 11];43(5):943–51. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0164-4>
28. Debette S, Wolf C, Lambert JC, Crivello F, Soumaré A, Zhu YC, et al. Abdominal obesity and lower gray matter volume: a Mendelian randomization study. *Neurobiol Aging*. 2014 Feb;35(2):378–86. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.022>
29. Medic N, Ziauddeen H, Ersche KD, Farooqi IS, Bullmore ET, Nathan PJ, et al. Increased body mass index is associated with specific regional alterations in brain structure. *Int J Obes* 2005. 2016 Jul;40(7):1177–82. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.42>
30. Taki Y, Kinomura S, Sato K, Inoue K, Goto R, Okada K, et al. Relationship between body mass index and gray matter volume in 1,428 healthy individuals. *Obes Silver Spring Md*. 2008 Jan;16(1):119–24. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.4>
31. Yokum S, Ng J, Stice E. Relation of regional gray and white matter volumes to current BMI and future increases in BMI: a prospective MRI study. *Int J Obes* [Internet]. 2012 May [cited 2021 Oct 11];36(5):656–64. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.175>
32. Herrmann MJ, Tesar AK, Beier J, Berg M, Warrings B. Grey matter alterations in obesity: A meta-analysis of whole-brain studies. *Obes Rev* [Internet]. 2019 [cited 2021 Oct 11];20(3):464–71. <https://doi.org/10.1111/obr.12799>



33. Driscoll I, Beydoun MA, An Y, Davatzikos C, Ferrucci L, Zonderman AB, et al. Midlife obesity and trajectories of brain volume changes in older adults. *Hum Brain Mapp*. 2012 Sep;33(9):2204–10. <https://doi.org/10.1002/hbm.21353>
34. Ho AJ, Raji CA, Becker JT, Lopez OL, Kuller LH, Hua X, et al. Obesity is linked with lower brain volume in 700 AD and MCI patients. *Neurobiol Aging*. 2010 Aug;31(8):1326–39. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.006>
35. Cai D. Neuroinflammation and neurodegeneration in overnutrition-induced diseases. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2021 Oct 11];24(1):40–7. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.11.003>
36. Pannacciulli N, Del Parigi A, Chen K, Le DSNT, Reiman EM, Tataranni PA. Brain abnormalities in human obesity: a voxel-based morphometric study. *NeuroImage*. 2006 Jul 15;31(4):1419–25. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.047>
37. Walther K, Birdsill AC, Glisky EL, Ryan L. Structural brain differences and cognitive functioning related to body mass index in older females. *Hum Brain Mapp*. 2010 Jul;31(7):1052–64. <https://doi.org/10.1002/hbm.20916>
38. Kim AY, Shim JH, Choi HJ, Baek HM. Comparison of volumetric and shape changes of subcortical structures based on 3-dimensional image between obesity and normal-weighted subjects using 3.0 T MRI. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Oct 11];73:280–7. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.12.052>
39. Dekkers IA, Jansen PR, Lamb HJ. Obesity, Brain Volume, and White Matter Microstructure at MRI: A Cross-sectional UK Biobank Study. *Radiology* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Oct 11];291(3):763–71. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019181012>
40. Kullmann S, Callaghan MF, Heni M, Weiskopf N, Scheffler K, Häring HU, et al. Specific white matter tissue microstructure changes associated with obesity. *Neuroimage* [Internet]. 2016 Jan 15 [cited 2021 Oct 17];125:36–44. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.006>
41. Tanaka H, Gourley DD, Dekhtyar M, Haley AP. Cognition, Brain Structure, and Brain Function in Individuals with Obesity and Related Disorders. *Curr Obes Rep*. 2020 Dec;9(4):544–9. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00412-y>
42. Brooks SJ, Benedict C, Burgos J, Kempton MJ, Kullberg J, Nordenskjöld R, et al. Late-life obesity is associated with smaller global and regional gray matter volumes: a voxel-based morphometric study. *Int J Obes* 2005. 2013 Feb;37(2):230–6. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.13>
43. Weise CM, Thiyyagura P, Reiman EM, Chen K, Krakoff J. Fat-Free Body Mass but not Fat Mass is Associated with Reduced Gray Matter Volume of Cortical Brain Regions Implicated in Autonomic and Homeostatic Regulation. *NeuroImage* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2022 Apr 19];64:712–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.005>
44. Janowitz D, Wittfeld K, Terock J, Freyberger HJ, Hegenscheid K, Völzke H, et al. Association between waist circumference and gray matter volume in 2344 individuals from two adult community-based samples. *NeuroImage*. 2015 Nov 15;122:149–57. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.086>
45. Shott ME, Cornier MA, Mittal VA, Pryor TL, Orr JM, Brown MS, et al. Orbitofrontal cortex volume and brain reward response in obesity. *Int J Obes* 2005. 2015 Feb;39(2):214–21. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.121>
46. He Q, Chen C, Dong Q, Xue G, Chen C, Lu ZL, et al. Gray and White Matter Structures in the Midsingulate Cortex Region Contribute to Body Mass Index in Chinese Young Adults. *Brain Struct Funct* [Internet]. 2015 Jan [cited 2022 Apr 19];220(1):319–29. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0657-9>
47. Tuulari JJ, Karlsson HK, Antikainen O, Hirvonen J, Pham T, Salminen P, et al. Bariatric Surgery Induces White and Grey Matter Density Recovery in the Morbidly Obese: A Voxel Based Morphometric Study. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2016 Oct 6 [cited 2022 Apr 19];37(11):3745–56. <https://doi.org/10.1002/hbm.23272>
48. Kharabian Masouleh S, Arélin K, Horstmann A, Lampe L, Kipping JA, Luck T, et al. Higher body mass index in older adults is associated with lower gray matter volume: implications for memory performance. *Neurobiol Aging*. 2016 Apr;40:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.12.020>
49. Figley CR, Asem JSA, Levenbaum EL, Courtney SM. Effects of Body Mass Index and Body Fat Percent on Default Mode, Executive Control, and Salience Network Structure and Function. *Front Neurosci* [Internet]. 2016 [cited 2022 Apr 19];10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00234>
50. Yao L, Li W, Dai Z, Dong C. Eating behavior associated with gray matter volume alternations: A voxel based morphometry study. *Appetite*. 2016 Jan 1;96:572–9. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.10.017>
51. Opel N, Redlich R, Kaehler C, Grotegerd D, Dohm K, Heindel W, et al. Prefrontal gray matter volume mediates genetic risks for obesity. *Mol Psychiatry*. 2017 May;22(5):703–10. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.51>
52. Sánchez JC, Romero CR, Muñoz LV, Alonso Rivera R. El órgano adiposo, un arcoiris de regulación metabólica y endocrina. *Rev Cuba Endocrinol* [Internet]. 2016 Apr [cited 2022 Mar 1];27(1):0–0. Available from: <http://www.revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/22/21>
53. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Mar 25;316(2):129–39. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.08.018>
54. Mrak RE. Alzheimer-type neuropathological changes in morbidly obese elderly individuals. *Clin Neuropathol*. 2009 Feb;28(1):40–5. <https://doi.org/10.5414/npp28040>

# Construcción Teórica Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas

## *Theoretical Neuropsychological Construction of Executive Functions*

Emily Coello-Zambrano,<sup>1</sup> Carlos Ramos-Galarza<sup>1,2</sup>

### Resumen

Las funciones ejecutivas (FE) constituyen un amplio conglomerado de habilidades cognitivas que como su nombre indica, ejecutan acciones determinantes en la toma de decisiones y comportamiento humano. Son de índole cognitivo y socio-emocional, coordinan la información de entrada y salida para regular las conductas, pensamientos y afectos de una tarea a realizar. Alexander Luria plantea su conceptualización a inicios de la década de los setenta, siendo Muriel Lezak la encargada de su divulgación científica. En el presente artículo se realiza una recopilación bibliográfica sobre las FE, sus modelos teóricos más conocidos, su proceso de evaluación neuropsicológica, trastornos más comunes y los estudios más relevantes de los últimos años.

**Palabras clave:** Funciones Ejecutivas, flexibilidad mental, memoria de trabajo, corteza prefrontal, lóbulo frontal.

### Abstract

Executive functions (EF) constitute a large conglomerate of cognitive abilities that, as their name indicates, carry out decisive actions in decision-making and human behavior. They are of a cognitive and socio-emotional nature, they coordinate the input and output information to regulate the behaviors, thoughts, and emotions of a task to be performed. Alexander Luria raises its conceptualization at the beginning of the seventies, being Muriel Lezak the one in charge of its scientific dissemination. In this article, a bibliographic compilation on EFs, their best known theoretical models, their neuropsychological evaluation process, the most common disorders and the most relevant studies in recent years is made.

**Keywords:** Executive functions, mental flexibility, working memory, prefrontal cortex, frontal lobe

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 2, 2022

### Introducción

Las funciones ejecutivas (FE) se definen como un sistema de alta complejidad, compuesto por distintos elementos, cuya interacción faculta la resolución de problemas, y el logro de objetivos a través de conductas adaptativas. Su estudio y conceptualización se otorgan a Alexander Luria, mientras que, su divulgación científica a la neuropsicóloga Muriel Lezak.<sup>1</sup>

Existen varios modelos de FE que conceden mayor o menor importancia a los diferentes componentes de las mismas, aportando igual valor científico a su estudio. Como se ha mencionado, las FE no son una función unitaria, por lo cual su evaluación no se concreta con una prueba específica. Al constar de varios constructos, que se relacionan con otras funciones mentales, evaluar una sola función ejecutiva implica valorar componentes y factores que se entrelazan con diferentes capacidades como flexibilidad mental, atención sostenida o memoria de trabajo.<sup>1</sup>

La presente investigación se realizó mediante la recopilación bibliográfica de artículos científicos y libros de li-

teratura clásica que abordan la temática de FE. Se tomaron en especial consideración estudios y propuestas teóricas que consten en la base de datos SCOPUS. Este trabajo aporta con bibliografía actualizada y recopilada para futuras investigaciones relacionadas con FE. A continuación, se podrá encontrar una construcción teórica de lo que se conoce actualmente como FE, el surgimiento del término y los principales estudios que intentan definir un concepto amplio para el mundo de las neurociencias, también se aborda las patologías más conocidas que se presentan en el lóbulo frontal y sus estudios más novedosos.

### Funciones ejecutivas

La habilidad de filtrar información para lograr resolver con éxito una tarea, realizar conductas dirigidas a objetivos y anticipar las consecuencias de las acciones, son actividades que se contemplan dentro de las FE. El poder regular una conducta a través de la correcta toma de decisiones, permite llevar a cabo una acción en beneficio de la persona.

<sup>1</sup>Facultad de Psicología. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito-Ecuador.

<sup>2</sup>Centro de Investigación en Mecatrónica y Sistemas Interactivos MIST, Carrera de Psicología, Universidad Indoamérica. Quito-Ecuador.

Correspondencia:

Ph.D. Carlos Ramos Galarza

Av. 12 de octubre y Roca. Quito, Ecuador.

E-mail: caramos@puce.edu.ec

Cuando surgen problemas complicados de mayor dificultad o novedosos para el ser humano, la actividad cerebral se vuelve más compleja, por lo cual, es indispensable que un sistema rector logre coordinar las actividades y acciones que permitan alcanzar una conducta dirigida al cumplimiento de objetivos, dicho sistema se denomina FE.<sup>1</sup>

Las FE son un conglomerado de sistemas que controlan y supervisan la conducta, regulando de manera adecuada el logro de fines propuestos mediante la planificación de decisiones y acciones. Involucran distintos mecanismos esenciales al igual que ciertos componentes que constituyen elementos auxiliares.<sup>1</sup> Son habilidades de alto nivel involucradas en la generación, regulación, ejecución efectiva y reajuste de conductas que se realizan en función de cumplir objetivos.<sup>2</sup>

Los objetivos de las FE pueden ser de índole cognitiva así como socio-emocional, tomando siempre en consideración las consecuencias inmediatas y resultados de las conductas seleccionadas. Para Verdejo García et al.,<sup>2</sup> la principal característica de las FE radica en que son los mecanismos ejecutivos de coordinación de la información que procede de diferentes sistemas de ingreso, procesamiento y salida. De manera que, las FE se encargan de la regulación de la conducta a manifestarse, la regulación de pensamientos, afectos y recuerdos que suscitan una tarea adaptativa.

### **Desarrollo histórico de las Funciones Ejecutivas**

Para Ardila et al., Alexander Luria, neuropsicólogo y médico ruso (1980), es el antecesor de la definición de FE al haber propuesto el estudio de tres unidades funcionales en el cerebro: alerta y motivación originadas en el sistema límbico del cerebro; recepción, procesamiento y almacenamiento de la información en las áreas corticales post rolándicas y programación; y el control y verificación de la actividad ubicada en la corteza prefrontal.<sup>3</sup>

Luria menciona que la tercera unidad se ve directamente involucrada en el papel ejecutivo y relaciona la actividad de los lóbulos prefrontales con la programación de la conducta motora, inhibición de respuestas inmediatas, abstracción, resolución de problemas, regulación verbal de la conducta, reorientación de la conducta de acuerdo a objetivos propuestos, integridad de la conducta y conciencia.<sup>2,4</sup>

Tras la Segunda Guerra Mundial y el número de bajas que esta dejó a su paso, los eruditos de las neurociencias aprovecharon dicha situación para evaluar a las personas que sufrieron déficit focal y patologías del lóbulo frontal. Durante las décadas de 1970, 1980 y 1990 varios autores dedicaron sus obras al estudio de la corteza prefrontal debido a que inicialmente se creía el lóbulo frontal y la corteza prefrontal estaban estrechamente relacionadas con el déficit ejecutivo.<sup>3</sup>

A finales del siglo XIX y a lo largo del siglo XX, las investigaciones clínicas se encargaron de documentar

los diferentes trastornos conductuales ocasionados por patologías en el lóbulo frontal. El término “Síndrome de lóbulo frontal” fue acuñado por Feuchtwanger,<sup>5</sup> al correlacionar la patología frontal con conductas que no se encontraban relacionadas con el lenguaje, la memoria o déficit sensoriomotores. Mientras que Goldstein incluyó la actitud abstracta como capacidad del lóbulo frontal.<sup>6</sup>

Muriel Lezak distinguida neuropsicóloga estadounidense, se dedicó al estudio y la práctica de la neurología en el hospital Veterans Administration en Portland, Oregon, en una época en donde era mal visto que las mujeres ejerzan en el campo de la ciencia, sin embargo, una alta motivación científica siempre ha inundado el espíritu de Muriel Lezak, lo cual le ha guiado para ser una de las neurocientíficas pioneras y más importantes en el estudio de las FE.<sup>7,8</sup>

Siendo la neuropsicología un campo relativamente joven, Lezak se convierte en la primera mujer en utilizar el término FE para diferenciarlo de funciones cognitivas, que se asocian a la explicación cualitativa de las conductas humanas.<sup>8</sup> Baddeley, agrupa dichas conductas en conjuntos cognitivos que contenían problemas de planeación y organización, desinhibición conductual, perseveración y disminución en la fluidez de iniciación.<sup>9</sup> De manera que, en este modelo se añade cada componente del funcionamiento ejecutivo al conjunto de procesos cognitivos que abarcan la solución de problemas, dirección de la conducta hacia un fin, flexibilidad, planeación estratégica, control de la interferencia y la habilidad de comprometerse a actividades dirigidas a un objetivo.<sup>2</sup>

### **Phineas Gage: el caso ilustre para comprender las funciones ejecutivas**

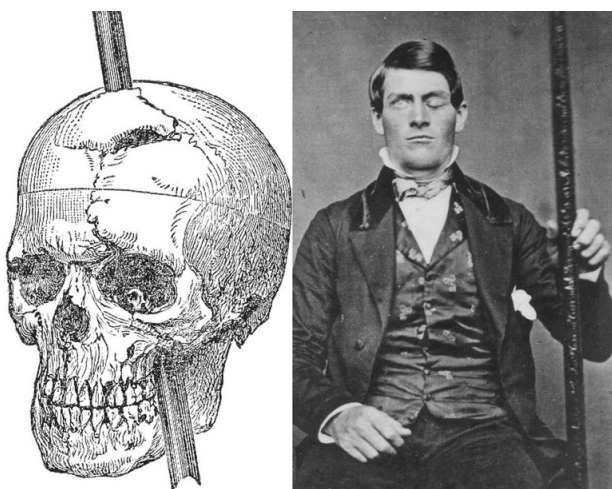
Phineas era un joven de 25 años de edad cuando se desempeñaba como un ejemplar trabajador en el rol de capataz en la apertura de rieles del ferrocarril. La historia cuenta que este personaje era un hombre respetuoso, cumplido, educado, con buena economía, en fin, un hombre que respetaba las normas sociales en su interacción laboral y familiar. No obstante, el 13 de septiembre de 1848 toda esa forma de actuar -propia de un cerebro conservado y en buen funcionamiento o en acción como diría Luria- cambió dramáticamente.<sup>10,11</sup>

Gage vivía en Cavendish (Vermont, Estados Unidos), en una de las mejores tabernas del lugar y todos los días acudía a su trabajo en donde su acción se basaba en una acción rutinaria: perforar rocas, insertar dinamita, dejar todo en orden con una barra de hierro y ejecutar la explosión. Todo este proceso tuvo una complicación la tarde soleada que sufrió su accidente y se convertiría en uno de los casos más emblemáticos de la neurociencia.<sup>11,12</sup>

La carga de dinamita explotó antes de lo previsto por Gage y la barra de hierro que era su instrumento de trabajo, se convirtió en una lanza que atravesó su pómulo izquierdo, destruyendo el cráneo y toda la masa encefálica

que encontró en su camino. Esta barra salió disparada y fue a parar varios metros lejos de donde se encontraba Gage. Sus compañeros encontraron este utensilio y todavía tenía rastros de sangre y de una sustancia grisácea que aparentaba ser parte de su cerebro.<sup>11,12</sup>

Sorprendentemente, Gage no perdió el conocimiento y fue trasladado donde el famoso Dr. Harlow, quien lo atendió y siguió de cerca el caso por algún tiempo después de lo sucedido. A medida que Gage evolucionó (recuperó funciones perceptivas, lingüísticas, práxicas y otras habilidades mentales) y salió de riesgo médico, Harlow manifestaba sobre el nuevo Gage (figura 1), quien ahora había dejado emerger la bestia que todos llevamos dentro diciendo literalmente que en Gage se destruyó “el equilibrio entre sus facultades intelectuales y sus inclinaciones animales.”<sup>13</sup>



**Figura 1.** Fotografía de Phineas Gage<sup>13</sup>

El Gage respetuoso, trabajador, responsable, líder, en el cual sus jefes podían confiar nunca más volvió a aparecer en escena. El nuevo Gage se volvió impredecible, irreverente, expresaba las palabras más grotescas que se pudieran escuchar -algo que jamás hubiera sido parte del antiguo Gage-, expresaba poco o nada de empatía con sus colegas, totalmente incapaz de aceptar un consejo que pudiera irse en contra de sus deseos personales, presentaba una forma muy estricta con gran terquedad en su forma de actuar o tratar de resolver algún problema, a pesar de no siempre llegar a una solución correcta, era común escucharlo fantasear con un futuro para nada alcanzable, empezando proyectos que al mínimo esfuerzo que debía hacer, los dejaba abandonados, prácticamente, su desarrollo intelectual era como el de un niño, pero presentaba las pasiones animales más intensas de un adulto fuerte, es más las mujeres no podían acercarse a Gage, porque éste ya no era capaz de controlar los impulsos más bajos.<sup>13</sup>

A nivel cerebral, la corteza ventromedial pre frontal fue la más afectada en Gage. En la trayectoria de la barra de hierro hirviendo no se dañaron estructuras relacionadas con otras funciones neuropsicológicas como el lenguaje, la percepción, las praxias o la memoria, el mayor problema de Gage fue a nivel frontal y en relación a las funciones mentales más desarrolladas del cerebro humano, asociadas al funcionamiento de la estructura dañada en Gage y conocidas como FE.<sup>14</sup>

El personaje histórico reconocido en el campo de las neurociencias y específicamente en el estudio de las FE, es Phineas Gage, el cual según Harlow,<sup>15</sup> se convirtió en la historia en el ejemplo distintivo de las patologías del lóbulo frontal y del trastorno de las FE. Tras sobrevivir al accidente, el comportamiento de Gage tuvo un cambio radical, fue descrito como irresponsable y profano, su personalidad fue descrita como la de un animal. Dicho caso se conoce generalmente como el ejemplo típico de las alteraciones en las FE. Se realizó una observación conductual externa, sin embargo, la patología se situaba a nivel cognitivo/emocional, lo cual no pudo ser documentado por falta de instrumentos en la época.<sup>16</sup>

### **Modelos de las FE**

Como hemos visto en el apartado anterior, las FE consisten en un grupo de habilidades mentales que aportan en la planificación, monitoreo, ejecución y verificación de la actividad mental y comportamental. Constan de distintos modelos explicativos.<sup>17</sup>

### **Modelo de Norman y Shallice**

Este modelo propone tres niveles de control de comportamiento (ver figura 2):

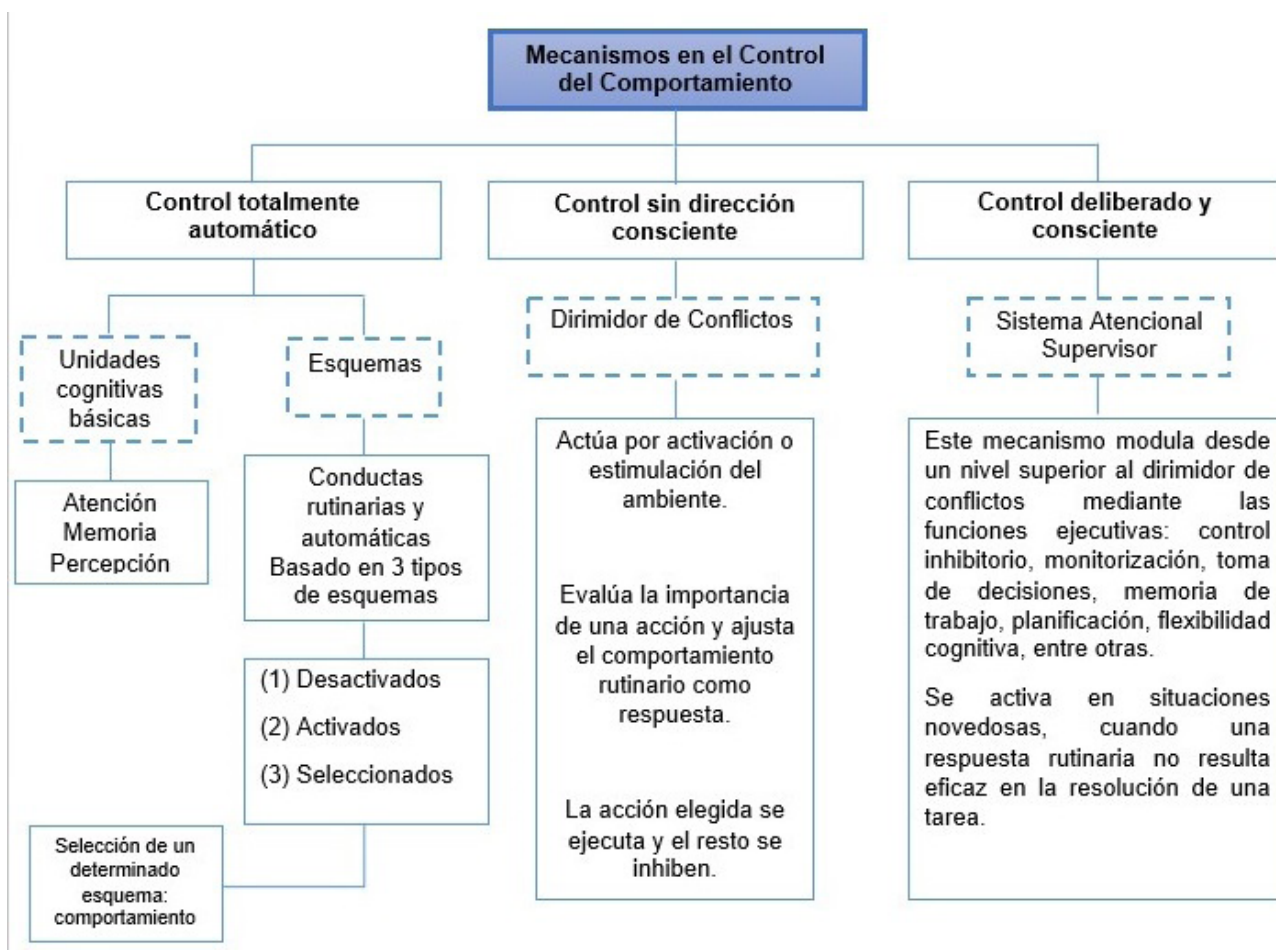
Control totalmente automático: nivel no ejecutivo en el cual actúan unidades cognitivas relacionadas a procesos cognitivos básicos como percepción, atención y memoria; esquemas que ejecutan las conductas rutinarias y dirimidor de conflictos, que valora la importancia de una acción.

Control sin dirección consciente: este segundo nivel cumple con las mismas características del primer nivel al estar conformado por unidades cognitivas mencionadas con anterioridad.

Control deliberado y consciente: en este nivel actúan las funciones ejecutivas en un sistema atencional supervisor. Dicho mecanismo funciona en situaciones que demanden planificación, monitorización, inhibición, y toma de decisiones enfocándose en el logro de un objetivo.<sup>18</sup>

### **Modelo propuesto por Luria**

Durante los acontecimientos de la Segunda Guerra Mundial, y los años siguientes a la misma, un alto número de personas que fueron heridas en batallas, presentaban



**Figura 2.** Modelo de Norman y Shallice (adaptado de Norman y Shallice, 1986)<sup>18</sup>

lesiones cerebrales que daban como resultado alteraciones cognitivas, fue así como los médicos e investigadores de la época se enfocaron en determinar procedimientos diagnósticos de las mismas así como procesos de rehabilitación.<sup>19</sup> Luria<sup>10</sup> en su teoría de bloques funcionales, más tarde conocido como modelo de funciones ejecutivas, expone un sistema funcional de alta complejidad, el cual actúa a partir de la interacción de diversos componentes cerebrales. Denominado como sistema global, consta de tres funcionales encargados de:

- Regular el nivel de tono y vigilia
- Recibir la información exterior del medio
- Planificación, ejecución y verificación de la actividad mental y comportamental de manera consciente.

Determinando que el tercer nivel, base de las funciones ejecutivas, era el encargado de formular metas, planeación, mantenimiento y realización de planes.

### Modelo propuesto por Anderson

El modelo de Anderson<sup>20</sup> propone comprender a las funciones ejecutivas como habilidades mentales dispuestas en 4 tipos como se puede observar en la figura 3:

### Modelo propuesto por Brown

En dicho modelo se propone a un conjunto de seis habilidades mentales que trabajan de manera inconsciente.<sup>21</sup> Consta de 6 subcomponentes ejecutivos como se observa en la figura 4:

### Modelo propuesto por Gioia

En dicho modelo propone al funcionamiento ejecutivo global organizado en tres dimensiones (ver figura 5):

Dicha organización se basa en el supuesto de que las funciones pueden separarse en sentido clínico, sin embargo, forman parte de un sistema general ejecutivo.<sup>23</sup>

### Evaluación neuropsicológica de las FE

Las FE constan de una compleja organización, convirtiéndolas en un reto para la medición y evaluación neuropsicológica. Para Verdejo-García et al.<sup>2</sup> la correcta forma de realizar una medida de las funciones ejecutivas debe constar de 3 criterios fundamentales:

1. Ser novedoso, presentar una situación inesperada.
2. Ser complejo al presentar objetivos que no puedan resolverse a través de mecanismos rutinarios.



Figura 3. Modelo propuesto por Anderson.<sup>20</sup>

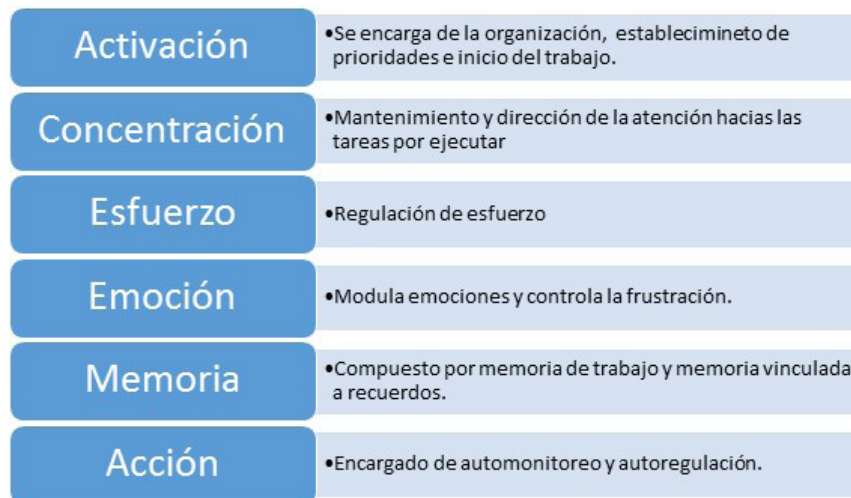


Figura 4. Modelo propuesto por Brown.<sup>21</sup>

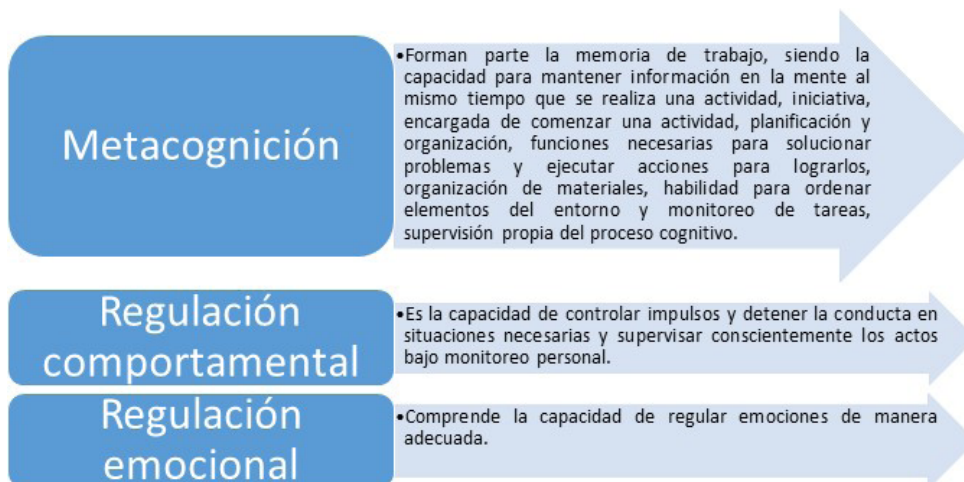


Figura 4. Modelo de Giogia.<sup>22</sup>

3. Reflejar una estructura escasa, los objetivos deben enfocarse en la tarea pero no en cómo alcanzarlo, impulsando a la formulación de estrategias creativas para la resolución del problema. La evaluación de las FE debería ajustar los objetivos a los niveles explicativos del constructo, en especial a la medición de operaciones.

### **Instrumentos de medición de las FE**

Al ser las FE un constructo de alta complejidad, se espera que los test y baterías dirigidos a su medición y evaluación cuenten con la misma descripción, según García-Molina et al.<sup>23</sup> diseñar un test que pueda valorar una única función ejecutiva es una tarea casi imposible debido a los múltiples aspectos emocionales y cognitivos involucrados en el funcionamiento ejecutivo diario, plantea que elaborar paradigmas para comprender y examinar distintos factores o subcomponentes de las FE está relacionado con el funcionamiento cotidiano de la persona.

Soprano<sup>24</sup> señala que la evaluación de las FE debe clasificarse en tres aspectos:

a) Pruebas específicas: como tareas de Go-no-Go, cartas de Wisconsin, Stroop, prueba ENFEN, etc.

b) Pruebas no específicas: que están involucradas en tareas propias de FE como escalas de Wechsler, subescalas de motricidad, funcionamiento ejecutivo de Luria-Inicial.

c) Pruebas de exploración diferida: estas pruebas normalmente son de tipo cuestionario que deben ser contestadas por personas que conocen al niño, en caso de evaluación infantil. Dentro de este grupo se encuentran pruebas como Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) de Gioia et al., Behavioral Assessment of the Dysexecutive System (BADS), y en poblaciones adultas el MetaCog de Meltzer.

Autores como Flores Lázaro et al.<sup>25</sup> proponen una batería neuropsicológica de evaluación para las FE basada en la teoría conceptual de Stuss et al.<sup>26</sup> sobre la división funcional de la corteza prefrontal en dos zonas generales: ventral y dorsal.

Dicha batería consta de validez de constructo al ser compuesta por pruebas originarias del campo de la neuropsicología, validez clínica al tener respaldo en la literatura clínica y especificidad de área ya que cada prueba seleccionada es sensible al daño frontal. Las pruebas que conforman la batería son:

**Stroop:** Formulada por Golden en 1994,<sup>24</sup> existen en la actualidad distintas versiones. Evalúa la capacidad de la persona para inhibir una respuesta automática y para escoger una respuesta desde un criterio arbitrario. Dentro de la evaluación se ven involucradas áreas frontomediales. La prueba consiste en una lámina con columnas de seis palabras cada una, todas las palabras llevan nombres de colores. Se plantean condiciones de conflicto y respuestas neutras.<sup>24</sup>

**Laberintos:** La prueba Laberintos fue propuesta por Porteus en 1956,<sup>24</sup> como su nombre lo indica, está con-

formada por laberintos que incrementan el nivel de dificultad de manera progresiva con el objetivo de que la persona realice planeaciones anticipadas para cumplir la meta. Se caracteriza por evaluar la capacidad de la persona de controlar la impulsividad al respetar los límites planteados y planear la ejecución motriz. La evaluación involucra áreas frontomediales orbitofrontales y dorsolaterales.<sup>24</sup>

**Pruebas de cartas tipo Iowa:** Siendo una adaptación de la prueba cartas de Iowa para niños de Bechara (2003) evalúa la capacidad para trabajar en condiciones desconocidas y generar aprendizajes de riesgo-beneficio, de manera que se seleccione opciones ventajosas para la persona, considerando el riesgo de cada opción. La prueba está dirigida a la evaluación de áreas frontales, orbitofrontal y sobre todo ventromedial.<sup>27</sup>

**Memoria de trabajo visoespacial autodirigida:** propuesta por Petrides en 1982, la prueba consta de una lámina con figuras de objetos y animales, el objetivo es indicar con el dedo todas las figuras sin omisiones ni repeticiones, la principal condición de la prueba es superar el número total que una persona puede recordar de los ítems señalados. El test evalúa la habilidad de la persona para desarrollar estrategias eficaces y tareas de memoria de trabajo visoespacial.<sup>27</sup>

**Clasificación de cartas de Wisconsin:** este test consta de una base de cuatro cartas con distintas figuras geométricas, que al mismo tiempo tienen números y colores. Al evaluado se le entregará un grupo de 128 cartas que deberán ser acomodadas una debajo de la otra y siguiendo un mismo patrón (color, forma o número), La prueba evalúa la capacidad de la persona de desarrollar criterios de clasificación y la flexibilidad para cambiar dichos criterios.<sup>27</sup>

**Torre de Hanoi:** evalúa la capacidad de planeación de acciones que en secuencia conduzcan a una meta determinada. Conformado por una base de madera con tres estacas y fichas de tamaño variado, la tarea consta de tres reglas: sólo una ficha puede ser movida a la vez, las fichas de mayor tamaño deben estar debajo de las de menor tamaño y siempre que una ficha es movida debe ser depositada de nuevo.

### **Alteraciones de las FE**

#### ***Bases neurobiológicas de las FE***

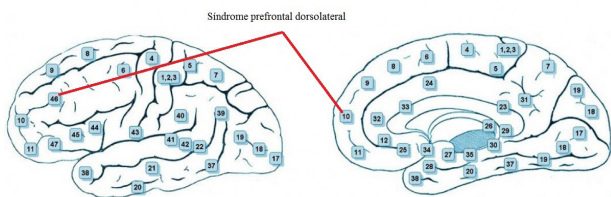
En la literatura neuropsicológica se expone a la corteza prefrontal como base de las FE, debido a que tiene la posibilidad de recibir y enviar información a la mayoría de sistemas sensoriales y motores del cerebro. Se ubica en las superficies lateral, medial e inferior del lóbulo frontal y conforma un 30% de la corteza cerebral en su totalidad.<sup>27</sup>

Estudios realizados a pacientes con daño en la CPF muestran distintos patrones clínicos relacionados con la localización y extensión de la lesión, de manera que se distinguen tres síndromes prefrontales identificados por la zona de afectación: síndrome prefrontal dorsolateral, sín-

drome prefrontal medial o del cíngulo anterior y síndrome prefrontal orbitofrontal.<sup>27</sup> Las lesiones provocadas en distintas áreas de Brodman pueden ocasionar los distintos síndromes citados a continuación.

### Síndrome prefrontal dorsolateral

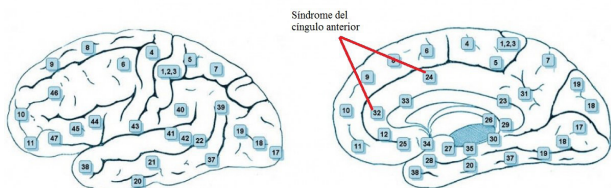
Conocido también con el nombre de síndrome disejecutivo, se caracteriza por una alteración de gran gravedad en las FE, lo que desemboca en un alto nivel de desorganización en el paciente. Se puede ver en sujetos con trastornos cognitivos, personas con rigidez cognitiva que se evidencia en la constante manifestación de conductas perseverativas. Existe deterioro de la atención selectiva y excluyente, control de interferencia deficitario, bajo rendimiento de la memoria de trabajo, planificación e integración de la conducta. Los sujetos que presentan dicho síndrome presentan poca iniciativa y abandonan las tareas que se está realizando sin cumplir los objetivos.<sup>27</sup> Como se ve en la figura 6 las áreas de Brodman afectadas son 46 y 10.



**Figura 6.** Síndrome prefrontal dorsolateral ubicado en las áreas de Brodman 46 y 10.<sup>28</sup>

### Síndrome prefrontal medial o del cíngulo anterior

Es diagnosticado en sujetos que presentan desmotivación, apatía, inercia y pasividad ante cualquier situación. Las áreas de Brodman afectadas son la 32 y 24 originando afección en el sistema atencional como se indica en la figura 7.<sup>27</sup>

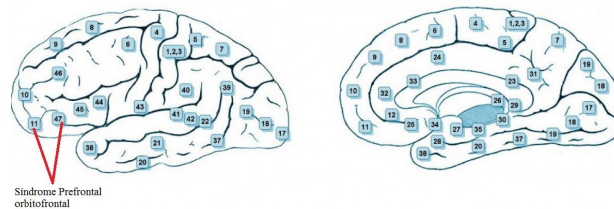


**Figura 7.** Síndrome prefrontal dorsolateral ubicado en las áreas de Brodman 46 y 10.<sup>28</sup>

### Síndrome Prefrontal orbitofrontal

Se caracteriza porque causa en la persona que lo padece una conducta desinhibida, impulsiva y, en ciertos casos, antisocial. Este síndrome destaca en pacientes con deficiencias en control inhibitorio. Se puede evidenciar hiperactividad, desorganización, conductas imitativas y

de utilización, déficit de atención, y poca preocupación por las reglas culturales y éticas. También manifiestan poca o nula preocupación por las consecuencias de sus acciones, lo cual puede desarrollar conductas sociopáticas.<sup>27</sup> Las áreas de Brodman afectadas en este síndrome son 47 y 11 como se puede evidenciar en la figura 8.



**Figura 8.** Síndrome prefrontal dorsolateral ubicado en las áreas de Brodman 46 y 10.<sup>28</sup>

### Investigaciones realizadas en FE

Las FE pueden ser estudiadas desde diferentes ámbitos al ser un conjunto de habilidades cognitivas, a continuación se presentan las investigaciones más relevantes de los últimos años (tabla 1):

### Discusión

La presente investigación se construyó a partir de la recopilación teórica de varios artículos científicos y libros de literatura clásica sobre FE, en su mayoría dentro de la base bibliográfica de SCOPUS. El objetivo principal fue compilar los últimos aportes del área de neurociencias para futuras investigaciones, en donde conste un apartado completo que sirva como principal consulta sobre FE. Es necesario mencionar que el artículo presentado, no topa estudios específicos sobre FE sino su breve mención.

Como primera instancia se realizó un estudio histórico de las FE, el nacimiento del concepto y sus principales autores, y una corta revisión del caso Phienas Gage así también como los principales modelos teóricos que explican las FE, vinculados a diferentes procesos cognitivos, en donde se pudo encontrar que a pesar de haber transcurrido varios años desde su descubrimiento, sigue siendo un desafío definir a las FE como un constructo teórico único.

Se abarcaron los distintos métodos de evaluación que se han ido planteando a lo largo de los años, siendo principalmente tres: pruebas específicas; cuentan con especificidad sin embargo con menor validez ecológica dado a que no evalúan las FE en la vida cotidiana, pruebas no específicas; son aquellas que no cuentan con validez ecológica ni tampoco evalúan FE en la vida cotidiana y pruebas de exploración diferida mediante observación de dominio conductual, que como su nombre indica, tienen mayor validez ecológica ya que evalúan FE dentro de la cotidianidad del sujeto. La revisión tomó en consideración las patologías dentro del lóbulo prefrontal que afectan FE y finalmente se realizó una breve revisión de



**Tabla 1.** Investigaciones en funciones ejecutivas (2019-2020).

Investigación	Autor	Año	Resumen
Detrás de la escena: beneficios cognitivos de tocar un instrumento musical. Funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, inteligencia fluida y atención dividida <sup>29</sup>	Porflitt, F.I., Rosas-Díaz, R.R.	2019	Durante los últimos años la relación entre el desempeño cognitivo y el entrenamiento musical ha sido un amplio tema de investigación. Este estudio indaga sobre aspectos cognitivos como, FE, en poblaciones adultas y cómo de cierta forma, el entrenamiento musical mejora el rendimiento de las FE y otros aspectos de la cognición.
Funciones Ejecutivas en Estudiantes con Trastorno Específico del Lenguaje al Comienzo de la Escolarización Básica <sup>30</sup>	Ambiado-Lillo, M.M., Navarro, J.J., Ibáñez-Alfonso, J.A.	2020	Este estudio evalúa la relación entre FE y desarrollo del lenguaje en trastornos lingüísticos. Se utilizó una muestra de 44 participantes en edades de 6-7 años. Se encontró la posible presencia de disfunciones cognitivas generales implícitas al trastorno (Ambiado-Lillo et al. 2020).
Validación del Cuestionario Breve de Funciones Ejecutivas Webexec: Pruebas de rendimiento y síntomas psicológicos <sup>31</sup>	Morea, A., Calvete, E.	2020	El objetivo de esta investigación es validar el cuestionario breve de FE Webexec en adolescentes españoles. Se encontró que dicho cuestionario es eficiente para evaluar la percepción de FE globales, al mismo tiempo que es sencillo, de fácil aplicación y corregible.
Funciones ejecutivas, conducta sexual de riesgo y uso de drogas lícitas e ilícitas en adolescentes: Una revisión sistemática <sup>32</sup>	Mendoza-Armenta, M., Valdez-Montero, C., Valle-Solis, M.O., Ahumada-Cortez, J.G., Gámez-Medina, M.E.	2020	Esta investigación busca determinar la relación que existe en las FE con conductas sexuales de riesgo y consumo de drogas ilícitas. Se encontró que las FE juegan un papel importante en la regulación de la conducta y toma de decisiones en adolescentes.
Desempeño en Funciones Ejecutivas de Adultos Mayores: Relación Con su Autonomía y Calidad de Vida <sup>33</sup>	Lepe-Martínez, N., Cancino-Durán, F., Tapia-Valdés, F., (...), Gonzalez-San Martín, I., Ramos-Galarza, C.	2020	Este estudio plantea determinar las FE que se deterioran con mayor frecuencia al pasar los años, el método utilizado es de revisión narrativa, en donde se indagó investigaciones que relacionen la calidad de vida de un adulto y las FE que presenten afectación.
Niveles de Hemoglobina y Anemia en Niños: Implicancias Para el Desarrollo de Las Funciones Ejecutivas <sup>34</sup>	Zegarra-Valdivia, J.A., Viza Vásquez, B.M.	2020	Esta investigación propone conocer los niveles de hemoglobina y la presencia de anemia en niños de áreas rurales y urbanas y comparar el desarrollo de FE en ambos grupos, para así determinar la existencia de deficiencias cognitivas.
Efecto del programa EFE-P en la mejora de las funciones ejecutivas en Educación Infantil <sup>35</sup>	Romero-López, M., Pichardo, M.C., Justicia-Arráez, A., Cano-García, F.	2020	Esta investigación se centra en presentar los resultados obtenidos tras aplicar un programa de entrenamiento en FE en la educación infantil, con el cual se pretende generar una intervención para la mejora de las FE en el ámbito académico.
Estudio cuasiexperimental de la toma de decisiones, regulación del comportamiento y metacognición en hombres ecuatorianos <sup>36</sup>	Pérez-Lalama, K., Urrutia, M., Mancheno-Durán, S., Balseca-Bolaños, D., Gamboa-Proañón, M.	2020	El objetivo de esta investigación es relacionar la toma de decisiones con la regulación del comportamiento, para lo cual se tomó una muestra de 33 hombres adultos. La investigación evidenció que los participantes tienen una tendencia a tomar decisiones de alto riesgo al inicio de una tarea, y menos riesgosas al progresar la tarea.
Análisis diferencial de las funciones ejecutivas en niños pertenecientes a familias desfavorecidas vs. niños con trastorno del espectro autista <sup>37</sup>	Mar Gómez-Pérez, M., Dolores Calero, M.	2020	Estudio realizado en un total de 89 niños en edades de 7 y 12 años, de los cuales 28 presentaban TEA, 26 provenían de familias desfavorecidas y 25 que mostraban un desarrollo típico. Se llevó a cabo una evaluación a través de distintas medidas de FE, en donde se encontró que los niños DF en comparación con los niños TEA, obtuvieron un desempeño mayor en todas las medidas. Los resultados resaltan la necesidad de crear programas de intervención diseñados para evaluar diferentes tipos de tareas.
Estimulación de las funciones ejecutivas y su influencia en el rendimiento académico en escolares de primero básico <sup>38</sup>	Bernal-Ruiz, F., Rodríguez-Vera, M., Ortega, A.	2020	Esta investigación tiene como objetivo estudiar los efectos de un programa que estimule las FE en cuanto a rendimiento académico. Se utilizó una muestra de 43 estudiantes de primero de básica en edades de 6 y 7 años. Se encontró que existe un efecto significativo al implementar el programa en la mejora del desempeño de las FE.

los estudios más relevantes sobre FE, vinculados a habilidades de aprendizaje tanto en niños y adultos.

Dado a que las FE son un campo relativamente nuevo para las neurociencias, queda mucho por investigar con respecto a posibles trastornos que se pueden presentar en el desarrollo infantil y que perjudiquen la vida adulta, o a su vez, patologías de la vida adulta que afecten la cognición y capacidad de organización del sujeto. Así también como estrategias de intervención y estimulación en afecciones de FE.

En cuanto a lo abordado con anterioridad, las FE, son un constructo teórico de alta complejidad encargadas de la organización y planificación, se ocupan de dirigir la conducta y autorregular la actividad cognitiva, se encuentran localizadas en el lóbulo frontal. Existen diversos métodos de evaluación de las FE enfocándose en su aplicación diaria.

## Referencias

1. Portellano J. Introducción a la neuropsicología. 1.<sup>a</sup> ed. Madrid: Mc Graw Hill, 2005.
2. Verdejo-García A, Bechara A. Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema*. 2010; 22(2), 227-235.
3. Ardilla A, Ostrosky-Solís, F. Desarrollo Histórico de las Funciones Ejecutivas. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*; 2008; 8(1), 1-21.
4. Luria A. Higher cortical functions in man. 1.<sup>a</sup> ed. New York: Basic; 1980.
5. Feuchtwanger E. Die Funktionen des Stirnhirns. Its. ed. Berlin: Springer; 1923
6. Goldstein K. The mental changes due to frontal lobe damage. *Journal of Psychology*. 1944; 17: 187-208. <https://doi.org/10.1080/00223980.1944.9917192>
7. Lezak M. Neuropsychological Assessment. 2nd. ed. New York: Oxford University Press; 1983.
8. Gibson L. Muriel Lezak: Brain Work. *The University of Chicago Magazine*; 2012. Disponible en <https://mag.uchicago.edu/science-medicine/brain-work>
9. Norman D. & Shallice T. Attention to action: willed and automatic control of behavior. *Consciousness and self-regulation*. 1986; 1-18. [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0629-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0629-1_1)

10. Luria A. El cerebro en acción. 1st ed. Barcelona: Editorial Fontanella; 1974.
11. Aravena F. La vida entera de Phineas Gage. 1st ed. Chile: Ediciones B.; 2015.
12. Damasio A. El error de Descartes. 1s ed. Santiago de Chile: Editorial Andrés Bello; 1994.
13. Vicmun. El histórico caso de Phineas Gage [Internet] [citado 29 marzo 2020]. <https://vicmun.com/stories/el-insolito-caso-de-phineas-gage/>
14. Ramos-Galarza, Carlos. Secuelas Neuropsicológicas en el Daño Cerebral Adquirido: Análisis de Casos. Universidad Tecnológica Indoamérica. 2018.
15. Harlow J. Recovery from the passage of an iron bar through the head. Massachusetts Medical Society. 1868; (2) 367-346.
16. Ardila A. & Ostrosky-Solís F. Desarrollo Histórico de las Funciones Ejecutivas. Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias. 2008; 8(1), 1-21.
17. Ramos-Galarza C., Ramos V., Jadán-Guerrero J., Lepe-Martínez N., Paredes-Núñez L., Gómez-García A., & Bolaños-Pasquel M. Conceptos Fundamentales en la Teoría Neuropsicológica. Revista Ecuatoriana de Neurología. 2017; 26(1), 1-8.
18. Norman D., & Shallice T. Attention to action: willed and automatic control of behavior. Consciousness and self-regulation. 1986; 1-18.
19. Echavarría L.M. Modelos explicativos de las funciones ejecutivas. Revista de Investigación en Psicología. 2017; 20(1). 237-247. <https://doi.org/10.15381/rinvp.v20i1.13367>
20. Anderson P. Assessment and development of executive function during childhood. Child Neuropsychology: A journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence. 2002; 8(2), 71-82.: <https://doi.org/10.1076/chin.8.2.71.8724>
21. Tirapu-Ustárriz J., García-Molina P., Luna-Lario T., Roig-Rovira C. & Pelegrín-Valero. Modelos funcionales y control ejecutivo (II). Revista de Neurología. 2008; 46(12), 742-750. <https://doi.org/10.33588/rn.4612.2008252>
22. Gioia G., Isquith P., Retzlaff P. & Espy K. Confirmatory Factor Analysis of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in a Clinical Sample. Child Neuropsychology. 2002; 8(4),249-257. <https://doi.org/10.1076/chin.8.4.249.13513>
23. García-Molina A., Tirapu-Ustárriz J., & Roig-Rovira T. Validez ecológica en la exploración de las funciones ejecutiva. Anales de Psicología. 2007; 23(2), 289-299.
24. Soprano A. Evaluación de las funciones ejecutivas en el niño. Revista Neurológica. 2003; 37(11), 44-50. <https://doi.org/10.33588/rn.3701.2003237>
25. Flores Lázaro J. C., & Ostrosky-Shejef F. Desarrollo neuropsicológico de lóbulos frontales y funciones ejecutivas. 1st. ed. Mexico: Manual Moderno; 2012.
26. Stuss DT, Levine B. Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. Annu Rev Psychol. 2002; 53:401-33. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135220>.
27. Delgado-Mejía I. & Etchepareborda M. Trastorno de las funciones ejecutivas diagnóstico y tratamiento. Revista Neurología. 2013; 57(1) 95-103. <https://doi.org/10.33588/rn.57S01.2013236>
28. Psicología y Mente. Las 47 Áreas de Broadman, y las regiones del cerebro que contienen [Internet]. 2020 [citado 15 octubre 2020]. <https://psicologiaymente.com/neurociencias/areas-broadmann>
29. Porflitt F.I., Rosas-Díaz R.R. Detrás de la escena: beneficios cognitivos de tocar un instrumento musical. Funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, inteligencia fluida y atención dividida. Estudios en Psicología. 2019; 40(2): 476-490. <https://doi.org/10.1080/02109395.2019.1601474>
30. Ambiado-Lillo M.M., Navarro J.J., Ibáñez-Alfonso J.A. Funciones Ejecutivas en Estudiantes con Trastorno Específico del Lenguaje al Comienzo de la Escolarización Básica. Revista Colombiana de Psicología. 2020; 29 (2). <https://doi.org/10.15446/rcp.v29n2.79390>
31. Morea A., Calvete E. Validación del Cuestionario Breve de Funciones Ejecutivas Webexec: Pruebas de rendimiento y síntomas psicológicos. Revista de Psicología Clínica en Niños y Adolescentes. 2020; 7(2):56-62. <https://doi.org/10.21134/rpcna.2020.07.2.7>
32. Mendoza Armenta, M., Valdez-Montero, C., Valle-Solís, M.O., Ahumada-Cortez, J.G., Gámez-Medina, M.E. Funciones ejecutivas, conducta sexual de riesgo y uso de drogas lícitas e ilícitas en adolescentes: Una revisión sistemática. Health and addictions: salud y drogas. 20 (1) 2020. <https://doi.org/10.21134/haaj.v20i1.483>
33. Lepe-Martínez, N., Cancino-Durán, F., Tapiavalde, F., Gonzalez-San Martín, I., Ramos-Galarza, C. Desempeño en Funciones Ejecutivas de Adultos Mayores: Relación Con su Autonomía y Calidad de Vida. Revista Ecuatoriana de Neurología. 29 (1) 2020. <http://dx.doi.org/10.46997/revecuatneurol29100092>
34. Zegarra-Valdivia, J.A., Viza Vásquez, B.M. Niveles de Hemoglobina y Anemia en Niños: Implicancias Para el Desarrollo de Las Funciones Ejecutivas. Rev. Ecuat. Neurol. VOL 29 N° 1, 2020. <http://dx.doi.org/10.46997/revecuatneurol29100053>
35. Romero-López, M., Pichardo, M.C., Justicia-Arráez, A., Cano-García, F. Efecto del programa EFE-P en la mejora de las funciones ejecutivas en Educación Infantil. Revista de Psicodidáctica. 26 (1) 2020. <https://doi.org/10.1016/j.psicod.2020.08.001>
36. Pérez-Lalama, K., Urrutia, M., Mancheno-Durán, S., Balseca-Bolaños, D., Gamboa-Proañó, M.

- Estudio cuasiexperimental de la toma de decisiones, regulación del comportamiento y metacognición en hombres ecuatorianos. *Medwave* 2020; 20(3):e7855. <http://doi.org/10.5867/medwave.2020.03.7855>
37. Mar Gómez-Pérez, M., Dolores Calero, M. Análisis diferencial de las funciones ejecutivas en niños pertenecientes a familias desfavorecidas vs. niños con trastorno del espectro autista. *Anales de Psicología*. 36 (1) 2020. <https://dx.doi.org/10.6018/analesps.36.1.326531>
38. Bernal-Ruiz, F., Rodríguez-Vera, M., Ortega, A. Estimulación de las funciones ejecutivas y su influencia en el rendimiento académico en escolares de primero básico. *Interdisciplinaria*. 37(1) 2020. <http://dx.doi.org/10.16888/interd.2020.37.1.6>

# Calcificaciones ganglio basales simétricas bilaterales (Enfermedad de Fahr) en pediatría: Reporte de caso

## *Bilateral symmetric basal ganglia calcifications (Fahr's disease) in pediatrics: Case report*

Andrea Cadena-Martínez,<sup>1</sup> Carlos Arturo Gonzalez-Acosta,<sup>2</sup> Christian Andrés Rojas-Cerón<sup>3</sup>

### Resumen

**Introducción:** El síndrome de Fahr se define como la presencia de calcificaciones simétricas bilaterales de predominio en los ganglios de la base (principalmente núcleo estriado). Se considera primario cuando la etiología es genética, que también se conoce como enfermedad de Fahr; y secundario si se encuentran alteraciones metabólicas, endocrinas, exposición a radiación, infecciones, alteraciones vasculares, enfermedades mitocondriales u otras siendo de las más frecuentes: hipoparatiroidismo y pseudo hipoparatiroidismo. La enfermedad de Fahr es una patología de origen genético, poco frecuente en pediatría, que se asocia con trastornos del movimiento, neuropsiquiátricos y cognitivos.

**Caso clínico:** Presentamos el caso de un niño de 9 años con evidencia en tomografía computarizada (CT) cerebral de calcificaciones ganglio basales simétricas bilaterales. En la literatura existen muy pocas descripciones de este hallazgo en pediatría. Clínicamente presentaba epilepsia, distonía de la mano derecha, déficit cognitivo leve y alteración progresiva de la marcha y del habla. Se diagnosticó clínicamente como una enfermedad de Fahr, dada la ausencia de otras alteraciones metabólicas o endocrinológicas, sin estudio genético, y se inició tratamiento con levodopa-carbidopa para el manejo de la distonía con evidencia clínica de mejoría, y se indicó programa de rehabilitación integral.

**Conclusiones:** El hallazgo de calcificaciones ganglio basales simétricas bilaterales, debe llevar a descartar alteraciones endocrinológicas o metabólicas; en el caso de que no se presenten se deben manejar de manera integral, todas las posibles manifestaciones relacionadas en el ámbito cognitivo, psiquiátrico, motor, del habla y otros.

**Palabras clave:** Calcificaciones ganglio basales idiopáticas, calcinosis estriado-pálido-dentada, déficit cognitivo, enfermedad de Fahr, enfermedad ganglio basal, hipoparatiroidismo, pediatría

### Abstract

**Introduction:** Fahr syndrome is defined as the presence of predominantly bilateral symmetric calcifications in the basal ganglia (mainly striated nucleus). It is considered primary when the etiology is genetic, which is also known as Fahr's disease; and secondary if metabolic alterations, endocrine alterations, exposure to radiation, infections, vascular disorders, mitochondrial diseases or others, are found, being the most frequent: hypoparathyroidism and pseudo-hypoparathyroidism. Fahr's disease is a pathology of genetic origin, rare in pediatrics, that is associated with movement, neuropsychiatric and cognitive disorders.

**Clinical case:** We present the case of a 9-year-old boy with evidence of bilateral symmetric basal ganglia calcifications on brain computed tomography (CT) scanning. In the literature there are very few descriptions of this finding in pediatrics. Clinically, the child presented WITH epilepsy, right hand dystonia, mild cognitive deficit and progressive impairment of speech and gait. He was clinically diagnosed as a Fahr's disease, given the absence of other metabolic or endocrinological alterations, without genetic studies, and treatment with Levodopa-carbidopa was started for the management of dystonia with clinical evidence of improvement, an a comprehensive rehabilitation program was indicated.

**Conclusions:** The finding of bilateral symmetric basal ganglion calcifications should lead to rule out endocrinological or metabolic alterations; In the event that they do not occur, all possible related manifestations in the cognitive, psychiatric, motor, speech and other fields should be handled in a comprehensive manner.

**Keywords:** Idiopathic basal ganglia calcifications, strio-pallido-dentate calcinosis, cognitive deficit, Fahr's disease, basal ganglia disease, hypoparathyroidism, pediatrics

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 2, 2022

<sup>1</sup>Universidad del Valle, Facultad de Salud, Departamento de Pediatría, Cali, Colombia.

<sup>2</sup>Universidad del Valle, Departamento de Morfología, Escuela de Ciencias Básicas, Cali, Colombia.

<sup>3</sup>Universidad del Valle, Facultad de Salud, Departamento de Pediatría, Cali, Colombia.

Correspondencia:

Andrea Cadena.

Departamento de Pediatría, Hospital Universitario del Valle, Calle 5# 36-08, quinto piso, Cali, Colombia.

Teléfono: 6206000

E-mail: andrea.cadena@correounivalle.edu.co

## Introducción

Las calcificaciones ganglio basales simétricas bilaterales, conocidas como síndrome de Fahr, son un hallazgo infrecuente en las neuroimágenes, se puede encontrar en aproximadamente el 1% de las tomografías craneales realizadas.<sup>1</sup> Esta patología se caracteriza por el depósito simétrico y bilateral de calcio en núcleo estriado (núcleo caudado y putamen), tálamo lateral, cápsula interna, corteza cerebral y cerebelo.<sup>2,3</sup>

Descrito por primera vez en 1850 por Delacour, en un hombre de 56 años que clínicamente tenía rigidez y debilidad de las extremidades inferiores con temblor. En 1855, Bamberger, describió la entidad histopatológica de calcificaciones de los vasos cerebrales más delgados en una mujer con convulsiones y retraso mental. Posteriormente Theodore Fahr describió un caso de un paciente de 81 años con un largo historial de demencia, hipotiroidismo y evidencia de calcificaciones en la sustancia blanca, ganglios basales y arterias cerebrales pequeñas en la autopsia.

Las calcificaciones pueden ser de origen primario, genéticas o idiopáticas: Enfermedad de Fahr; o secundario.<sup>4</sup> Dentro de las causas secundarias, se encuentran alteraciones endocrinas del metabolismo calcio/fósforo, especialmente hipoparatiroidismo y pseudo hipoparatiroidismo,<sup>5</sup> exposición a tóxicos (plomo, monóxido de carbono), enfermedades mitocondriales, radiación intracraneal, insulto hipóxico/anóxico, infecciones, alteraciones vasculares y asociado a Síndrome de Down.<sup>1</sup> Las calcificaciones ganglio basales idiopáticas o primarias (IBCG), se han relacionado con la mutación de los siguientes genes: SCL20A2, PDGF-B, PDGFR-B y XPR1.<sup>6</sup>

A pesar de ser una patología rara en la edad pediátrica es importante reconocerla, debido a que puede tener efectos deletéreos sobre la calidad y expectativa de vida.

En este reporte describimos las características clínicas e imagenológicas de un niño de 9 años con hallazgo de Enfermedad de Fahr, y su evolución terapéutica.

## Caso clínico

Niño 9 años 6 meses, de sexo masculino, procedente de Venezuela, consultó a urgencias por episodio convulsivo tónico clónico generalizado de aproximadamente 4 minutos de duración, manejado inicialmente con fenitoína en institución de remisión y posteriormente se dejó mantenimiento con ácido valproico a 20 mg/kg/día. A los 3 años de edad presentó meningitis por E. coli, con posteriores secuelas en el neurodesarrollo con recuperación progresiva del habla, y la marcha; además de presencia de episodios convulsivos, por lo que recibió tratamiento durante 1 año con topiramato, sin presentar eventos convulsivos desde los 5 años de edad. Hace aproximadamente 6 meses inició con alteraciones en la marcha, temblores y distonía en la mano derecha que han sido progresivos. En cuanto al rendimiento académico había sido bueno, sin

aparentes dificultades cognitivas. Presentaba alteración progresiva en la articulación del habla.

Hijo de madre primigestante, sin antecedentes de abortos, sin complicaciones durante el embarazo, controles prenatales adecuados, a término, por cesárea por desproporción cefalopélvica, peso de 2600 g sin requerimiento de reanimación, oxígeno ni hospitalización. No hay antecedentes de consanguinidad en padres, ni abuelos. Sin antecedentes familiares genéticos o metabólicos conocidos.

Al ingreso el niño se encontraba alerta, orientado, colaborador. Sin alteraciones de sensibilidad, ni de fuerza, excepto en la mano derecha donde se evidencia postura distónica, con marcado temblor de intención y limitación funcional; retracciones isquiotibiales bilaterales y marcha agazapada. Antropometría normal para su edad con una talla de 140 cm., en 0.56 desviaciones estándar para edad y peso de 36 kg con 0.89 desviaciones estándar y un IMC de 0.84. No se encontraron alteraciones al examen oftalmológico. Fonoaudiología encuentra alteración en el uso de conectores en el habla y dificultades en la articulación por debilidad del orbicular de los labios. Se realizó valoración del perfil cognitivo y del desarrollo de las funciones corticales emergentes por un profesional en neuropsicología. Dado el compromiso motor del paciente, en la aplicación de la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (WISC-IV) (Tabla 1)<sup>7</sup> y en los subdominios de atención, memoria, lenguaje y habilidades escolares de la Batería de Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI) (Tabla 2),<sup>8</sup> se prescindió de las pruebas manipulativas. Debido a dicha limitación, en el WISC – IV, solo se contemplaron las escalas de Comprensión verbal y Memoria de trabajo, en las cuales obtuvo un índice compuesto de 71 y 77 respectivamente, ubicándose en el rango inferior – límite (Tabla 1). En el caso de la ENI, se observa que la atención auditiva se halla medianamente preservada. En la memoria a corto plazo, hay labilidad en la codificación y evocación diferida para información audioverbal. En el lenguaje, a pesar de presentar un trastorno del habla, logra denominar, designar y seguir instrucciones. Su ejecución en lectura también es funcional. En conclusión, los datos indican un perfil cognitivo y de las funciones corticales emergentes que se sitúa entre un desempeño límite y el déficit cognitivo leve.

Debido a evento convulsivo sin estudios recientes se solicitó tomografía axial computarizada cerebral simple (TAC), que mostró múltiples imágenes de densidad cálcica que se ubican en áreas subcorticales en ambos hemisferios, los cuerpos estriados, los globos pálidos y en menor medida los núcleos cerebelosos (Figura 1). Con dicho hallazgo se consideró posibilidad de síndrome de Fahr, por lo que se solicitaron calcio 9.52 mg/dL, fósforo 5.4 mg/dL y PTH 42.8 pg/mL, calcio en orina espontánea menor a 1 mg/dl, TSH 4.53 uUI/ml, T4 libre: 1.50 ng/dl, fosfatasa alcalina 232 U/L, lactato 2.4 mmol/L (Referencia: 1-2.4mmol/L), todos en rangos de normalidad;

**Tabla 1.** Resultados del paciente con la Escala de Inteligencia Wechsler para niños WISC-IV.

Subprueba	Puntuaciones escalares			
Diseño con Cubos	NA			
Semejanzas	6			
Retención de dígitos	6			
Conceptos con dibujos	8			
Claves	NA			
Vocabulario	4			
Sucesión de números y letras	6			
Matrices	6			
Comprensión	5			
Búsqueda de símbolos	NA			
	<b>CV</b>	<b>RP</b>	<b>MT</b>	<b>VP</b>
Suma puntuaciones Escalares	<b>15</b>	<b>NA</b>	<b>12</b>	<b>NA</b>

Escala	Suma p. Escalares	Índice Compuesto	Clasificación
Comprensión Verbal (CV)	15	71	Inferior - límite
Razonamiento Perceptual (RP)	NA	NA	NA
Memoria de Trabajo (MT)	12	77	Inferior - límite
Velocidad de Procesamiento (VP)	NA	NA	NA
Escala Total	NA	NA	NA

**Tabla 2.** Resultados del paciente con la herramienta de Evaluación neuropsicológica infantil ENI – II.

Funciones cognitivas ENI				
Dominios	Subdominios	Puntuación natural	Rango percentil	Clasificación
Atención auditiva	Dígitos en progresión	4	37	Promedio
	Dígitos en regresión	2	5	Límite
Memoria Codificación	Lista de palabras	24	9	Límite
Memoria Evocación	R.E. Lista de palabras	6	9	Límite
	R.C. Lista de palabras	7	26	Promedio
	R.VR Lista de palabras	20	9	Límite
Lenguaje	Denominación de imágenes	11	50	Promedio
	Designación de imágenes	15	50	Promedio
	Seguimiento de instrucciones	8	16	Promedio bajo
	Comprensión del discurso	4	37	Promedio
Lectura - precisión	Palabras	10	50	Promedio
	Oraciones	9	75	Promedio
Lectura - comprensión	Oraciones	7	26	Promedio
	Lectura en voz alta	2	9	Límite
	Lectura en voz baja	2	26	Promedio

función hepática preservada con AST 46 U/L ALT 20 U/L, y función renal adecuada con creatinina 0.37 mg/dL y nitrógeno ureico de 10.2 mg/dL. Dada la no sospecha de miopatía, por asimetría de la presentación clínica y no elevación de AST, no se realizó estudio de enzimas musculares. Hemograma sin evidencia de anemia, leucocitosis, ni alteraciones plaquetarias. Electrocardiograma sin alteraciones, ecocardiograma normal. Valorado también por odontopediatría, quienes encuentran hipoplasia del esmalte de forma generalizada, compatible con amelogenesis imperfecta. Debido a dificultades en el acceso por no aseguramiento en salud al ser migrante, no fue posible la realización del estudio de aminoácidos plasmáticos, ni perfil de acilcarnitinas.

Por la distonía en mano derecha, se inició Levodopa-carbidopa 1 mg/kg/día con ascenso progresivo hasta 10 mg/kg/día, sin evidencia de efectos adversos, con lo que presentó mejoría de los temblores y progresiva mejoría de la debilidad y de la distonía. Se inició programa de rehabilitación con 3 sesiones por semana de terapia física, ocupacional y fonoaudiológica.

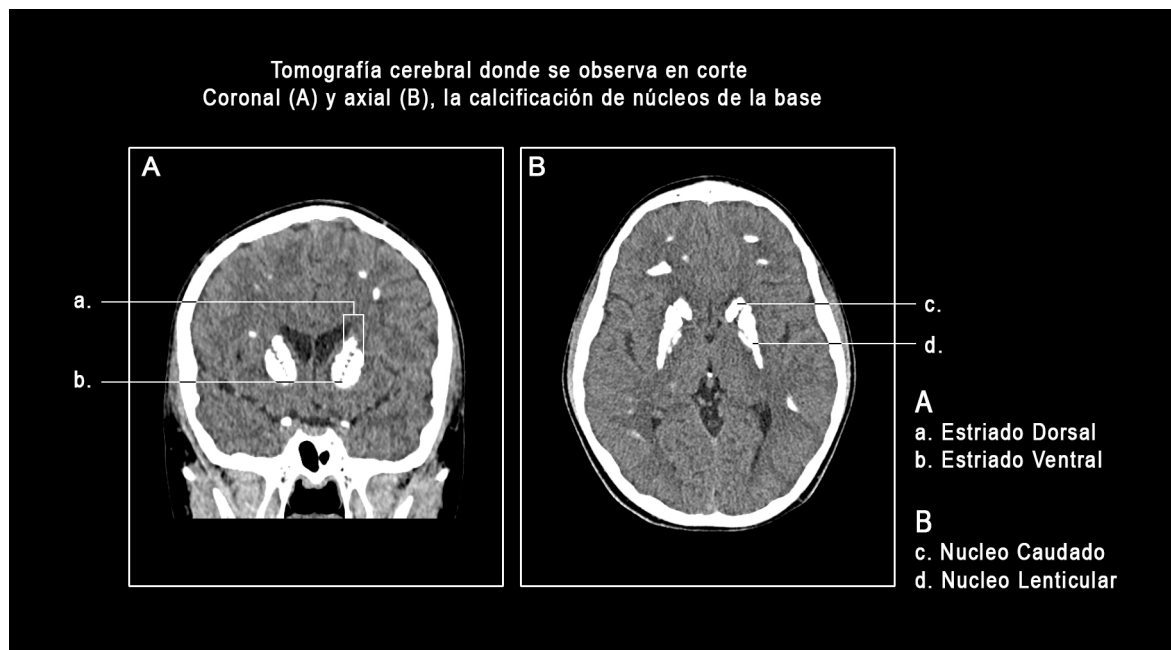
### Comentario

Reportamos el caso de un paciente pediátrico de 9 años con diagnóstico clínico de enfermedad de Fahr (primaria). Se considera primaria, habiéndose descartado alteraciones paratiroideas (la etiología secundaria más frecuente), tiroideas, infecciones, intoxicación por plomo o monóxido de carbono, sin antecedentes hipóxico-isquémicos,

patologías autoinmunes, ni hallazgos sindrómicos al examen físico, tampoco compromiso multisistémico (cardiológico, renal, hepático), ni pondoestatural que pudieran sugerir patología metabólica o mitocondrial. Sin antecedentes familiares de patologías neurodegenerativas. El diagnóstico genético no se realizó.

La enfermedad de Fahr es un trastorno genético raro neurodegenerativo, autosómico dominante o recesivo, aunque también se puede presentar de manera esporádica. En el caso del paciente no se encontraron antecedentes familiares relevantes en tres generaciones. Nicolas y cols, realizaron una serie de casos de pacientes encontrando que las mutaciones podían ser familiares o casos esporádicos.<sup>6</sup>

Las calcificaciones ganglio basales idiopáticas o primarias (IBCG), se han relacionado con la mutación de los siguientes genes: SCL20A2,<sup>9</sup> PDGF-B, PDGFR-B,<sup>10</sup> y XPR1.<sup>11</sup> La mutación del gen SLC20A2 (transportador de fosfato), representa aproximadamente el 40% de los pacientes con enfermedad de Fahr.<sup>9,12</sup> La mutación de la subunidad del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFB) y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas subunidad B (PDGFRB)<sup>6,10,12</sup> representan el 11% y el 2% de los pacientes con enfermedad de Fahr, respectivamente. Las mutaciones en el receptor de retrovirus xenotrópico y politrópico (XPR1)<sup>11</sup> se encontraron en aproximadamente el 2% de los pacientes. Sin embargo, dichos genes sólo explican aproximadamente la mitad de los casos de IBCG, lo que confirma la heterogeneidad genética de la enfermedad.<sup>6</sup> En los pacientes con alguna



**Figura 1.** Tomografía computarizada de cerebro no contrastada del paciente. Se observan calcificaciones simétricas gangliobasales en imagen coronal (A) y axial (B).

de las mutaciones genéticas, la penetrancia es casi completa para depósitos de calcio, sin embargo, la penetrancia clínica es incompleta y puede estar alrededor del 70%.<sup>12</sup>

El mecanismo fisiopatológico reside en el depósito de calcio y otros minerales en el globo pálido, putamen, corona radiada, tálamo, núcleos dentados cerebelosos y sustancia blanca hemisférica y cerebelosa, que se produce primariamente en las paredes de arteriolas y capilares, posteriormente el espacio perivascular y lentamente se extiende hasta que compromete completamente la neurona.<sup>13,14,15,16</sup> Se plantea que los depósitos se deben a un metabolismo anormal de calcio, en el cerebro debido a una alteración de la barrera hematoencefálica. Las alteraciones en el transporte de hierro y la producción de radicales libres ocasionan lesión tisular, que inicia calcificaciones alrededor de un nido de mucopolisacáridos y sustancias similares. La calcificación progresiva cerca de los vasos a su vez disminuye el flujo sanguíneo y por lo tanto el ciclo vicioso de disminución de la perfusión, injuria tisular y deposición cálcica. También se ha evidenciado que puede existir un proceso repetitivo de depósito de lípidos y zonas de desmielinización.<sup>17</sup> Se han reportado adicionalmente, niveles elevados de cobre, zinc, magnesio, hierro y alteraciones en el metabolismo de ganglios basales. En otros casos se han encontrado niveles elevados de péptido específico de sistema nervioso central, homocarnosina y niveles bajos de histidina.<sup>16</sup>

A nivel histopatológico se pueden observar depósitos granulares y nódulos sólidos en el área comprometida y atrofia cortical leve. A nivel microscópico, se evidencian depósitos de calcio a lo largo de las paredes de arterias de pequeño y mediano calibre, con menor compromiso de las venas. Algunas veces, se pueden evidenciar calcificaciones en gota; en la zona circundante se observan cambios isquémicos y gliosis difusa. En la microscopía electrónica, el calcio aparenta material cristalino o amorfo rodeado por una membrana basal. En el citoplasma de células gliales y neuronas, se pueden ver gránulos de calcio.<sup>15,16</sup>

Nuestro paciente consultó por evento convulsivo, con antecedente de epilepsia secundaria a neuro infección, que se encontraba sin tratamiento anticonvulsivante; y de forma incidental en la TAC se observaron las calcificaciones ganglio basales. Morgante y cols, reportaron 3 casos de síndrome de Fahr con trastorno del metabolismo del calcio que habían tenido meningoencefalitis durante la infancia.<sup>18</sup> Entre las estrategias neurorradiológicas, el TAC cerebral es más sensible para la detección de depósitos de calcio, que la resonancia cerebral (RM) simple, sin embargo, la RM con imagen ponderada por susceptibilidad (SWI) puede ser más sensible para los cambios tempranos.<sup>19,20,21</sup> Otra herramienta útil es la tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) con 99m tehexametilpropilnamina oxima (99mTc-HMPAO)<sup>22</sup> que muestra una disminución marcada de la perfusión ganglio

basal bilateral y en la corteza cerebral.<sup>23</sup> La gammagrafía cerebral puede detectar alteraciones funcionales o metabólicas y evaluar la integridad de las vías nigroestriadales y estriado cortical. Existen otros métodos controversiales por resultados contradictorios: tomografía por emisión de positrones (PET/CT), y tomografía por emisión de fotón único con transportador de dopamina (DaT-SPECT).<sup>18</sup> Se ha evidenciado en algunos pacientes la disminución de la captación de glucosa en putamen, globo pálido y corteza temporal y parietal, en PET/CT con 18F-fluorodeoxiglucosa, planteando que dicha disminución en la captación podría ser secundario a la alteración de los circuitos funcionales que involucran los ganglios basales.<sup>21</sup>

Los síntomas más frecuentes descritos son trastornos del movimiento y síntomas neuropsiquiátricos. Nuestro paciente presentaba alteraciones motoras: distonía de la mano derecha y trastorno progresivo de la marcha. Dentro de los síntomas más frecuentes en la literatura, el 56% de los pacientes presentaron trastornos del movimiento, parkinsonismo 57%, corea 19%, temblor 8% distonía 8%, atetosis 5% y disquinesia orofacial 3%; también pueden encontrarse torpeza, fatiga, marcha inestable, movimiento involuntario o calambres musculares.<sup>24</sup>

El paciente también presentaba alteraciones progresivas del habla, hallazgo que también ha sido descrito en la literatura con habla lenta o arrastrada, disfagia, sin claridad de la prevalencia.<sup>25</sup> La amelogénesis imperfecta detectada en el paciente se relaciona con muchos trastornos genéticos asociados con patología neurológica, sin embargo, no se encuentra literatura de la relación de amelogénesis con enfermedad de Fahr.

Nuestro paciente no presentó alteraciones psiquiátricas. Sin embargo, el perfil cognitivo y de las funciones corticales emergentes se ubicó entre un desempeño limítrofe y el déficit cognitivo leve. Esta oscilación en el rango es sugerente de la convergencia de una noxa de rápida emergencia, versus la reserva cognitiva precedida por un desarrollo neurológico relativamente normal. Se ha documentado, a partir del análisis de diferentes entidades fisiopatológicas, que una retracción anatomofuncional de los circuitos cortico-estriado-tálamo-corticales, vinculados con la actividad cognitiva, afecta procesos como la atención, la velocidad de procesamiento, la memoria, el lenguaje, entre otros.<sup>26,27</sup> En la serie de casos de Nicolas y cols. el 58% tenían deterioro cognitivo y el 57% síntomas psiquiátricos: incluyendo cambio de comportamiento, personalidad, psicosis y demencia, pero también se han descrito síntomas más leves como dificultad de concentración y memoria.<sup>8</sup> En la literatura son escasas las descripciones detalladas del perfil cognitivo, lo cual constituye una fortaleza del presente reporte.

Las convulsiones se presentan de manera frecuente, asociada a la enfermedad, según lo reportado en la literatura.<sup>28</sup> Jiménez-Ruiz reportó una serie de casos de 7



pacientes, de los cuales 4 presentaban convulsiones de diferente semiología.<sup>1</sup> Otros síntomas menos frecuentes son cefalea crónica, vértigo, incontinencia o urgencia urinaria.<sup>25</sup>

La variabilidad en los síntomas de presentación puede ser explicado parcialmente por la división de los ganglios basales en sistema dorsal, que juega un rol importante en funciones motoras y cognitivas; y la región ventral que participa en las funciones motivacionales.<sup>12</sup>

La mayoría de los casos reportados son en adultos, puesto que la edad de presentación más frecuente es entre la 4ta y 5ta década de la vida,<sup>8</sup> con muy poca disponibilidad de literatura pediátrica. Entre los reportes de pacientes jóvenes encontramos el reporte de una paciente de 15 años, con síndrome de Fahr secundario a hipoparatiroidismo, quien debutó con presencia de convulsiones desde los 16 meses de vida.<sup>29</sup>

El diagnóstico clínico se basa en la presencia de los siguientes criterios, que cumplía el paciente que reportamos: evidencia de calcificación bilateral de los ganglios basales en neuroimagen; presencia de disfunción neurológica progresiva; y ausencia de causa metabólica, infecciosa, tóxica o traumática.

No hay cura, ni tratamiento estandarizado para el síndrome de Fahr. El tratamiento de los pacientes está encaminado al manejo de los síntomas clínicos.

En este paciente se indicó tratamiento con carbidopa levodopa, sin evidencia de efectos adversos, y con buena respuesta clínica, consistente en mejoría de los temblores y de la distonía. A pesar de que en la literatura reportan que la respuesta a dicho medicamento es muy pobre; de forma ocasional se utilizan antipsicóticos; sin embargo, son mal tolerados por sus síntomas colaterales de extrapiramidalismo. La opción terapéutica que se está explorando radica en los antipsicóticos atípicos, aunque los resultados aún no son concluyentes.<sup>17</sup> También se ha visto que el tratamiento con bifosfonatos puede ser prometedor, dado que tiene buena tolerancia y en una serie de casos se evidenció mejoría de los síntomas en algunos pacientes.<sup>12</sup>

Este caso clínico, invita a lo médico a tener en cuenta esta entidad patológica como diagnóstico diferencial de pacientes con calcificaciones ganglio basales asociadas a síntomas neurológicos progresivos en cualquier espectro, e incluso en pacientes pediátricos, a pesar de lo infrecuente a esta edad. Se debe realizar un estudio completo, descartando causas metabólicas y evaluar antecedentes familiares. Aún no hay claridad sobre la fisiopatología y la correlación imagenológica con la clínica, por lo que hay amplias oportunidades de investigación sobre el tema.

## Referencias

1. Jimenez-Ruiz A, Cardenaz-Sáenz O, Ruiz-Sandoval JL. Calcificación simétrica y bilateral de ganglios basales. Serie de casos y revisión de la literatura. *Gac Med Mex* 2018; 154:258-262.
2. Bowirrat A, Yassin M, Artoul F, et al. Fahr's disease: bilateral symmetrical striopallidodentate calcification in two brothers with two distinct presentations. *BMJ Case Rep* Published online: 2013. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-200462>
3. Sava A, Dumitrescu G, Haba D, Hodorog D, Mihailov C, Sapte E. Case report: The Fahr syndrome and the chronic lymphocytic thyroiditis. *Rom J Morphol Embryol* 2013, 54(1):195–200 ISSN (print) 1220–0522 ISSN (on-line) 2066–8279. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23529330/>
4. Saleem S, Aslam HM, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A, et al. Fahr's syndrome: literature review of current evidence. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8(8):156. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-156>
5. Donzuso G, Mostile G, Nicolette, A, Zappia M. Basal ganglia calcifications (Fahr's syndrome): related conditions and clinical features. *Neurol Sci* 2019; 40:2251–2263. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03998-x>
6. Nicolas G, Pottier C, Charbonnier C, Guyant-Marechal L, Le Ver I, Pariente, J, et al. Phenotypic spectrum of probable and genetically-confirmed idiopathic basal ganglia calcification. *Brain* 2013; 136:3395–3407. <https://doi.org/10.1093/brain/awt255>
7. Baron, IS. Test Review: Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV), *Child Neuropsychology* 2005; 11:5, 471-475 <https://doi.org/10.1080/09297040590951587>
8. Rosselli-Cock M, Matute-Villaseñor E, Ardila-Ardila A, Botero-Gómez VE, Tangarife-Salazar GA, Echeverría-Pulido SE et al. Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI): una batería para la evaluación de los niños entre 5 y 16 años de edad. Estudio normativo colombiano. *Rev Neurol* 2004; 38(8):720-731
9. Wang H, Shao B, Wang L, Ye Q. Fahr's disease in two siblings in a family: A case report. *Exp Ther Med.* 2015;9(5):1931-1933. <https://doi.org/10.3892%2Fetm.2015.2356>
10. Keller A, Westenberger A, Sobrido MJ, et al. Mutations in the gene encoding PDGF-B cause brain calcifications in humans and mice. *Nat Genet.* 2013; 45: 1077–82. <https://doi.org/10.1038/ng.2723>
11. Anheim M, López-Sánchez U, Giovannini D, et al. XPR1 mutations are a rare cause of primary familial brain calcification. *J Neurol.* 2016; 263: 1559–64. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8166-4>
12. Peters MEM, de Brouwer EJM, Bartstra JW, Mali WPTM, Koek HL, Rozemuller AJM, Baas AF, de Jong PA. Mechanisms of calcification in Fahr disease and exposure of potential therapeutic targets. *Neurol Clin Pract.* 2020 Oct;10(5):449-457. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000782>
13. Mufaddel AA, Al-Hassani GA. Familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease). *Neurosciences (Riyadh)* 2014; 19(3): 171-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4727649/>

14. Shahidi GA, Safdarian M. Fahr disease: idiopathic basal ganglia calcification. *Iran J Neurol*. 2017;16(1):53-54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5506759/>
15. Geschwind DH, Loginov M, Stern JM. Identification of a locus on chromosome 14q for idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease). *Am J Hum Genet*. 1999 Sep;65(3):764-72. <https://doi.org/10.1086/302558>
16. Amisha F, Munakomi S. Fahr Syndrome. 2021 Aug 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan
17. Nuñez S, Cabezas A, Moreno A. Enfermedad de Fahr, una entidad patológica rara, revisión de la literatura a propósito de dos casos. *Rev. Colomb. Radiol* 2016; 27(3):RV8-RV11.
18. Morgante I, Vita G, Meduri M. Fahr's syndrome: local inflammatory factors in the pathogenesis of calcification. *J neurol* 1986; 233:19-22. <https://doi.org/10.1007/BF00313985>
19. Tong KA, Ashwal S, Obenaus A, Nickerson JP, Kido D, Haacke EM. Susceptibility-weighted MR imaging: a review of clinical applications in children. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(1):9-17. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0786>
20. Haacke EM, Cheng NY, House MJ, Liu Q, Neelavalli J, Ogg RJ, Khan A, Ayaz M, Kirsch W, Obenaus A. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*. 2005;23:1-25. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2004.10.001>
21. Savino E, Soavi C, Capatti E, Borrelli M, Vigna GB, Passaro A, Zuliani G. Bilateral strio-pallido-dentate calcinosis (Fahr's disease): report of seven cases and revision of literature. *BMC Neurology* (2016) 16:165. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0693-1>
22. Ones T, Dede F, Gunal G, Ekinci G, Memis H, Erdil TY, Inanir S, Turoglu HT. The clinical utility of 99mTc-HMPAO SPECT in Fahr's disease. *Ann Nucl Med*. 2008;22:425-8. <https://doi.org/10.1007/s12149-007-0121-0>
23. Uygur GA, Liu Y, Hellman RS, Tikofsky RS, Collier BD. Evaluation of regional cerebral blood flow in massive intracerebral calcifications. *J Nucl Med*. 1995;36:610-2.
24. Manyam, BV, Walters AS, Narla KR. Bilateral striopallidodentate calcinosis: clinical characteristics of patients seen in a registry. *Mov Disord* 2001; 16(2):258-264 <https://doi.org/10.1002/mds.1049>
25. Ramos EM, Oliveira J, Sobrido MJ, Coppola G. Primary Familial Brain Calcification. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Washington: Seattle. 2004:1993-2020.
26. Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, Bergsland N, Heinen-Brown M, Dwyer MG, et al. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J Neurol* 2012; 259:139-46. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6147-1>
27. Park Y, Shin NY, Chung SJ, Kim J, Lim SM, Lee PH, et al. Magnetic Resonance Imaging-Visible Perivascular Spaces in Basal Ganglia Predict Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2019; 34(11) <https://doi.org/10.1002/mds.27798>
28. Calili DK, Mutlu NM, Mutlu-Titiz AP, Akcaboy ZN, Aydin EM, Turan IO. Unexplained neuropsychiatric symptoms in intensive care: a Fahr syndrome case. *J Pak Med Assoc* 2016; 66(8): 1029-31. [https://jpma.org.pk/article-details/7873?article\\_id=7873](https://jpma.org.pk/article-details/7873?article_id=7873)
29. De Dona V, Vaiani E. Imágenes en endocrinología pediátrica: calcificaciones cerebrales en paciente de 15 años. *Endocrinología pediátrica Online* 2014. [http://www.endopedonline.com.ar/nuevo\\_sitio/image-nes-en-endocrinologia-pediatica-calcificaciones-cerebrales-en-paciente-de-15-anos-ed-5](http://www.endopedonline.com.ar/nuevo_sitio/image-nes-en-endocrinologia-pediatica-calcificaciones-cerebrales-en-paciente-de-15-anos-ed-5)

# Encefalitis autoinmune por anticuerpos anti IgLON5, reporte de caso clínico

## *Autoimmune encephalitis due to anti IgLON5 antibodies, clinical case report*

Eduardo Castro-Uquillas,<sup>1</sup> Braulio Martínez-Burbano,<sup>2</sup> Daniela Castro-Guarderas<sup>3</sup>

### Resumen

**Introducción:** Cada vez con mayor frecuencia se identifican nuevas entidades clínicas relacionadas al descubrimiento de autoanticuerpos ya sea contra antígenos intracelulares o contra receptores de superficie de la membrana celular o la sinapsis. En este último grupo se describen, en los últimos años, pacientes con apnea de sueño, desorden de conducta del sueño REM y NO REM, insuficiencia respiratoria y presencia en suero y LCR de anticuerpos contra el antígeno LON5. Estos anticuerpos al parecer alteran la interacción con el sistema cito-esquelético de la neurona e inducen acumulación de TAU, lo que condiciona una amplia expresión clínica.

**Caso clínico:** paciente masculino de 76 años con evolución de síntomas de 8 años antes del diagnóstico. Presentó una mezcla de síntomas respiratorios, parasomnias, ataxia, desorden del movimiento, síntomas autonómicos, desorden cognitivo y del estado de ánimo, además asoció una polineuropatía crónica desmielinizante. El diagnóstico se confirmó con detección de anticuerpos contra IGLON5 en líquido cefalorraquídeo.

**Conclusión:** La encefalitis por anticuerpos anti IGLON5 es una entidad única que desafía lo que conocemos acerca de autoinmunidad y neurodegeneración, llevando a un reto diagnóstico por la amplia expresión sintomática y la posibilidad de mejoría con un tratamiento temprano.

**Palabras clave:** Encefalitis, IgLON5 proteína humana, parasomnias, ataxia, polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica, proteína Tau

### Abstract

**Introduction:** New clinical entities related to the discovery of autoantibodies either against intracellular antigens or against cell membrane surface receptors or synapses are being identified with increasing frequency. In the latter group, patients with apnea have been described in recent years, REM and NON-REM sleep behavior disorder, respiratory failure and presence in serum and CSF of antibodies against the LON5 antigen. These antibodies appear to alter the interaction with the cytoskeletal system of the neuron and induce accumulation of TAU, conditioning a wide clinical expression.

**Clinical case:** 76-year-old male patient with eight years evolution of symptoms before diagnosis. He had a mixture of respiratory symptoms, parasomnias, ataxia, movement disorder, autonomic symptoms, cognitive and mood disorder, and associated a chronic demyelinating polyneuropathy. The diagnosis was confirmed by detection of antibodies against IGLON5 in cerebrospinal fluid.

**Conclusion:** Anti-IGLON5 antibody encephalitis is a unique entity that challenges what we know about autoimmunity and neurodegeneration, leading to a diagnostic challenge due to the wide expression of symptoms and the possibility of improvement with early treatment.

**Keywords:** Encephalitis, IgLON5 human protein, parasomnias, ataxia, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, Tau protein

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 2, 2022

### Introducción

En los últimos años, la mayoría de los servicios de neurología han incrementado la identificación de diferentes cuadros clínicos atribuidos a la presencia de auto-anticuerpos antineuronales.<sup>1,2,3,4</sup> Estos anticuerpos

se dividen en dos grandes grupos. El primero son anticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares, la mayoría onconeuronales, considerados marcadores tumorales específicos, que predicen con alta frecuencia la presencia de un tumor. Dentro de estos antígenos podemos

<sup>1</sup>Hospital Metropolitano, Departamento de Neurología. Quito, Ecuador.

<sup>2</sup>Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Departamento de Neurología. Quito, Ecuador.

<sup>3</sup>Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Ciencias Biológicas, Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología. Madrid, España.

Correspondencia:

Braulio Alexander Martínez Burbano.

Av. 18 de Septiembre N19-63, Quito-Ecuador, código postal EC170402

Teléfono: 0997813887

E-mail: brauliomart@yahoo.com

citar como ejemplo: Hu, Yo, Ri, Ma2 etc. Los cuadros clínicos atribuidos a esta patología van desde la encefalomyelitis, ataxia cerebelosa, encefalitis límbica, neuropatía sensorial, entre otros. No se conoce en detalle el mecanismo fisiopatológico para el efecto remoto del tumor sobre el sistema nervioso central o periférico. En general el cuadro neurológico es de mal pronóstico y responde poco al tratamiento específico del tumor o a la inmunoterapia.<sup>1,3</sup>

El segundo grupo corresponde a anticuerpos contra receptores de superficie de la membrana celular o la sinapsis, los cuales han demostrado ser directamente patogénicos y relacionados a diferentes cuadros de encefalitis y mielitis, con una menor asociación a una tumoración primaria y con buena respuesta al tratamiento con inmunoterapia. Ejemplos: NMDA, AMPA, GABA B, LGI1, CASPR2.<sup>2,3,5,6</sup>

En este segundo grupo, se describen en los últimos años, pacientes con apnea de sueño, desorden del sueño REM y NO REM, insuficiencia respiratoria y presencia en suero y LCR de anticuerpos contra el antígeno LON5.<sup>7,8</sup> La proteína IgLON5 es una molécula de superficie, de adhesión neuronal con funciones en el desarrollo de circuitos, formación sináptica y estabilización de la membrana celular.<sup>5</sup> La presencia de anticuerpos contra IgLON5, al parecer altera la interacción con el sistema cito-esquelético de la neurona e induce acumulación de proteína TAU.<sup>9</sup> Desde el primer reporte hasta el presente, se han descrito menos de 80 casos, con poca verificación patológica a pesar del interés de los neuropatólogos al estudiar esta encefalitis y encontrar la presencia de TAU HIPERFOSFORILADO, elemento fundamental en procesos neurodegenerativos.<sup>10,11,12</sup>

Su presencia destaca en hipotálamo y núcleos del tegmento pontino, estructuras anatómicas que correlacionan muy bien con la explicación fisiopatológica y la clínica en esta nueva encefalitis.<sup>9</sup>

Nosotros presentamos el primer caso clínico reportado en el Ecuador de esta enfermedad Anti-IgLON5.

### **Caso clínico**

Paciente varón de 76 años, educación superior. Antecedentes de diabetes tipo 2, hipertensión arterial controlada y exfumador. Su madre falleció con el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.

Hace ocho años inició con alteración en su sueño con ronquidos frecuentes, risas y llanto cerca del despertar. Su esposa describió olvidos de eventos puntuales en su vida diaria, pero sin interferir en su trabajo. El paciente es descrito como ansioso y frecuentemente deprimido.

En los siguientes doce meses, su marcha se volvió insegura y sufría caídas a repetición (hasta 7 en un año), que obligaron a la primera consulta neurológica.

Un estudio de polisomnografía diagnosticó apnea de sueño severa, por lo que se inició uso de CPAP en

la noche. Una resonancia magnética cerebral (RM) demostró leve isquemia de la sustancia blanca periventricular, sin otras alteraciones.

Hace seis años se hizo más notoria su inestabilidad al caminar: continuaban sus caídas y presentó un temblor postural en sus manos. Además, la familia lo describía como aletargado y somnoliento en el día. Suspendió su trabajo y se limitó a un ambiente de casa.

Consultó a neumología, se detectó hipoxemia que fue atribuida a disfunción respiratoria restrictiva por lo que se indicó oxígeno por cánula nasal en el día.

En 2016 presentó un episodio súbito de pérdida del estado de conciencia, con investigación negativa para patología cardiológica tanto en la evaluación clínica como en el electroencefalograma; tampoco se encontró modificación de su resonancia magnética cerebral. Se inició levetiracetam 1500 mg/día. En su esfera emocional y cognitiva se mostraba apático, con aislamiento social, poco comunicativo y persistían sus olvidos. Añadió urgencia miccional e incontinencia de urgencia. Varios meses previos, ya se había instaurado impotencia sexual.

Hace 2 años presentó debilidad progresiva, sobre todo en piernas, que le imposibilitaban levantarse desde la cama o de una silla sin apoyo. Se evidenció ortostatismo, fatiga al masticar y ocasional disfagia.

Se realizó estudio neurofisiológico, encontrando: "enlentecimiento en la velocidad de conducción motora y sensitiva y bloqueo de conducción, por lo que se diagnosticó "polineuropatía desmielinizante crónica".

Un estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) simultáneo reportó: 1 leucocito y 141 mg/dl de proteínas.

Se indicó un pulso de Inmunoglobulina IV por cinco días y corticoide a altas dosis, con buena recuperación de fuerza en las extremidades, lo que le permitió volver a caminar solo, aunque con apoyo de un bastón, se movilizaba en forma independiente en su departamento. No registraron caídas, también tuvo mejoría en su deglución. Sin embargo, no hubo mejoría en su función respiratoria, apnea de sueño ni en sus parasomnias. Neumología recomendó uso de BPAP.

La última dosis de Inmunoglobulina IV la recibió en noviembre 2020.

En los últimos tres meses hubo un nuevo deterioro clínico: empeoró su ataxia para la marcha y retornaron las caídas, además requirió asistencia ventilatoria todo el día. Su disfagia aumentó, incluyendo dificultad para la deglución de líquidos; cada día se entendía menos su lenguaje, el cual adquirió un tono nasal e hipofónico. Apareció distonía cráneo-cervical, rigidez en sus extremidades y distonía en miembros superiores (figura1). Por primera vez se detectó paresia de la mirada vertical hacia arriba (figura 1) y la esposa describió estridor laríngeo en la noche.

La RM no presentó patología adicional a lo descrito en el examen anterior. Una nueva punción lumbar,



**Figura 1.** Fotografías del paciente, muestran: (A) distonía cráneo-cervical, (B) distonía miembro superior izquierdo, (C) parálisis de la mirada vertical hacia arriba

ratificó disociación albúmino-citológica: 3 leucocitos y 128.6 mg/dl de proteínas. La actualización de un nuevo estudio de electrodiagnóstico de conducciones motora y sensitiva en las cuatro extremidades, presentó enlentecimiento de la velocidad de conducción motora, prolongación de la latencia distal del cubital derecho y del tibial izquierdo. Enlentecimiento de la conducción sensitiva del mediano derecho y del peroneo superficial izquierdo. Ausencia del potencial sensitivo de los otros nervios. Prolongación de las latencias de la onda F. Datos que demostraron una polirradiculoneuropatía desmielinizante crónica motora-sensitiva, residual.

Se solicitó panel de tres anticuerpos en LCR y el resultado fue POSITIVO para anticuerpos contra proteína Ig LON5, título 1:32 (valores significativos a partir de título 1:2) (Reference Laboratory, Pablo Iglesias 57, Hospitalet de Llobregat, Barcelona). Ac anti-receptores de glicina y Ac anti GAD (ácido glutámico descarboxilasa) fueron negativos.

### Discusion

En la revisión de la serie de casos de la enfermedad Anti-IgLON5 de Nissen et al. la media de edad al diagnóstico fue de 62 años (45-79),<sup>12</sup> en nuestro caso la edad al diagnóstico fue 76 años. La evolución de la enfermedad habitualmente es larga con un curso progresivo; en la serie de Sabater et al, de parasomnias de sueño REM y NO REM, con desorden respiratorio del sueño, asociado con anticuerpos contra IGLON5, se describió una evolución de 2-12 años con una media de 5,5 años,<sup>8</sup> en nuestro caso la evolución se dio en 8 años. En relación

con el género en algunas series como la de Gaig et al y de Sabater et al, más del 54% de afectados correspondían al género femenino,<sup>8,13</sup> contrario a nuestro paciente que es de género masculino.

En cuanto a los síntomas que motivaron la consulta neurológica en la serie de Gaig et al, se encontró un 36% (8 pacientes) con disturbios del sueño, 36% (8 pacientes) con alteración para la marcha;<sup>13</sup> en nuestro caso los primeros síntomas justamente fueron disturbios del sueño y 12 meses posteriores alteración para la marcha, lo que motivó su primera consulta neurológica.

Las manifestaciones al momento del diagnóstico se han dividido en 4 grupos: desórdenes del sueño con parasomnia y dificultad respiratoria (36% de casos), síndrome bulbar: disfagia, sialorrea, estridor o insuficiencia respiratoria aguda (27%), síndrome que semeja una parálisis supranuclear progresiva (PSP-like) (23%) y declinar cognitivo con o sin corea (14%);<sup>13</sup> en nuestro paciente se encontraron síntomas de cada uno de los 4 grupos antes anotados. Durante la evolución de la enfermedad prácticamente todos los pacientes desarrollan parasomnias, apnea de sueño, excesiva somnolencia diurna o insomnio,<sup>13</sup> nuestro paciente desarrolló los 3 primeros.

La autoinmunidad por IgLON5 clínicamente puede semejar una taupatía como la PSP o una sinucleinopatía como la atrofia multisistémica (AMS)<sup>14</sup> que fue lo que ocurrió en nuestro caso diagnosticándose inicialmente una AMS y posteriormente una PSP. El análisis de compromiso multifocal o heterogeneidad de los síntomas,<sup>13,14</sup> así como la aparición de la distonía craneocervical y rigidez de extremidades fue lo que guió la investigación

hacia una encefalitis autoinmune. La distonía fue descrita en el trabajo de Nissen et al, dentro del grupo de desórdenes del movimiento en el que se incluye además temblor, que también presentó nuestro paciente. Estos desórdenes del movimiento en la evolución de la enfermedad se presentan hasta en un 44,8% de casos.<sup>12</sup> La rigidez es rara y se describe en la serie de Honorat et al, en un solo paciente a nivel axial y de extremidades.<sup>14</sup>

La clínica de esta enfermedad se extiende a diversas manifestaciones:

- **Parkinsonismo:** bradicinesia, síndrome rígido-acinético, inestabilidad postural<sup>13</sup>
- **Parálisis de la mirada:** horizontal, vertical<sup>15</sup>
- **Síntomas bulbares:** disartria, disfagia, laringoespasma<sup>14,16</sup>
- **Movimientos anormales:** temblor, corea, atetosis, distonía, mioclonía<sup>14,17</sup>
- **Cognitivo y neuro psiquiátrico:** alteraciones de la memoria, disfunción ejecutiva, depresión, alucinaciones, delirium, demencia<sup>14,18</sup>
- **Dificultad respiratoria:** apnea de sueño, estridor, insuficiencia respiratoria<sup>18</sup>
- **Inestabilidad para la marcha:** desbalance, ataxia de la marcha, nistagmo, dismetría<sup>12,14</sup>
- **Disautonomía:** hipotensión ortostática, urgencia urinaria, diarrea, constipación, arritmias cardíacas<sup>12,14</sup>
- **Desórdenes del sueño:** parasomnia no-REM, desorden de conducta del sueño REM, movimiento periódico de las piernas<sup>8,18</sup>
- **Síntomas del sistema nervioso periférico:** calambres y fasciculaciones<sup>14</sup>

Esta variada presentación sería la causa de la prolongada latencia hasta su diagnóstico. La mayoría de los pacientes son agrupados en síndromes: “tipo atrofia multisistémica,” “tipo parkinsonismo y parálisis supranuclear progresiva”, “tipo demencias, incluido corea de Huntington, Whipple etc.”<sup>19</sup>

Los fenotipos de presentación o evolución se van ampliando a medida que se reportan nuevos casos y en los últimos años se han descrito una presentación muy parecida a la esclerosis lateral amiotrófica<sup>16</sup> e incluso, hay referencias de neuropatía periférica. En la serie de Honorat et al, se mencionaron 4 pacientes: 1 con mononeuritis múltiple, 2 con polineuropatía sensitivo-motora axonal y 1 con polineuropatía motora desmielinizante.<sup>14</sup> En nuestro paciente se encontró una polineuropatía desmielinizante crónica sensitivo-motora (PCID) lo que convierte a este paciente en un caso raro.

En relación con el diagnóstico de enfermedad anti IgLON5 mediante la detección de anticuerpos en el estudio de líquido cefalorraquídeo, en la serie de Honorat et al, se encontró en 40% de pacientes: leve proteinorra-

quia sin elevación de leucocitos;<sup>14</sup> en la serie de Nissen de 41 pacientes, el 48,8% de casos tuvieron hiperproteinorraquia y el 75,6% contaje normal de células;<sup>12</sup> hallazgo similar a lo encontrado en polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica.<sup>20</sup>

En la enfermedad anti IgLON5 al igual que en PCID se ha demostrado un proceso de autoinmunidad,<sup>12,21</sup> en la primera se encuentra Ac IgG1 en 94% de casos e IgG4 en 92%<sup>12</sup> y está comprobado que los anticuerpos IgG1 y el Ig-parecido al dominio 2 inducen un proceso de internalización patológica irreversible de IgLON5, sin embargo, la gran mayoría son anticuerpos IgG4. Aunque no se encuentra evidencia de que estos produzcan dicha internalización, no se puede descartar esa acción, pues existen muchas encefalitis autoinmunes que son mediadas por anticuerpos IgG4 como LGI1 o Caspr2.<sup>22</sup> Caspr2 al igual que Caspr1 pertenecen a la superfamilia neurexina, las mismas que se encuentran en el nodo de Ranvier tanto en el sistema nervioso central como en el periférico y están implicadas en excitación y conducción nerviosa.<sup>23,24</sup> Tanto Caspr1 y Caspr2 están implicadas en enfermedades tanto del sistema nervioso central como periférico. En el caso de Caspr1 en PCID y participa también en la enfermedad de Alzheimer en la formación de ovillos neurofibrilares cuyo constituyente es la proteína TAU;<sup>25</sup> por otro lado, en la patogénesis de las taupatías, la inflamación crónica al parecer es un factor importante,<sup>26</sup> mientras que el espectro clínico de Ac contra Caspr2 produce una alteración tanto a nivel central como periférico (encefalitis límbica y síndrome de Morvan).<sup>22</sup> Esta evidencia apoya a que los Ac anti IgLON5 serían los mediadores de autoinmunidad central y periférica como ocurre quizá en nuestro caso y en esta nueva enfermedad.

La detección de anticuerpos contra IgLON5 en la serie de Gaig et al, corresponde a IgG4 en el 72,7% de pacientes y en el resto IgG1.<sup>13</sup>

En relación con la RM cerebral no se encontraron datos específicos de lesión en 10 pacientes de la serie de Honorat et al; 6 de ellos tuvieron leucoaraiosis,<sup>14</sup> igual a nuestro paciente.

El riesgo de desarrollar enfermedad anti IgLON5 se basa en el tipo de HLA, aquellos con DRB1\*10:01 tienen 36 veces más riesgo que la población general, mientras que aquellos con DQB1\*05:01 tienen 3,5 veces más riesgo, pese a que la determinación de HLA fue hecha solo en el 71% de casos con la enfermedad y el 93% de los que se determinó el HLA fueron caucásicos.<sup>13</sup>

El grado de certeza diagnóstica, actualmente se basa en los criterios neuropatológicos propuestos para definir la taupatía subyacente al síndrome anti-IgLON5. En nuestro caso, el grado de certeza fue “definitivo”: fenotipo neuropatológico (historia clínica sugestiva de desorden del sueño (parasomnias no-REM y REM con apnea) o clínica de tronco cerebral principalmente disfunción bulbar (disfagia,

disartria, estridor, hipoventilación central) + Ac IgLON5 en suero o LCR positivos (en suero 1/40 y en LCR 1/2).<sup>9</sup>

La respuesta a inmunoterapia con corticoides intravenosos, inmunoglobulina IV, rituximab, plasmaféresis entre otros en muchas series no han sido útiles y en muy pocos pacientes tienen un efecto leve y transitorio,<sup>18</sup> similar a lo ocurrido en nuestro paciente en el que no existió mejoría en los síntomas relacionados a su encefalopatía, pero la administración de inmunoglobulina sí produjo mejoría en su capacidad motora relacionada con PCID como se describe en esta patología en particular.<sup>20</sup>

Esta contradicción en la respuesta a la inmunoterapia ha llevado a considerar que la encefalopatía IgLON5 es un trastorno neurodegenerativo primario y que los anticuerpos son solo un fenómeno secundario.<sup>8,14</sup> Sin embargo, hay pocos reportes de caso como el de Logmin, que demostró una respuesta espectacular a la inmunoterapia temprana,<sup>26,27</sup> lo cual nos lleva a plantearnos la existencia de una interfase entre autoinmunidad y neurodegeneración.<sup>11</sup>

### Conclusión

En los próximos años seremos testigos de la descripción de nuevos casos de la encefalitis por autoanticuerpos IgLON5, ampliando aún más la sintomatología hasta ahora conocida: de desórdenes del sueño e insuficiencia respiratoria, junto a sintomatología del SNC: neuro-psiquiátrica, autonómica, desórdenes del movimiento y ataxia. Entenderemos mejor su tratamiento, pues, al momento, son insuficientes los resultados de la inmunoterapia. Finalmente buscaremos aclarar la relación entre inmunidad, neurodegeneración e inflamación que esta nueva entidad ha planteado, con varias interrogantes a la comunidad médica.

### Referencias

1. Gold M, Pul R, Bach JP, Stangel M, Dodel R. Pathogenic and physiological autoantibodies in the central nervous system. *Immunol Rev.* 2012;248(1):68–86. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2012.01128.x>
2. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1091–8. [https://dx.doi.org/10.1016%2FS1474-4422\(08\)70224-2](https://dx.doi.org/10.1016%2FS1474-4422(08)70224-2)
3. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler SM, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol - NIH.* 2016;15(4):391–404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
4. Martínez-Burbano B, Castro-Uquillas E, Martínez-Núñez A. Stiff person syndrome of paraneoplastic cause. Diagnostic keys in a rare entity. *Rev Ecuatoriana Neurol.* 2021;30(1):200–5. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol30100200>

5. Hashimoto T, Maekawa S, Miyata S. IgLON cell adhesion molecules regulate synaptogenesis in hippocampal neurons. *Cell Biochem Funct.* 2009;27(7):496–8. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbf.1600>
6. Salazar F, Saltos F, Cevallos J, Romero G. Anti-NMDA receptor encephalitis case report and review of literature. *Rev Ecuatoriana Neurol.* 2020;29(1):165–70. <https://doi.org/10.46997/REVECUATNEUROL29100165>
7. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lin SC, Benarroch EE, Schmeichel AM, et al. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med.* 2013;14(8):754–62. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.sleep.2012.10.015>
8. Sabater L, Gaig C, Gelpi E, Bataller L, Lewerenz J, Torres-Vega E, et al. A novel NREM and REM parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies against IgLON5: a case series, pathological features, and characterization of the antigen. *Lancet Neurol.* 2014;13(10):957–86. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70051-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70051-1)
9. Gelpi E, Höftberger R, Graus F, Ling H, Holton JL, Dawson T, et al. Neuropathological criteria of anti-IgLON5-related tauopathy. *Acta Neuropathol.* 2016;132(4):531–43. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1591-8>
10. Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurol* [Internet]. 2013;12(6):609–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70090-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70090-5)
11. Czirr E, Wyss-coray T. Review series The immunology of neurodegeneration. *J Clin Invest.* 2012;122(4). <https://doi.org/10.1172/jci58656>
12. Nissen MS, Blaabjerg M. Anti-IgLON5 Disease: A Case With 11-Year Clinical Course and Review of the Literature. *Front Neurol.* 2019;10(October):1–7. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01056>
13. Gaig C, Graus F, Compta Y, Högl B, Bataller L, Brüggemann N, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology.* 2017;88(18):1736–43. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003887>
14. Honorat JA, Komorowski L, Josephs KA, Fechner K, St Louis EK, Hinson SR, et al. IgLON5 antibody. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2017;4(5). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000385>
15. Brüggemann N, Wandinger KP, Gaig C, Sprenger A, Junghanns K, Helmchen C, et al. Dystonia, lower limb stiffness, and upward gaze palsy in a patient with IgLON5 antibodies. *Mov Disord.* 2016;31(5):762–4. <https://doi.org/10.1002/mds.26608>
16. Werner J, Jelcic I, Schwarz EI, Probst-Müller E, Nilsson J, Schwizer B, et al. Anti-IgLON5 Disease: A New Bulbar-Onset Motor Neuron Mimic Syndrome. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation.* 2021;8(2):1–8. <https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000000962>

17. Haitao R, Yingmai Y, Yan H, Fei H, Xia L, Honglin H, et al. Chorea and parkinsonism associated with autoantibodies to IgLON5 and responsive to immunotherapy. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2016;300:9–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.09.012>
18. Gaig C, Iranzo A, Santamaria J, Graus F. The Sleep Disorder in Anti-IgLON5 Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(7):1–9. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0848-0>
19. Morales-Briceño H, Cruse B, Fois AF, Lin MW, Jiang J, Banerjee D, et al. IgLON5-mediated neurodegeneration is a differential diagnosis of CNS Whipple disease. *Neurology*. 2018;90(24):1106–12. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005679>
20. Latov N. Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2014;10(8):435–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.117>
21. Gwathmey KG, Smith AG. Immune-Mediated Neuropathies. *Neurol Clin* [Internet]. 2020;38(3):711–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.03.008>
22. Van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, Leyboldt F, Körtvélyessy P, Wandinger KP, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*. 2016;87(5):521–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002917>
23. Saint-Martin M, Joubert B, Pellier-Monnin V, Pascual O, Noraz N, Honnorat J. Contactin-associated protein-like 2, a protein of the neurexin family involved in several human diseases. *Eur J Neurosci*. 2018;48(3):1906–23. <http://doi.org/10.1111/ejn.14081>
24. Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, Illa I. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: Diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2017;13(9):533–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2017.84>
25. Zou Y, Zhang WF, Liu HY, Li X, Zhang X, Ma XF, et al. Structure and function of the contactin-associated protein family in myelinated axons and their relationship with nerve diseases. Vol. 12, *Neural Regeneration Research*. 2017. p. 1551–8. <http://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.215268>
26. Ludolph AC, Kassubek J, Landwehrmeyer BG, Mandelkow E, Mandelkow EM, Burn DJ, et al. Tauopathies with parkinsonism: Clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers, and treatment options. *Eur J Neurol*. 2009;16(3):297–309. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02513.x>
27. Logmin K, Moldovan AS, Elben S, Schnitzler A, Groiss SJ. Intravenous immunoglobulins as first-line therapy for IgLON5 encephalopathy. *J Neurol* [Internet]. 2019;266(4):1031–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-019-09221-3>

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no existen conflictos de interés.



# Enfermedad de Wilson: A propósito de un caso neuropsiquiátrico de diagnóstico tardío

## *Wilson's Disease: About a late-diagnosed neuropsychiatric case*

Jéssica Huanco-Condori,<sup>1,2</sup> Jorge David Tomateo-Torvisco,<sup>1,3</sup> Lizardo Cruzado<sup>1,2</sup>

### Resumen

La valoración integral de un caso psiquiátrico obliga a evaluar los síntomas desde una perspectiva abarcadora, sin sesgos, y a sospechar patologías improbables en caso pertinente. Subrayamos esto a partir de un caso de enfermedad de Wilson en que, como es frecuente, el diagnóstico fue tardío. Caso clínico: Mujer de 36 años que desde los 18 años presentó síntomas depresivos y luego psicóticos, y su diagnóstico fue esquizofrenia paranoide. El retraso diagnóstico de tres años conllevó una pobre evolución con discapacidades permanentes. La atribución diagnóstica sesgada acerca del parkinsonismo como secundario a los antipsicóticos enturbió la valoración diagnóstica adecuada. Nuestro caso patentiza la necesidad de una perspectiva neuropsiquiátrica integral en la valoración diagnóstica. En un primer caso de psicosis debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial a la enfermedad de Wilson.

**Palabras clave:** Degeneración hepatolenticular, rigidez muscular, neuropsiquiatría

### Abstract

The comprehensive assessment of a psychiatric case requires evaluating the symptoms from a comprehensive perspective, without bias, and suspecting unlikely pathologies where appropriate. We emphasize this from a case of Wilson's disease in which, as is frequent, the diagnosis was late. Clinical case: 36 year-old woman who from the age of 18 presented depressive and later psychotic symptoms, and her diagnosis was paranoid schizophrenia. The three-year diagnostic delay led to a poor evolution with permanent disabilities. The biased diagnostic attribution about parkinsonism as secondary to antipsychotics clouded the adequate diagnostic evaluation. Our case shows the need for a comprehensive neuropsychiatric perspective in the diagnostic evaluation. In a first case of psychosis, Wilson's disease should be considered within the differential diagnosis.

**Keywords:** Hepatolenticular Degeneration, muscle rigidity, neuropsychiatry

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 2, 2022

### Introducción

La enfermedad de Wilson (EW) es una tesarismosis hereditaria autosómica recesiva que deteriora el metabolismo del cobre; en el ser humano la ingesta de este metal (1 mg diario) excede los requerimientos normales por lo que la única manera de homeostasis es su excreción mediante la bilis (90%) y por la orina (10 %).<sup>1</sup> Se han detectado hasta 600 anomalías diferentes en el gen ATP7B, localizado en el cromosoma 13, que codifica una proteína transportadora en la membrana celular del hepatocito encargada de la liberación del cobre en

la bilis, y que además proporciona este ion a la ceruloplasmina (la principal proteína transportadora del cobre en el organismo).<sup>2</sup> El mecanismo fisiopatológico subyacente a la enfermedad de Wilson –así denominada en honor a Samuel K. Wilson, quien describió la primera serie de casos en la literatura moderna en el año 1912- es la acumulación de cobre en el hígado y posteriormente en órganos como el cerebro, riñones, córnea, corazón, entre otros, donde produce daño mediante estrés oxidativo y generación de radicales libres.<sup>1,3</sup> Aún se desconoce por qué algunas estructuras encefálicas como ganglios

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

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado – Hideyo Noguchi". Lima, Perú.

<sup>3</sup>Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Correspondencia:

Lizardo Cruzado

Departamento de Emergencia. Instituto Nacional de Salud Mental

"Honorio Delgado – Hideyo Noguchi". Av. Eloy Espinoza 709. Urb. Palao. San Martín de Porres. Lima 15102. Lima, Perú.

Teléfono: (051) 959 035 626

E-mail: lizardo.cruzado.d@upch.pe

basales, tálamo, cerebelo y tallo cerebral son más susceptibles a la toxicidad por cobre (astrogliosis, desmielinización y desintegración tisular) y donde la concentración cúprica llega a ser 10 a 15 veces mayor que en sujetos control.<sup>4</sup>

La prevalencia de la enfermedad de Wilson oscila entre 1 en 30 000 a 1 en 100 000 y la frecuencia de portador de la anomalía genética subyacente actualmente se cifra en 1:50.<sup>1</sup> Hay serias evidencias de que la EW podría ser más frecuente, pero subdiagnosticada.<sup>5</sup> La edad de inicio suele ser entre la infancia y la adultez joven (5 a 35 años) aunque se han reportado casos desde los tres a más de setenta años de edad. En cuanto a la expresión clínica, existe creciente evidencia de que la EW puede presentarse durante años exclusivamente con síntomas psiquiátricos<sup>2</sup> mientras que la implicación hepática y neurológica puede resultar evidente solo después de algunos años, con el consiguiente retraso del diagnóstico. Las manifestaciones tempranas de la EW son hepáticas en alrededor de 50% de los casos, neurológicas en 40% y psiquiátricas en 20% de los casos pero hay una variabilidad amplia, más infrecuentes son las presentaciones tempranas con síntomas predominantemente hematológicos, renales, osteoarticulares, etc.<sup>1</sup> Un 30% de casos son asintomáticos y se detectan en el tamizaje de familiares de personas afectadas. En la medida que progresa la evolución clínica, hasta 100 % de casos pueden llegar a presentar síntomas psiquiátricos.<sup>6</sup> En general, los síntomas neurológicos y psiquiátricos suelen estar inextricablemente unidos en su presentación.<sup>7</sup>

El diagnóstico correcto de la enfermedad de Wilson solo sucede en un tercio de los casos al momento de su presentación<sup>8</sup> y hasta 20% de los pacientes con EW han visitado a un psiquiatra antes de su diagnóstico firme.<sup>1</sup> Los síntomas psiquiátricos poseen valor pronóstico, revelan una patología más severa o avanzada, y aunque hay diferentes cursos evolutivos -aún con tratamiento- un diagnóstico precoz puede evitar secuelas permanentes y hasta la muerte, como en pocas patologías genéticas.<sup>2</sup>

A propósito de un caso de EW en que el diagnóstico no fue precoz, y la paciente sufrió secuelas irreversibles, revisamos la literatura actual para enfatizar, pese a la rareza de estos casos clínicos, la necesidad de un afronte sistemático e integral de los cuadros de presentación psiquiátrica desde un punto de vista holísticamente neuropsiquiátrico.

### **Caso clínico**

Paciente mujer de 36 años de edad, soltera, instrucción secundaria, natural y procedente de Lima, sus padres eran primos hermanos. Inició su enfermedad a los 18 años de edad con aislamiento, mutismo, lloraba a escondidas, pero al ser preguntada sobre esto, ella refería que no le pasaba nada. Luego de casi un año su ánimo

triste fue más evidente: expresaba ideas de minusvalía y se reprochaba ser “una carga para su familia” por haber abandonado sus estudios superiores. En los 4 meses siguientes su apetito disminuyó y bajó de peso. Luego de una riña doméstica intrascendente, la encontraron en el baño con una botella de ácido muriático pero le impidieron beberla. Recibió atención psiquiátrica de emergencia y manifestó que meses atrás había intentado suicidarse tomando 20 tabletas de paracetamol e ingiriendo raticida. También refirió alucinaciones auditivas imperativas: “suicídate”, “mátate”, y delirios de referencia: creía ser constantemente observada en la calle. Se le diagnosticó depresión con síntomas psicóticos y se le prescribió fluoxetina 20 mg, risperidona 2 mg y clonazepam 1 mg diarios.

A la semana de tratamiento presentó rigidez muscular, temblor distal en dedos de las manos e hipocinesia. Atendida en emergencia, le indicaron biperideno 5 mg IM, y se cambió la risperidona por sulpirida 200 mg diarios, sin embargo, los síntomas extrapiramidales persistieron sin variación. En controles sucesivos la paciente continuó presentando alucinaciones auditivas imperativas de suicidio, marcha rígida, mirada fija, hipomimia y bradicinesia. El planteamiento diagnóstico fue un trastorno depresivo con síntomas psicóticos versus trastorno esquizofreniforme, se le indicó risperidona 2 mg, mirtazapina 30 mg y clonazepam 2 mg diarios.

Sin embargo, los signos extrapiramidales y los síntomas psicóticos y depresivos -incluyendo ideación suicida- se mantuvieron sin mayor cambio. Lucía sialorreica, disártrica, con prominente parkinsonismo que le dificultaba hacer sus actividades cotidianas como vestirse y asearse. Los síntomas extrapiramidales tenían leves fluctuaciones, disminuían parcialmente al retirarse la risperidona pero al recrudecer los síntomas psicóticos y reiniciarse este antipsicótico, reaparecían con intensidad.

Dos años después del inicio de sus síntomas (20 años de edad), no se observaban cambios clínicos positivos: ahora presentaba también alucinaciones visuales y delirios de embarazo, exhibía conducta pueril y sus síntomas motores eran más ominosos: tenía disfagia, distonía de músculos masticatorios y bradicinesia, pese al aumento de la dosis de biperideno a 6 mg por día y la rotación a otros antipsicóticos como clorpromazina 50 mg u olanzapina 5 mg diarios.

La paciente fue hospitalizada finalmente por presentar conducta desorganizada, dificultad para deglutir y deambular y disminución de peso. Se planteó el diagnóstico de esquizofrenia paranoide, inicialmente solo se le indicó biperideno y diazepam condicional, se suspendió la olanzapina y se consideró la posibilidad de terapia electroconvulsiva (ECT). Sin embargo, a pesar de recibir anticolinérgicos y no antipsicóticos, se observó intensificación de la disartria: solo podía comunicarse escri-

biendo; también aumentaron la sialorrea y el tremor digital. En ese momento se planteó el diagnóstico de síndrome parkinsoniano de etiología a determinar. Se solicitó evaluación neurológica, pruebas de función hepática y estudio de imágenes cerebrales. Solo se indicó trihexifenidilo 15 mg/día.

La paciente empezó a recibir ECT bitemporal, tres sesiones por semana: inicialmente hubo aparente mejoría de la sialorrea y también de la rigidez, luego de la quinta sesión la disartria mejoró y desaparecieron los delirios y alucinaciones. Se llegó a 10 sesiones de ECT, con mejoría de síntomas psicóticos y parkinsonianos. Se agregó como antipsicótico quetiapina 25 mg/día, y progresivamente se fue incrementando la dosis.

Al cabo de una semana se retomaron sesiones de ECT dos veces por semana debido a la reaparición de lenguaje desorganizado, disartria y rigidez; se suspendió la quetiapina (100 mg/día), y se indicó nuevamente trihexifenidilo 5 mg/día; después de lo cual se evidenció mejoría parcial de la disartria, pero la rigidez persistió igual y la paciente negó la presencia de síntomas psicóticos. Se completaron 4 sesiones de ECT adicionales: en total la paciente recibió 14 sesiones.

Ante las alteraciones motoras como parkinsonismo, rigidez muscular generalizada, disfagia y disartria, el equipo médico de hospitalización planteó la posibilidad de un problema orgánico no sospechado, por ejemplo, enfermedad de Wilson o síndrome de Hallervorden-Spatz. En el examen físico se verificó hipotrofia muscular en manos y dedos en garra en los dos primeros dedos de la mano izquierda, pero no se evidenció hepato ni esplenomegalia. Dos semanas después, la interconsulta a oftalmología informó presencia de anillos de Kayser-Fleischer, lo que orientó definitivamente el diagnóstico hacia enfermedad de Wilson. Se coordinó transferencia a servicio de neurología de hospital general y se realizó modificación de la dieta a baja en cobre. Al cumplir el 62° día de hospitalización llegó resultado de ceruloplasmina baja (4,8 mg/dL), y se inició tratamiento quelante con D-penicilamina 250 mg cada 8 horas. Es decir, el diagnóstico firme de enfermedad de Wilson fue establecido casi tres años después del inicio de los síntomas.

Luego de seis años de enfermedad, a la edad de 24, y con tratamiento irregular, en la paciente se evidenciaba afasia de expresión (no emitía palabras, solo algunos sonidos), se comunicaba por gestos, mostraba déficit del equilibrio y la marcha por debilidad marcada en las cuatro extremidades. Se sugirió inicio de rehabilitación física.

Actualmente, con 37 años de edad, ya no recibe penicilamina por no hallarse disponible en el país, sino sulfato de zinc. Ha dejado de recibir rehabilitación física por la pandemia de Covid y eso ha determinado que presente graves limitaciones para sus actividades de la vida

diaria. Presenta muy severa disartria y puede caminar pocos pasos. Requiere atención permanente de la familia.

## Discusión

La enfermedad de Wilson es una de las escasas enfermedades congénitas que pueden ser completamente tratables si se detectan a tiempo,<sup>3</sup> a diferencia de la mayoría de enfermedades hereditarias raras, los tratamientos disponibles permiten sobrevivencias mayores a 90%, y el pronóstico es excelente en aquellos casos tratados tempranamente.<sup>1</sup> Nuestro caso es manifestación de un retraso diagnóstico que acarreó daños neurológicos irreversibles al punto de constreñir a nuestra paciente a una vida muy limitada en su funcionalidad y autonomía. El retraso diagnóstico reportado en la bibliografía excede los dos años y es aún mayor cuando la presentación es preferentemente psiquiátrica.<sup>4</sup> Esto puede atribuirse a causas muy diversas:<sup>9</sup> la gran variabilidad de los signos y síntomas – se ha llamado a la EW “el gran enmascarado”-,<sup>10</sup> la baja incidencia de la patología, la valoración sesgada de los datos clínicos, el escaso índice de sospecha y el desconocimiento de esta enfermedad por los evaluadores, entre otros.<sup>1,2,4</sup> Como establecía T.R. Denning, estudioso de la EW, no se espera que el psiquiatra sea capaz de diagnosticar esta patología, pero es imprescindible su sospecha diagnóstica adecuada.<sup>7</sup> El proceso diagnóstico de la EW, de hecho, es complejo y exige amplia experiencia clínica y adecuada interpretación de las ayudas diagnósticas (ver Tabla 1) –pues no hay una prueba única que diagnostique la EW-.<sup>11,12</sup>

**Tabla 1.** Hallazgos de laboratorio y clínicos usados en el diagnóstico de EW.<sup>12</sup>

1. Niveles de ceruloplasmina sérica por debajo del 50% del valor normal (< 0,2 g/L).
2. Incremento de la excreción urinaria de cobre en 24 horas (> 1,6 mmol / 24 h en adultos y > 0,64 μmol / 24 h en niños).
3. Cobre libre en plasma > 1,6 mmol / L.
4. Cobre hepático > 4 μmol / g de tejido deshidratado.
5. Presencia de anillo de Kayser-Fleischer en la córnea, examinado con lámpara de hendidura por oftalmólogo con experiencia.

Aunque las manifestaciones clínicas predominantes de la EW son las hepatopatías y los cuadros neuropsiquiátricos, no hay signos clínicos patognomónicos para el diagnóstico y no hay dos pacientes con cuadros clínicos iguales, aún dentro de una misma familia.<sup>3</sup> Tampoco se ha logrado adscribir cuadros clínicos específicos a determinadas anomalías genéticas. La penetrancia incompleta, las múltiples mutaciones involucradas y factores epigenéticos diversos, explican de alguna manera este peculiar panorama clínico.<sup>3</sup> Es decir, la EW es una enfermedad clínica y genéticamente muy heterogénea.<sup>11</sup>

Las formas de presentación hepática de la EW suelen comenzar antes, al acabar la infancia o en la adolescencia, y abarcan desde formas asintomáticas de elevación de enzimas transaminasas hasta fallas hepáticas fulminantes y cirrosis crónica. Se ha sugerido que cualquier hepatopatía de origen desconocido en individuos jóvenes se considere como probable EW hasta que se demuestre lo contrario.<sup>9</sup> Las formas neurológicas suelen acontecer a partir de la edad de 20 años y sus síntomas principales son temblor intencional y postural –usualmente burdo, asimétrico y de tipo “aleteo”- (80%), rigidez y parkinsonismo (40%), distonías focales o generalizadas (10-30%).<sup>1,2</sup> Entre 70 a 100% de pacientes con EW manifiestan síntomas psiquiátricos, los que pueden estar presentes desde el inicio y anteceder a todo el cuadro clínico,<sup>2</sup> o manifestarse durante el curso de cuadros neurológicos, hepáticos o mixtos, o representar la respuesta psicológica a una patología crónica y gravosa, o incluso pueden ser efectos secundarios del tratamiento.<sup>1</sup> El porcentaje de casos de EW que empiezan solo con síntomas psiquiátricos es muy variable según las series (desde 1% a 30%) e igualmente a las formas de inicio neurológico, principian en la segunda década de la vida.<sup>1,4,6</sup> Frecuentemente los síntomas psiquiátricos iniciales son inespecíficos y poco discernibles con avatares propios de la adolescencia: merma del rendimiento escolar, impulsividad, conducta inapropiada.<sup>6</sup>

Las manifestaciones psiquiátricas pueden clasificarse de diferentes modos (ver Tabla 2):

**Tabla 2.** Síntomas neuropsiquiátricos frecuentes en EW.<sup>7</sup>

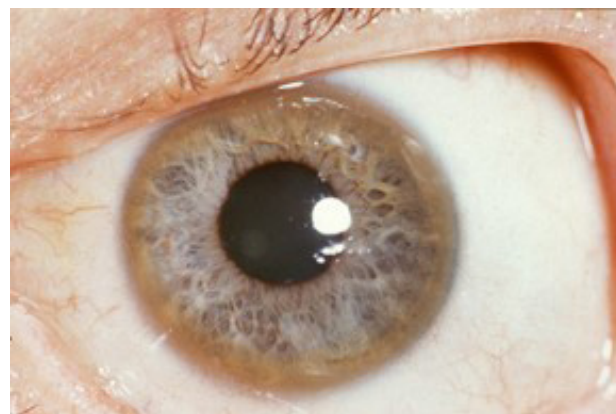
1. Disturbios de la personalidad y la conducta: - Agresividad, rebeldía, impulsividad, descuido de las labores escolares, irresponsabilidad, consumo de sustancias psicoactivas.
2. Disturbios afectivos: - Labilidad emocional, irritabilidad, ideas e intentos suicidas, síndrome depresivo, síndrome maniaco.
3. Disturbios cognitivos: - Bradipsiquia, déficit de memoria, errores de juicio.
4. Disturbios psicóticos: - Delirios, catatonia, alucinaciones (raras).

Hay que reconocer que a veces un mismo hallazgo (p.ej.: irritabilidad) puede ser adjudicable al ámbito de lo afectivo o de la personalidad por lo que la consideración exploratoria ha de ser amplia y desprejuiciada. Debe evitarse la precipitada “explicación psicológica” acerca de que los síntomas afectivos son siempre secundarios al sufrimiento del paciente por su dolencia: se ha demostrado la presencia de síntomas depresivos desde estadios muy tempranos, sin ningún grado de deterioro en el paciente, lo que contradice tal hipótesis. Y además se ha

demostrado, con neuroimágenes, el origen orgánico cerebral de estos cuadros depresivos.<sup>1</sup>

Debe recordarse que, en los estudios últimos, controlados y con instrumentos estandarizados, las manifestaciones afectivas (síndromes depresivos, maníacos y mixtos, y crisis suicidas) son más frecuentes que los síntomas psicóticos.<sup>1</sup> Ha sido un sesgo de series más tempranas, al no usar instrumentos estructurados, el diagnóstico más frecuente de cuadros de tipo esquizofreniforme.<sup>1</sup> Incluso algunos estudios epidemiológicos recientes encuentran similar incidencia de psicosis en la población general y en los que padecen EW.<sup>4</sup> El síndrome depresivo puede hallarse en 60% de los pacientes con EW y también una alta tasa de crisis suicidas (hasta 16% de los pacientes).<sup>4</sup> Actualmente los síntomas psicóticos se consideran poco frecuentes y hasta raros,<sup>11</sup> pero cuando se presentan pueden semejar una típica esquizofrenia paranoide con prominentes signos extrapiramidales asociados,<sup>11,13</sup> y es frecuente que se los confunda como secundarios a los antipsicóticos prescritos. Ahora bien, es cierto que no pueden distinguirse clínicamente los síntomas psiquiátricos de la EW de aquellos propios de un trastorno psiquiátrico primario, por ello algunos autores, asumiendo que la frecuencia de causas orgánicas en un primer episodio psicótico oscila alrededor de 3%, sugieren un tamizaje obligatorio de EW en todos los primeros episodios de psicosis.<sup>4</sup>

El anillo de Kayser-Fleischer consiste en una coloración dorada o verdosa en la periferie de la córnea, debida a la acumulación de cobre en la membrana de Descemet, y que se presenta hasta en 90 a 99% de casos de EW con manifestaciones neurológicas, mientras que en las formas hepáticas la frecuencia es apenas alrededor de 50%.<sup>14</sup> Es preferible evaluarlo con lámpara de hendidura para su adecuado diagnóstico. Hay que señalar que no es patognomónico de EW pues también puede apreciarse en cirrosis biliar primaria o hepatitis crónica activa, entre otros diagnósticos.<sup>14</sup>



**Figura 1.** Anillo de Kayser-Fleischer (Foto de HL Fred, HA van Dijk).<sup>15</sup>

Aunque las neuroimágenes no están consideradas dentro de los criterios establecidos para el diagnóstico de la EW, debe recordarse que la resonancia magnética de encéfalo es siempre anormal en EW de presentación neurológica (señales hiperintensas en T2 de ganglios basales, mesencéfalo y cerebelo) pero puede ser normal en los casos hepáticos. Las lesiones de sustancia blanca y corteza son infrecuentes.<sup>9</sup>

Nuestro caso es paradigmático por la edad de inicio juvenil y con presencia de síntomas depresivos, psicóticos y crisis suicidas. No se efectuó una exploración neurológica amplia desde las primeras consultas –es probable que los síntomas neurológicos estuviesen ya presentes, pero recién se advirtieron al recibir psicofármacos, con tremor, rigidez e hipocinesia-, sin embargo, tampoco se hizo tal evaluación durante la evolución, en que equivocadamente se asumía que el parkinsonismo era solo secundario a los antipsicóticos, pese a las reducidas dosis o a su persistencia aparte de la medicación. Se ha señalado que debe considerarse el diagnóstico de EW en toda persona joven con alteraciones de la fonación y en el uso de las manos.<sup>8</sup> Asimismo, está registrada la confusión que puede generar la presencia de parkinsonismo prominente, erróneamente atribuido a los antipsicóticos. El mecanismo patogénico subyacente es una disrupción en la transmisión dopaminérgica (la densidad de receptores D2 se reduce en el estriado). Lastimosamente, el uso de antipsicóticos como haloperidol y otros antipsicóticos típicos, pero también risperidona<sup>6</sup> se asocia a un riesgo de mayor deterioro neurológico, por lo que deben ser usados, de ser necesario, con el máximo cuidado, a la menor dosis y el tiempo mínimo indispensable, dando prioridad a aquellos con menor efecto extrapiramidal y menor metabolismo hepático (sulpirida y amisulprida son destacables). Respecto a la terapia electroconvulsiva (ECT) en EW, hay reportes de caso que demuestran su eficacia en cuadros depresivos, catatónicos, maníacos y también psicóticos, sobre todo cuando se deben evitar los antipsicóticos o en casos de severa desorganización o estupor catatónico, aunque en nuestro caso, y dado que aún no se iniciaba la terapia específica contra EW, su utilidad fue limitada. El estándar de oro del tratamiento de la EW sigue siendo la terapia quelante que disminuye los niveles de cobre en el organismo (penicilamina, trientina, molibdato de amonio) o inhibe su absorción (sales de zinc).<sup>13</sup>

Aparte de las limitaciones inherentes a cualquier reporte de caso, debe señalarse aquí la carencia de neuroimágenes ilustrativas y el seguimiento irregular que impidió mayor abundancia de datos clínicos, incluyendo el estado actual de nuestra paciente con mayor detalle.

En conclusión, dada la polimórfica presentación que difumina un cuadro clínico característico, y las ominosas consecuencias de no ser detectada a tiempo, la EW

debiera ser considerada en el diagnóstico diferencial de todo paciente joven con un primer episodio de psicosis. La hipersensibilidad marcada a los efectos secundarios de tipo parkinsonismo, con prominente disartria, rigidez y sialorrea ante el uso de antipsicóticos debe ser un llamado de alerta inobjetable para considerar una posible EW.<sup>16</sup> Es importante que los profesionales “piensen” en esta enfermedad para poder detectarla.

## Referencias

1. Mura G, Zimbrea PC, Demelia LG, Carta MG. Psychiatric comorbidity in Wilson's Disease. *Int Rev Psychiatry*. 2017; 29:445-462. <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1311845>
2. Zimbrea PC, Schilsky ML. Psychiatric aspects of Wilson disease: a review. *Gen Hosp Psychiatr*. 2014; 36: 53-62. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2013.08.007>
3. Mulligan C, Bronstein JM. Wilson disease. An overview and approach to management. *Neurol Clin*. 2020; 38: 417-432. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.01.005>
4. Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4:21. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0018-3>
5. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol*. 2015; 14: 103-113. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70190-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70190-5)
6. Litwin T, Dusek P, Szafranski T, Dziezyc K, Czlonkowska A, Rybakowski JK. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: possibilities and difficulties for treatment. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018; 8:199-211. <https://doi.org/10.1177/2045125318759461>
7. Dening TR. The neuropsychiatry of Wilson's disease: A review. *Int J Psychiatry Med*. 1991; 21: 135-148. DOI: <https://doi.org/10.2190/BAFK-D0A7-Q1C4-V667>
8. Walshe JM, Yealland M. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55:692-696. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.8.692>
9. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: a 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018; 42:512-520. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.03.007>
10. Soltanzadeh A, Soltanzadeh P, Nafissi S, Ghorbani A, Sikaroodi H, Lotfi J. Wilson's disease: a great masquerader. *Eur Neurol*. 2007;57: 80-85. <https://doi.org/10.1159/000098056>
11. Muñoz-Maya O, Vélez-Hernández JE, Santos OM, Marín JI, Restrepo-Gutiérrez JC. Enfermedad de Wilson: experiencia de un centro de referencia en Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2021; 36:51-57. <https://doi.org/10.22516/25007440.593>

12. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2021; 56: 671-685. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.007>
13. Munjal S, Zimbrea PC. Psychiatric Aspects of Wilson Disease. En: Schilsky ML. (ed.) *Management of Wilson Disease. A pocket guide.* Cham: Springer; 2018. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-91527-2\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-319-91527-2_7)
14. Aggarwal A, Bhatt M. Eye sign in an 18-year-old man with psychosis. *BMJ.* 2009; 339:b3494. <https://doi.org/10.1136/bmj.b3494>
15. Anillo de Kayser-Fleischer [Internet]. Wikipedia. 2019. Recuperado desde: [https://es.wikipedia.org/wiki/Anillo\\_de\\_Kayser-Fleischer](https://es.wikipedia.org/wiki/Anillo_de_Kayser-Fleischer) (Acceso: 1 de marzo, 2022).
16. Guerrero-Jiménez M, Carrillo de Albornoz CM, Gutierrez-Rojas L. Wilson disease and psychiatric symptoms: A brief case report. *Gen Psychiatr.* 2019;32: e100066. <http://dx.doi.org/10.1136/gpsych-2019-100066>

# Meningioangiomas y displasia cortical focal

## *Meningioangiomas and focal cortical dysplasia*

Bárbara O. Estupiñán-Díaz,<sup>1</sup> Martha C. Ríos-Castillo,<sup>2</sup> Lilia M. Morales-Chacón,<sup>3</sup> Zenaida M. Hernández-Díaz,<sup>4</sup> Judith González-González,<sup>5</sup> Margarita M. Báez-Martín,<sup>3</sup> Lourdes Lorigados-Pedre,<sup>6</sup> Ramiro Jorge García- García<sup>7</sup>

### Resumen

La asociación de meningoangiomas (MA) con displasia cortical focal (DCF) ha sido escasamente publicada. Presentamos el caso de una adolescente de 15 años con antecedentes de epilepsia farmacorresistente de 10 años de evolución, sin historia de neurofibromatosis. La imagen de resonancia magnética mostró un aumento de volumen del hipocampo y de la región parahipocámpal derecha. La lesión fue interpretada como posible tumor. Se realizó en este caso una lobectomía temporal derecha guiada por electrocorticografía (ECoG) intraoperatoria. El estudio histológico evidenció una DCF tipo IIIc (MA predominantemente vascular asociada a DCF). La paciente se encuentra libre de crisis (escala de Engel IA) luego de 4 años de evolución postquirúrgica. Ante la sospecha de MA, se recomienda realizar estudios de ECoG intraoperatoria por la posible asociación con DCF en la neocorteza perilesional lo que pudiera incrementar su incidencia y el conocimiento sobre estas dos lesiones. El estudio histológico proporciona el diagnóstico definitivo.

**Palabras clave:** Cirugía de epilepsia, displasia cortical focal tipo IIIc, epilepsia farmacorresistente, malformaciones del desarrollo cortical, meningoangiomas esporádica

### Abstract

The association between meningoangiomas (MA) with focal cortical dysplasia (FCD) has been scarcely published. We present the case of 15-year-old adolescent suffering 10 years evolving drug-resistant epilepsy without history of neurofibromatosis. Magnetic Resonance Image showed an increase in the volume of the hippocampus and the right parahippocampal region. The lesion was considered as a possible tumor. A right temporal lobectomy, guided by trans-surgical electrocorticography (ECoG) was performed. Histology of the resected tissue evidenced a FCD type IIIc (MA mainly vascular associated to FCD). The patient has been seizure free (according to the Engel IA scale) after 4 years of post-surgical evolution. When MA is suspected, we recommend trans-surgical ECoG considering the possible association with FCD in the surrounding neocortex. It could increase the incidence and knowledge about these two lesions. The histological study provides the definitive diagnosis.

**Keywords:** Epilepsy surgery, focal cortical dysplasia type IIIc, drug resistant epilepsy, malformations of cortical development, sporadic meningoangiomas

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 2, 2022

### Introducción

La meningoangiomas (MA) es una lesión del desarrollo, benigna e infrecuente de la leptomeninge y la corteza cerebral, asociada a epilepsia farmacorresistente (EFR).<sup>1,2</sup>

Se reconocen dos categorías de MA, la esporádica y la asociada a neurofibromatosis tipo 2 (NF2).<sup>1,3</sup> La mayoría de los casos se presenta de manera esporádica

(75-80%) y el 25% asociada a NF2.<sup>4</sup> La variante esporádica se caracteriza por ser una lesión solitaria, que afecta a niños, adolescentes y adultos jóvenes con crisis intratables a los fármacos antiepilépticos (FAE). Presentan síntomas neurológicos inespecíficos como la cefalea o algún grado de déficit neurológico progresivo focal.<sup>5</sup> En la mayoría de los casos no se ha demostrado la mutación en el gen NF2. Por su parte, en la MA asociada a NF2, el

<sup>1</sup>Laboratorio de Anatomía Patológica. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Servicio de Neurocirugía. CIREN. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Departamento de Neurofisiología Clínica. CIREN. La Habana, Cuba.

<sup>4</sup>Departamento de Medios Diagnósticos. CIREN. La Habana, Cuba.

<sup>5</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. CIREN. La Habana, Cuba.

<sup>6</sup>Departamento de Inmunoquímica. CIREN. La Habana, Cuba.

<sup>7</sup>Servicio Neuropediatría. Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba.

Correspondencia:

Dra. Bárbara O. Estupiñán Díaz.

Ave. 25, # 15805 entre 158 y 160. Cubanacán. Playa. La Habana, Cuba.

E-mail: baby@neuro.ciren.cu

rango de edad es variable (desde los 11 meses hasta los 73 años).<sup>6</sup> Los pacientes suelen ser asintomáticos, y en ellos se demuestra la presencia de mutaciones en el gen NF2. Es frecuentemente multifocal y resulta diagnosticada en los estudios postmortem.<sup>4</sup>

La asociación de MA con displasia cortical focal (DCF) ha sido escasamente publicada.<sup>2,6,7,8,9</sup> En este trabajo, presentamos el caso de una adolescente con EFR del lóbulo temporal derecho y diagnóstico histológico de DCF tipo IIIc (MA predominantemente vascular asociada a DCF).

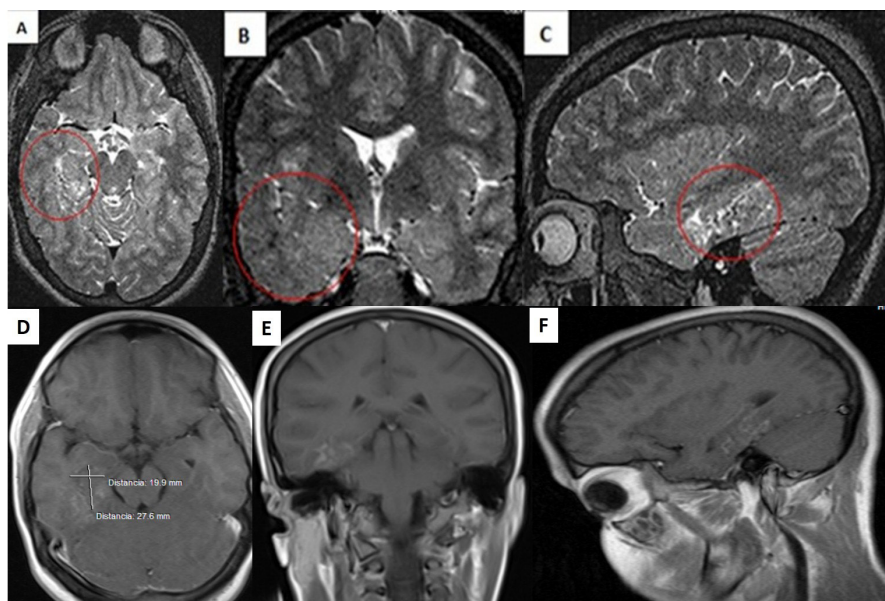
### Caso clínico

Se trata de una adolescente de 15 años y manualidad diestra. Sin antecedentes pre y perinatales, ausencia de crisis febriles y de trauma craneoencefálico. No se refieren antecedentes patológicos familiares. A los 5 años presenta la primera crisis (vómito, palidez y trastorno de la consciencia). Es ingresada y al alta médica le plantean el diagnóstico de crisis no epiléptica de posible naturaleza vasovagal. A los 6 meses del primer evento presentó un episodio de pérdida de la consciencia y movimientos en el hemisfero izquierdo. Se diagnostica epilepsia focal sin etiología precisada e indican tratamiento con carbamazepina. Evolutivamente aparecen otras crisis, que se inician con sensación epigástrica, presentando arresto

de la actividad segundos después. Los eventos duran 1-2 minutos y se presentan tanto de día como de noche. Muy ocasionalmente tuvo crisis focales sin trastorno de consciencia y sin evolución ulterior. Recibió tratamiento psiquiátrico desde los 13 años por diagnóstico de crisis no epilépticas de naturaleza psicógenas. Las crisis eran diarias con una frecuencia de 5 /día. Estudió hasta 9no grado con dificultad.

Con estos antecedentes se realiza evaluación prequirúrgica protocolizada según el programa de cirugía de epilepsia del Centro Internacional de Restauración Neurológica.<sup>10</sup> La analítica sanguínea así como la exploración física general fueron normales. El examen neurológico demostró disminución de la atención, concentración y de la memoria a corto y largo plazo, así como un pensamiento lento.

Las imágenes de Resonancia Magnética (IRM) mostraron una lesión hiperintensa en T2 y FLAIR que produjo aumento de volumen difuso del hipocampo y región parahipocampal derecha, con presencia de pequeños vasos intracorticales. Se aprecia además adecuada diferenciación entre sustancia gris y blanca aunque con disminución de la sustancia blanca temporal derecha, lo que se hace evidente al compararla con la región temporal izquierda (Figura 1). En el estudio de T1 con gadolinio los vasos descritos realzaron con el contraste (ligera captación).



**Figura 1.** Imágenes de resonancia magnética en secuencia T2. A corte axial, B coronal, C sagital. Lesión levemente hiperintensa con engrosamiento y aumento de volumen difuso en región hipocampal y parahipocampal derecha. Los círculos rojos en A y C muestran pequeños vasos malformativos en región temporo mesial derecha. La imagen A y B evidencia disminución de la sustancia blanca temporal derecha y aumento del grosor cortical en región temporal lateral ipsilateral. La diferencia entre los lóbulos temporales homólogos se puede apreciar claramente al comparar el temporal derecho con el izquierdo. En la parte inferior de la figura, se muestran los cortes axial (D), coronal (E) y sagital (F) en secuencia T1 contrastados, donde se aprecia una ligera captación del contraste por los finos vasos malformativos en la región temporo mesial derecha.





**Figura 2.** Segmento de Electroencefalograma intraoperatorio pre resección realizado con electrodos subdurales AdTech (malla 20 contactos). Nótese actividad puntas repetitivas con predominio de amplitud y frecuencia de descarga en el giro temporal inferior (T3). Amplitud registro 200 MicroV. Los contactos 1-5 registran giro temporal inferior T3, 6-9 T2, 11-14 T2, 16-18 T1.

La evaluación prequirúrgica concluyó con el diagnóstico de crisis epilépticas focales sin alteración de la consciencia que evolucionan a crisis con trastorno de la consciencia. Se plantea su etiología estructural por posible lesión tumoral en hipocampo y parahipocampo derecho con componente vascular dependiente de la leptomenínge de la base craneal de la fosa media.

Previo discusión colectiva en el grupo de cirugía de epilepsia y con consentimiento informado, la paciente fue intervenida quirúrgicamente. Se le realizó lobectomía temporal derecha, con resección neocortical guiada mediante electroencefalografía (ECoG) intraoperatoria (Figura 2) y aspiración de estructuras mesiales (amígdala e hipocampo). Macroscópicamente la lesión fue dura, acartonada y muy vascularizada (vasos friables y sangrantes), extendiéndose desde el giro T3 hasta el giro parahipocampal y adherida a la duramadre del piso de la fosa media.

En el laboratorio de Anatomía Patológica se recibieron 6 fragmentos de tejido, todos fijados en formol tamponado al 10%. Del total, 4 fueron rotulados como neocorteza, el mayor de 3 x 1.5 x 1 cm. A los cortes se apreció un punteado hemorrágico focal y buena delimitación entre la sustancia gris y blanca. Los 2 fragmentos restantes fueron rotulados como tumor, el mayor de 1.5 cm con área de color pardo oscuro, forma alargada y consistencia firme. Las secciones histológicas de la corteza cerebral mostraron dislaminaación de sus capas con disposición radial y tangencial, neuronas mal orientadas, algunas de ellas dispuestas verticalmente

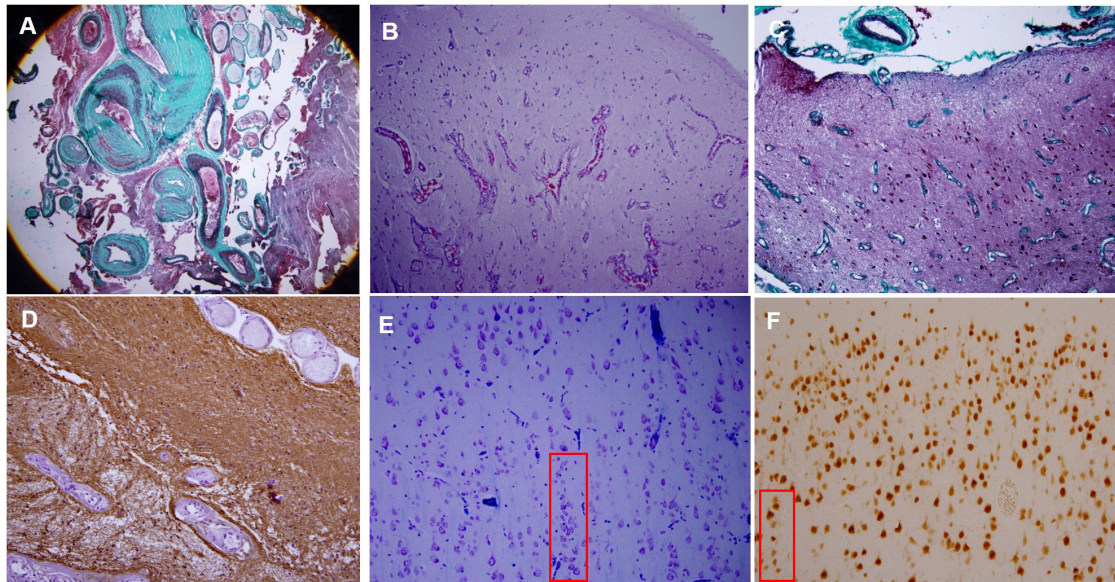
formando microcolumnas perpendicular a la superficie meníngea así como cambios espongióticos focales (fig. 3 E y F). El tejido señalado como tumor mostró un incremento marcado del número de vasos sanguíneos de diámetro variable con paredes engrosadas y hialinizadas y ausencia de células meningoteliales a su alrededor (fig. 3 A); focalmente se apreció la protrusión de estos hacia la corteza cerebral subyacente (fig. 3 B y C). En algunos vasos sanguíneos se observó positividad perivascular al antígeno de membrana epitelial (EMA) así como marcada gliosis del tejido cerebral interpuesto entre los vasos con la proteína ácida gliofibrilar (GFAP) (fig. 3 D). Se concluyó como DCF tipo IIIc (MA predominantemente vascular asociada a DCF). (Figura 3)

La paciente evolucionó satisfactoriamente y fue dada de alta. En los controles médicos realizados se mantuvo libre de crisis (IA en la escala de Engel) con 4 años de evolución postquirúrgica y sin FAE.

### Discusión

La MA fue descrita en 1915 por Bassoe y Nuzum<sup>11</sup> al estudiar el cerebro de un adolescente de 15 años y diagnóstico de NF2. Años después, Worster-Drought et al.<sup>12</sup> publicaron un caso similar y fue nombrada como MA.

La patogénesis de la lesión es controvertida y confusa. Se plantean varias hipótesis: 1.- representa una malformación vascular cortical no caracterizada con proliferación de células meningoteliales; 2.- lesión hamartomatosa originada de los vasos leptomeníngeos y de la corteza cerebral con cambios degenerativos; 3.- invasión



**Figura 3.** A. Meningioangiomas vascular caracterizada por numerosos vasos sanguíneos de diámetros variables, marcada hialinización de sus paredes y ausencia de células meningoteliales alrededor de los vasos (Tricrómica de Masson, 4x). B y C. Corteza cerebral subyacente a la lesión con protrusión de numerosos vasos sanguíneos congestivos (B - Hematoxilina-Eosina, 10x; C - Tricrómica de Masson, 10x). D. Tejido cerebral rarefacto cercano a la lesión con marcada gliosis y algunos vasos con paredes hialinizadas (GFAP, 20x). E. Corteza cerebral adyacente a la meningioangiomas. Se aprecia dislaminaación de las capas III y IV con formación de microcolumnas perpendicular a la superficie meníngea (rectángulo), (Klüver-Barrera, 20x). F. Laminación cortical anormal de las capas II y III. El rectángulo evidencia 8 neuronas dispuestas verticalmente (microcolumna), (NeuN, 20x).

directa de un meningioma leptomeníngeo al parénquima cerebral adyacente a través de los espacios de Virchow-Robin y 4.- alteraciones genéticas en la región del gen NF2 (fuerte asociación con NF2).<sup>4,13,14</sup>

Tanto la MA esporádica como la asociada a NF2 muestran una predilección por el sexo masculino,<sup>13,15,16</sup> aunque otros autores no refieren un predominio en cuanto al género.<sup>17</sup> La lesión comúnmente se localiza en la corteza cerebral. En los enfermos con MA esporádica el lóbulo temporal es el sitio más frecuente, similar al caso actual. En la MA asociada a NF2 el lóbulo frontal es la localización más común. Se han informado localizaciones infrecuentes como el cuerpo calloso, tercer ventrículo, tálamo, tallo cerebral y cerebelo.<sup>3,15</sup>

La MA aparece hipodensa con realce del contraste y calcificación variable en la tomografía axial computarizada (TAC) en aproximadamente el 90% de los casos.<sup>16</sup> Los hallazgos en las IRM son inespecíficos y sugieren una malformación vascular (angioma cavernoso) o un tumor cerebral (meningioma y glioma de bajo grado entre otros). La lesión comúnmente es hipointensa en T1 e hiperintensa en T2.<sup>16</sup> Sun et al.,<sup>18</sup> encuentran 3 casos de MA con patrones imagenológicos diferentes (sólido y quístico); los diagnósticos preoperatorios fueron de meningioma, hemangioblastoma y ganglioglioma. La presencia de una lesión calcificada en la TAC con anillo hipointenso en las IRM ponderadas en T2 son útiles para

sugerir el diagnóstico de MA.<sup>13,15,16</sup> En nuestro caso, a pesar de la descripción imagenológica detallada, no se valoró la posibilidad de MA.

Macroscópicamente, la lesión es usualmente firme y bien delimitada del parénquima cerebral,<sup>18</sup> aspecto similar al caso que presentamos. Al microscopio óptico se aprecia la presencia de vasos sanguíneos pequeños, proliferación perivascular de células fusiformes, hialinización así como fibrosis y calcificación.<sup>4,19</sup> Histológicamente se puede clasificar en: - predominantemente celular, compuesta por vasos de paredes finas rodeados por células meningoteliales (celularidad de moderada a alta) que remeda un meningioma o - predominantemente vascular, con vasos sanguíneos de paredes gruesas, hialinizadas y calcificados con escasa proliferación celular perivascular que impresiona una malformación vascular.<sup>15</sup> El presente caso se incluye en esta última variedad. El perfil inmunohistoquímico ofrece positividad de las células fusiformes con la vimentina y detección variable con el CD34 y con el EMA.<sup>15</sup>

La MA puede asociarse con otras lesiones, tales como malformación arteriovenosa, oligodendroglioma, meningioma, quiste y DCF entre otros.<sup>2,6,7,8,9,20,21</sup>

La DCF es un tipo de malformación del desarrollo cortical (MDC) y causa frecuente de EFR. Histológicamente, la DCF se divide en 3 tipos. La tipo I (aislada) se caracteriza por una dislaminaación cortical, radial (Ia), tangencial (Ib) y radial-tangencial (Ic). La variante II

(aislada) se identifica por una laminación anormal de la corteza y la presencia de neuronas dismórficas (IIa) y células balonadas (IIb). La DCF tipo III se asocia a una lesión principal, IIIa (esclerosis hipocampal), IIIb (tumor glial o glioneuronal), IIIc (malformación vascular) y IIId (lesiones adquiridas durante la infancia como encefalitis y daño isquémico entre otras).<sup>22</sup> La asociación de MA y DCF está incluida en la variante tipo IIIc.

En niños con diagnóstico de EFR sometidos a cirugía, las MDC son el principal hallazgo histopatológico (39.3%). Dentro de este grupo, la DCF fue la causa más frecuente con el 70.6% de los casos. En la población adulta, las MDC ocupan el tercer lugar (19.8%).<sup>23</sup>

Se desconoce la etiología de la DCF. No obstante estudios genéticos y de secuenciación en las muestras quirúrgicas han evidenciado mutaciones en la vía mTOR (blanco de la rapamicina en mamíferos) en aproximadamente el 60% de los casos con DCF.<sup>24</sup> En el subtipo IIb se ha demostrado un incremento de la ruta de señalización mTOR,<sup>25</sup> siendo negativo para las MDC ligeras y la DCF tipo I.<sup>24</sup>

En la actualidad se reconocen otras formas de MDC, entre las que se mencionan las MDC ligeras asociadas a hiperplasia oligodendroglial (MOGHE, de sus siglas en inglés) y la DCF tipo II de la parte inferior del surco que se localiza fundamentalmente en el lóbulo frontal.<sup>26</sup> El desarrollo de las neuroimágenes y los estudios genéticos han permitido ampliar el diagnóstico de los subtipos de

DCF, lo que favorece una clasificación clínico-patológica-molecular, tal es el caso de la DCF tipo IIa con IRM positiva y mutación en la línea germinal DEPDC5 o de la DCF tipo IIId con IRM positiva y negativo para un amplio panel genético (mTOR, AKT1, AKT3, DEPDC5, TSC1, TSC2, PIK3CA, PIK3R2, NPRL2, NPRL3, PTEN, BRAF y SLC35A2).<sup>26</sup>

En una extensa revisión de la literatura, Roux et al.<sup>9</sup> refieren 175 pacientes con MA (incluyendo su caso). Del total, 109 (62.3%) presentaban EFR y en solo 14 enfermos (8%) se diagnosticó DCF. Dos artículos publicados en la década del 90 sobre MA han referido alteraciones en la neocorteza cercana a la lesión. Whiting et al.<sup>27</sup> describen un trastorno de la citoarquitectura cortical con neuronas morfológicamente anormales. De los 7 casos publicados por Wiebe et al.,<sup>15</sup> uno presentó numerosas neuronas displásicas en la corteza adyacente a la lesión. Ambos trabajos hacen una descripción de los hallazgos microscópicos sin acuñar el término de DCF. Diferentes autores reseñan que la MA y la DCF son lesiones diferentes, pero comparten una fisiopatología común. Al ser la DCF un tipo de MDC, su asociación con MA apoya la etiología del desarrollo en la variante esporádica.<sup>2,4,7,9,14</sup>

La tabla 1 recoge los 15 casos publicados hasta la fecha de MA y DCF así como el presente caso. De los 16 pacientes, 12 corresponden al sexo masculino con un promedio de edad de 14.6 años en el momento del diagnóstico. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Casos reportados en la literatura con diagnóstico de meningoangiomas y displasia cortical focal.

Referencias	Caso (s) con Epilepsia intratable	Número / Edad / Género de casos con meningoangiomas y displasia cortical focal	Fármacos antiepilépticos	Evolución clínica postquirúrgica. Utilización fármacos antiepilépticos
Kim et al., 2009 <sup>9</sup>	8	1 / 23 / M	NM	LC NM
Batra and Prayson, 2013 <sup>7</sup>	1	1 / 23 / M	Carbamazepina	LC con FAE
Mukae et al., 2014 <sup>8</sup>	2	2 / 17 / M / 16 / M	NM	Ambos LC NM
Grabowski and Prayson, 2015 <sup>2</sup>	12	10 / 18 / M; 2 / M; 9 / M; 3 / M; 4 / M; 30 / F; 1 / F; 17 / F; 23 / M; 23 / M	NM	6 LC sin FAE 1 con C y FAE 2 LC con FAE 1 Desconocido
Roux et al., 2018 <sup>9</sup>	1	1 / 11 / M	Oxcarbazepina Lacosamida	Control C y FAE
Caso actual	1	1 / 15 / F	Carbamazepina Clobazam Alparazolam Clorpromazina Oxcarbazepina Topiramato	LC sin FAE

LC: libre de crisis; NM: no se menciona; FAE: fármacos antiepilépticos; C: crisis.

Los estudios neurofisiológicos realizados a pacientes con MA esporádica han demostrado que la actividad epileptogénica puede provenir de la propia lesión, de la corteza perilesional o encontrarse en un área alejada a esta.<sup>8,15,28</sup> Esto pudiera explicar la persistencia de las crisis epilépticas en el postoperatorio de pacientes a los que solo se les ha realizado lesionectomía.<sup>13</sup> En el caso que se presenta, la MA y la corteza cerebral que la rodeaba eran epileptogénicas.

La resección quirúrgica total de la lesión es el tratamiento de elección y curativo en la mayoría de los casos. Entre un 43-68% de los casos alcanza una mejoría significativa de las crisis posterior a la cirugía. El 70-80% de los pacientes mantiene los FAE.<sup>18</sup> De los 16 casos recogidos en la tabla 1, el 81.2% está libre de crisis, 7 de ellos sin FAE (43.7%).

En conclusión, la MA es una lesión benigna e infrecuente. El diagnóstico debe ser descartado en pacientes jóvenes con crisis epilépticas intratables a la medicación con masa calcificada en las imágenes de TAC y dificultades en caracterizarla en las IRM. Ante la sospecha de MA, se recomienda realizar estudios de ECoG intraoperatoria por la posible asociación con DCF en la neocorteza perilesional lo que pudiera incrementar su incidencia y el conocimiento sobre estas dos lesiones. El estudio histológico proporciona el diagnóstico definitivo.

### Referencias

- Feng R, Hu J, Che X, Pan L, Wang Z, Zhang M, et al. Diagnosis and surgical treatment of sporadic meningioangiomatosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115:1407-14. <https://doi.org/10.1016/j.clin-neuro.2013.01.021>
- Grabowski MM, Prayson RA. Focal cortical dysplasia in meningioangiomatosis. *Clin Neuropathol.* 2015;34:76-82. <https://doi.org/10.5414/np300820>
- Omeis I, Hillard VH, Braun A, Benzil DL, Murali R, Harter DH. Meningioangiomatosis associated with neurofibromatosis: report of 2 cases in a single family and review of the literature. *Surg Neurol.* 2006;65:595-603. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2005.09.034>
- Perry A, Kurtkaya-Yapicier O, Scheithauer BW, Robinson S, Prayson RA, Kleinschmidt-DeMasters BK, et al. Insights into meningioangiomatosis with and without meningioma: a clinicopathologic and genetic series of 24 cases with review of the literature. *Brain Pathol.* 2005;15:55-65. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2005.tb00100.x>
- Abdulazim A, Samis Zella MA, Rapp M, Gierga K, Langen KJ, Steiger HJ, et al. Meningioangiomatosis in a patient with progressive focal neurological deficit-case report and review of literature. *Br J Neurosurg.* 2013;27:253-5. <https://doi.org/10.3109/02688697.2012.741737>
- Kim NR, Cho SJ, Suh Y-L. Allelic loss on chromosomes 1p32, 9p21, 13q14, 16q22, 17p, and 22q12 in meningiomas associated with meningioangiomatosis and pure meningioangiomatosis. *J Neurooncol.* 2009;94:425-30. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9879-3>
- Batra A, Prayson RA. Meningioangiomatosis associated with focal cortical dysplasia and neurofibrillary tangles. *Clin Neuropathol.* 2013;32:37-41. <https://doi.org/10.5414/np300501>
- Mukae N, Suzuki SO, Morioka T, Murakami N, Hashiguchi K, Shigeto H, et al. ILAE focal cortical dysplasia type IIIc in the ictal onset zone in epileptic patients with solitary meningioangiomatosis. *Epileptic Disord.* 2014;16:533-39. <https://doi.org/10.1684/epd.2014.0695>
- Roux A, Mellerio C, Lechapt-Zalcman E, Still M, Zerah M, Bourgeois M, et al. Left Frontal Meningioangiomatosis Associated with Type IIIc Focal Cortical Dysplasia Causing Refractory Epilepsy and Literature Review. *World Neurosurg.* 2018;114:281-88. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.03.145>
- Morales Chacón LM. Parte I: Lineamientos de la cirugía: Lineamientos del Capítulo Cubano de la Liga Internacional Contra la Epilepsia. En: Morales Chacón LM, ed. *Epilepsias farmacorresistente: su tratamiento en Cuba.* La Habana: Ciencias Médicas; 2017. pp. 1-8.
- Bassoe P, Nuzum F. Report of a case of central and peripheral neurofibromatosis. *J Nerv Ment Dis.* 1915;42:785-96.
- Worster-Drought C, Dickson W, McMenemey W: Multiple meningeal and perineural tumors with analogous changes in glia and ependyma (neurofibroblastomatosis). *Brain.* 1937;60:85-117. <https://doi.org/10.1093/brain/60.1.85>
- Arcos A, Serramito R, Santin JM, Prieto A, Gelabert M, Rodríguez-Osorio X, et al. Meningioangiomatosis: clinical-radiological features and surgical outcome. *Neurocirugía.* 2010;21:461-6. [https://doi.org/10.1016/S1130-1473\(10\)70098-1](https://doi.org/10.1016/S1130-1473(10)70098-1)
- Jeon TY, Kim JH, Suh Y-L, Ahn S, Yoo S-Y, Eo H. Sporadic meningioangiomatosis: imaging findings with histopathologic correlations in seven patients. *Neuroradiology.* 2013;55:1439-46. <https://doi.org/10.1007/s00234-013-1292-0>
- Wiebe S, Munoz DG, Smith S, Lee DH: Meningioangiomatosis. A comprehensive analysis of clinical and laboratory features. *Brain.* 1999;122:709-26. <https://doi.org/10.1093/brain/122.4.709>
- Kashlan ON, Laborde DV, Davison L, Saindane AM, Brat D, Hudgins PA, et al. Meningioangiomatosis: a case report and literature review emphasizing diverse appearance on different imaging modalities. *Case Rep Neurol Med.* 2011;2011:361203. <https://doi.org/10.1155/2011/361203>

17. Tacconi L, Thom M, Symon L. Cerebral meningioangiomas: case report. *Surg Neurol.* 1997;48:255-60. [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(96\)00464-8](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(96)00464-8)
18. Sun Z, Jin F, Zhang J, Fu Y, Li W, Guo H, et al. Three cases of sporadic meningioangiomas with different imaging appearances: case report and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2015;13:89. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0477-x>
19. Jallo GI, Kothbauer K, Mehta V, Abbott R, Epstein F. Meningioangiomas without neurofibromatosis: a clinical analysis. *J Neurosurg.* 2005;103 Suppl. 4:319-24. <https://doi.org/10.3171/ped.2005.103.4.0319>
20. Cui H, Shi H, Chen X, Wang W, Lai R, Han A. Clinicopathological features of meningioangiomas associated with meningioma: A case report with literature review. *Case Rep Oncol Med.* 2012;2012:5. <https://doi.org/10.1155/2012/296286>
21. Kim SH, Yoon SH, Kim JH. A case of infantile meningioangiomas with a separate cyst. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009;46:252-56. <https://doi.org/10.3340/jkns.2009.46.3.252>
22. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia.* 2011;52:158-74. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x>
23. Blümcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med.* 2017;377:1648-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703784>
24. Baldassari S, Ribierre T, Marsan E, Adle-Biasette H, Ferrand-Sorbets S, Bulteau C, et al. Dissecting the genetic basis of Focal Cortical Dysplasia: a large cohort study. *Acta Neuropathol* 2019;138:885-900. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02061-5>
25. Marsan E, Baulac S. Review: mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway, focal cortical dysplasia and epilepsy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018;44:6-17. <https://doi.org/10.1111/nan.12463>
26. Blümcke I, Cendes F, Miyata H, Thom M, Aronica E, Najm I. Toward a refined genotype-phenotype classification scheme for the international consensus classification of focal cortical dysplasia. *Brain Pathol* 2021;31(4): e12956. <https://doi.org/10.1111/bpa.12956>
27. Whiting DM, Awad IA, Miles J, Chou SS, Lüders H. Intractable Complex Partial Seizures Associated with occult temporal lobe encephalocele and meningioangiomas: A case report. *Surg Neurol.* 1990;34:318-22. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(90\)90007-c](https://doi.org/10.1016/0090-3019(90)90007-c)
28. Kobayashi H, Ishii N, Murata JI, Saito H, Kubota KC, Nagashima K, et al. Cystic meningioangiomas. *Pediatr Neurosurg.* 2006;42:320-4. <https://doi.org/10.1159/000094071>

# CLIPPERS (Inflamación crónica linfocítica con realce perivascular pontino y respuesta a esteroides) con compromiso longitudinalmente extenso de la médula espinal. Una presentación atípica

## *CLIPPERS (Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement and steroid response) with longitudinally extensive spinal cord involvement. An atypical presentation*

Adriana Casallas-Vanegas,<sup>1</sup> Jorge Cifuentes-Behar,<sup>2</sup> Luisa Rubio-Ayana,<sup>2</sup> Fabián Jiménez-Quiroz,<sup>2</sup>  
Laura Duque-Guidales,<sup>2</sup> Rafael Peñarete-Nader<sup>2</sup>

### Resumen

CLIPPERS (Inflamación crónica linfocítica con realce perivascular pontino y respuesta a esteroides) es un trastorno neuroinflamatorio de reciente descripción en donde predominan síntomas que involucran el tronco encefálico, con un patrón variable en las neuroimágenes y un infiltrado perivascular de linfocitos T en la biopsia cerebral. Presentamos el caso de un masculino de 50 años que cursó con un cuadro de astenia, adinamia, debilidad en ambas extremidades inferiores, trastorno esfinteriano y ataxia. fue estudiado ampliamente para descartar condiciones infecciosas, neoplásicas, autoinmunes y desmielinizantes. El diagnóstico se consideró basados en los elementos clínico-imagenológicos, llamando la atención en este paciente, el importante compromiso de la médula espinal. El tratamiento con esteroides y agentes ahorradores de esteroides como el metotrexato, resultó ser efectivo. Muy pocos casos en la literatura hasta el momento, describen el compromiso de la médula espinal asociado al CLIPPERS.

**Palabras clave:** CLIPPERS, ataxia, tallo cerebral, médula espinal, metotrexato (DeCS)

### Abstract

CLIPPERS (Chronic Lymphocytic Inflammation with Perivascular Pontine Enhancement and Steroid Response) is a recently described neuroinflammatory disorder in which symptoms involving the brainstem predominate, with variable pattern on neuroimaging and a perivascular infiltrate of T lymphocytes on brain biopsy. We present a case of a 50-year-old male who presented symptoms of asthenia, adynamia, weakness in lower limbs extremities, sphincter disorder and ataxia. Patient was extensively studied to rule out infectious, neoplastic, autoimmune, and demyelinating conditions. Diagnosis was made taking into account significant clinical-imaging elements, remarking the spinal cord involvement in this patient. Treatment with steroids and steroid-sparing agents, such as methotrexate, was found to be effective. Very few cases in the literature to date describe CLIPPERS-associated spinal cord involvement.

**Keywords:** CLIPPERS, ataxia, brainstem, spinal cord, methotrexate (MeSH)s

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 2, 2022

### Introducción

CLIPPERS (Inflamación crónica linfocítica con realce perivascular pontino y respuesta a esteroides) es un proceso inflamatorio poco frecuente del sistema nervioso central, cuya característica fundamental es la presencia de lesiones puntiformes en la resonancia magnética nuclear (RMN), que realzan con el medio de contraste, de loca-

lización en el tallo cerebral y cerebelo; posee diversas manifestaciones clínicas como ataxia, disartria y diplopía entre otras, sin ser clara su fisiopatología.<sup>1,2</sup> Esta patología fue descrita por primera vez por Pittock,<sup>2</sup> su diagnóstico se convierte en un reto en la actualidad, siendo el estudio por resonancia magnética el pilar fundamental para llegar a este, una vez se descarten otras etiologías

<sup>1</sup>Clínica Nueva, Servicio de Neurología. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup>Clínica SOMER, Servicio de Neurología, Unidad de Neurociencias. Rionegro, Antioquia, Colombia

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

como enfermedades infecciosas, vasculitis, enfermedades neurodegenerativas y neoplásicas.<sup>1,3,4</sup> Anatomopatológicamente, aparecen infiltrados de linfocitos T en los espacios perivasculares del tronco encefálico. El manejo con dosis altas de esteroides logra una mejoría clínica e imagenológica de manera rápida, con necesidad de terapia inmunosupresora prolongada para evitar recaídas.<sup>1,4</sup> Hasta la fecha, no se conoce la frecuencia de compromiso medular como manifestación del CLIPPERS.

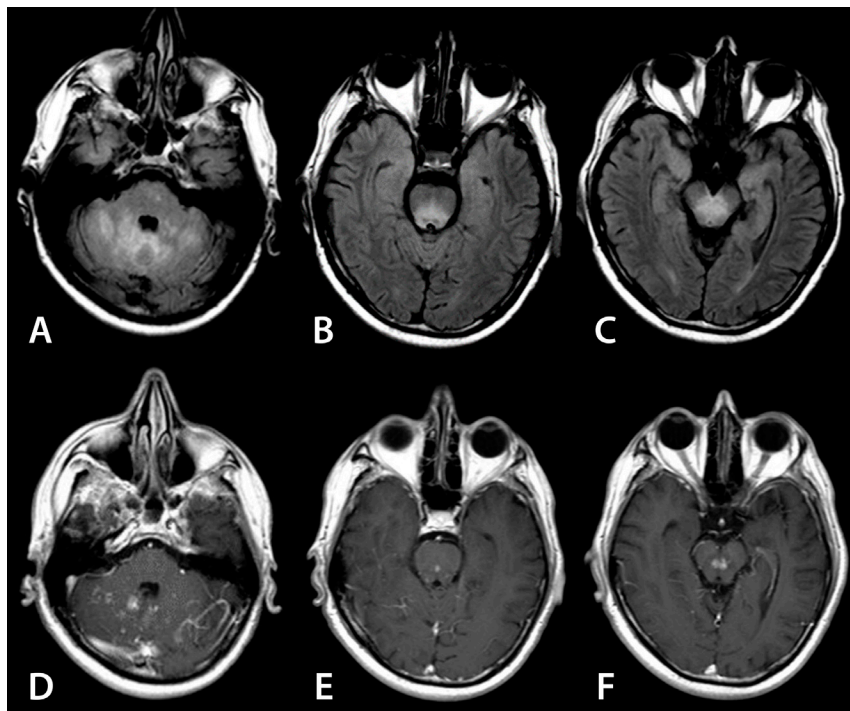
### Descripción del caso

Masculino de 50 años, natural de Santa Elena Antioquia-Colombia, mestizo, antecedentes patológicos de hipertensión arterial y dislipidemia, quien presentó cuadro de 4 meses de evolución caracterizado por astenia, adinamia, adormecimiento progresivo y debilidad en ambas extremidades inferiores, asociado a trastorno de los esfínteres (retención urinaria y fecal) además de marcha inestable. Al examen neurológico se evidenció disartria moderada, marcha atáxica, debilidad en las extremidades inferiores, hiperreflexia generalizada y signo Babinski bilateral, además nivel sensitivo T4. La RMN cerebral reveló múltiples hiperintensidades T2 y FLAIR, con realce puntiforme y curvilínea del gadolinio, “patrón de sal y pimienta”, afectando forma difusa ambos

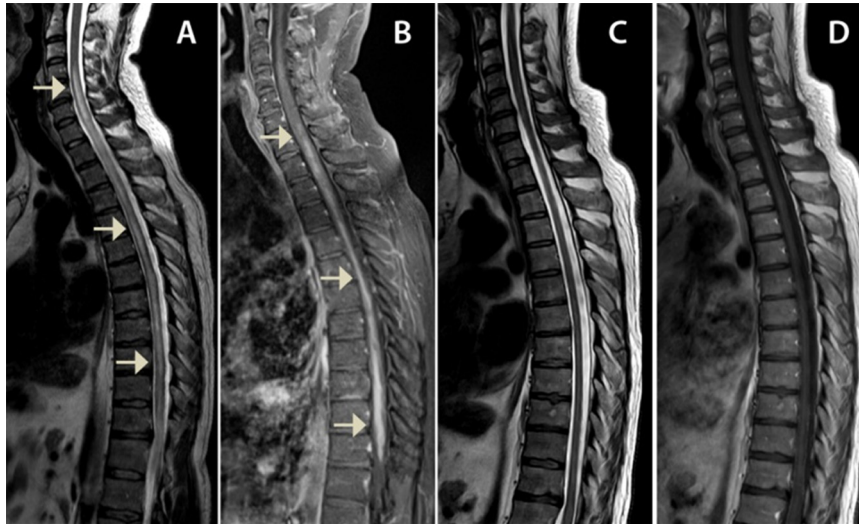
hemisferios cerebelosos, la región posterior de protuberancia y la porción central de mesencéfalo (Figura 1).

La RMN cervical y torácica contrastada mostró hiperintensidad longitudinalmente extensa que compromete el cordón medular desde el segmento C4 hasta el cono medular con importante captación del medio de contraste y discreto edema con patrón central y lateral (Imagen 2A, 2B). (Figura 2)

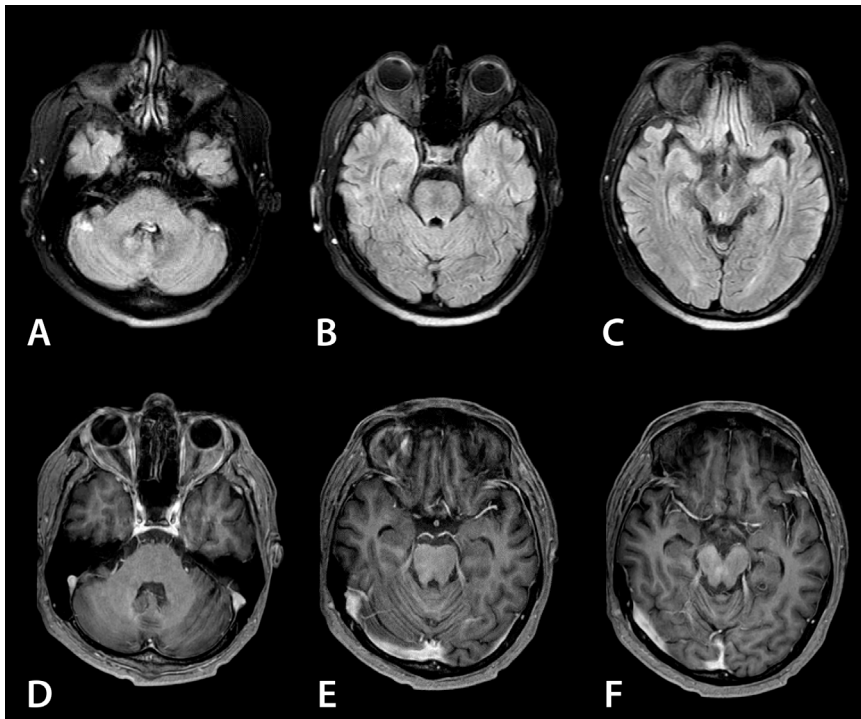
La tomografía computarizada contrastada toracoabdominal y los exámenes de laboratorio de rutina, función tiroidea y pruebas inmunológicas; anticuerpos antinucleares (ANAS), anticuerpos extractables (ENAS), anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (c-ANCAS), anticuerpos anti-cardiolipina fueron normales. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró una presión de apertura normal con leve pleocitosis a predominio linfocítico (22 células mm<sup>3</sup>) e hiperproteínoorraquia (120.5 mg/dL), la citometría de flujo y la citología del LCR fueron normales, los cultivos para bacterias y hongos fueron negativos. La serología para herpes virus tipo 1 y 2, Citomegalovirus, Epstein Barr, varicela zoster, parotiditis, adenovirus, enterovirus fueron no reactivas, la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para Tuberculosis fue negativa y el VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) no reactivo. No se detectaron bandas oligoclonales



**Figura 1.** IRM de cerebro. Secuencia FLAIR A, B, C muestra cambio en la intensidad de señal de la sustancia blanca que comprometen el cerebelo, la protuberancia y el mesocéfalo. Secuencia T1 contrastada D, E, F evidencia realce perivascular con típico patrón miliar, aspecto en “sal y pimienta”.



**Figura 2.** IRM de columna total. A. Secuencia T2 muestra una lesión longitudinalmente extensa que compromete el cordón medular desde el segmento C4 hasta el cono medular. B. secuencia T1 contrastada evidencia importante captación del medio de contraste (flechas blancas). C, D Secuencias T2 y T1 contrastada pos-tratamiento muestran resolución marcada de las lesiones y de la captación del medio contraste en todo el eje espinal.



**Figura 3.** IRM de cerebro post-tratamiento. Secuencia FLAIR A, B, C y T1 contrastado D, E, F constatan resolución marcada de las lesiones en sustancia blanca de cerebelo y tallo con reducción en la captación del medio de contraste.



en LCR y las pruebas para VIH, sarcoidosis y brucelosis, fueron negativas al igual que los anticuerpos anti-acuaporinas 4 y anti-MOG (anticuerpos contra las glicoproteínas del oligodendrocito asociado a la mielina). Se explicó a paciente la necesidad de biopsia, pero se negó al procedimiento. Teniendo en cuenta los hallazgos clínicos e imagenológicos se llegó al diagnóstico CLIPPERS probable, dada la ausencia de estudio inmunopatológico, se indicó manejo con metilprednisolona por vía intravenosa a una dosis de 1 gramo diario por 5 días, seguido de un tratamiento oral con prednisolona 1 mg/kg/día durante 2 meses y Metotrexato 10 mg vía oral una vez por semana durante 3 meses. Se logró una mejoría significativa en la movilidad, hipofonía y el control de esfínteres. Se realizó control imagenológico luego de 60 días de tratamiento, evidenciándose resolución significativa de las lesiones descritas inicialmente tanto a nivel encefálico (Figura 3), como medular (imagen 2C, 2D). Actualmente, el paciente continúa en tratamiento con 10 mg de prednisolona por día y no experimentó recurrencia luego de 18 meses de seguimiento.

### Discusión

El CLIPPERS es un proceso inflamatorio del sistema nervioso central cuyo rasgo distintivo son las lesiones en el tallo cerebral predominantemente pontinas, con realce perivascular y punteado simétrico en los estudios de resonancia magnética contrastada,<sup>1</sup> sus manifestaciones clínicas son muy diversas con un inicio subagudo, progresivo y su sintomatología se define según el compromiso del tronco encefálico, nervios craneales, cerebelo o médula espinal.<sup>1,2,3</sup> Este caso debuta con marcha atáxica, disartria, alteración sensitiva con nivel T4, además de compromiso esfinteriano. La RMN contrastada continúa siendo el estudio de elección para esta entidad, donde se pueden evidenciar lesiones puntiformes localizadas en la protuberancia con extensión hacia el cerebelo, ganglios basales y cuerpo calloso, con gradiente de captación menor conforme se alejan rostralmente hacia la corteza y caudalmente hacia la médula. En este paciente además de las lesiones típicamente descritas, se evidenció una mielitis longitudinalmente extensa desde la porción cervical hasta el cono medular, lo cual, aunque ya ha sido reportado por otros autores,<sup>5,6</sup> es una presentación atípica que obliga a la búsqueda de diagnósticos alternativos,<sup>2,4</sup> como la neurosarcoidosis, infecciones, trastornos paraneoplásicos, linfoma, vasculitis y la esclerosis múltiple, con gran relevancia el espectro de neuromielitis óptica (NMO) por anticuerpos anti-acuaporinas 4 y la enfermedad por anticuerpos contra la glicoproteína del oligodendrocito asociado a la mielina (MOGAD). Se excluyó el diagnóstico de Esclerosis Múltiple (EM), teniendo en cuenta que las imágenes no cumplen criterios de diseminación en tiempo ni espacio<sup>7</sup> y el patrón de captación del medio de con-

traste en nuestro caso no se ve de forma rutinaria en dicha enfermedad. Con respecto al diagnóstico de neuromielitis óptica (NMO), se realizaron anticuerpos anti-acuaporinas 4 con resultado negativo y aunque pueden existir pacientes seronegativos, esta enfermedad afecta predominantemente a los nervios ópticos y la médula espinal. La lesión del cono de nuestro paciente nos obligó a considerar la enfermedad por anticuerpos anti-MOG (glicoproteína del oligodendrocito asociado a la mielina), para lo que se solicitaron anticuerpos, que en este caso fueron negativos. En contraste con la enfermedad mediada por anticuerpos anti-acuaporinas 4, la afectación del cono medular en el MOGAD, como en nuestro paciente, es frecuente. También se han notificado anticuerpos anti-MOG en casos agudos de encefalomiélitis diseminada, esclerosis múltiple pediátrica y recientemente en neuromielitis óptica (NMO) seronegativa.<sup>8</sup> La importancia creciente de esta entidad y un vínculo etiológico entre varios trastornos desmielinizantes y linfoproliferativos deja ver que aún no está claro si CLIPPERS es una entidad definida por derecho propio o la presentación de varios síndromes ya conocidos.<sup>9,10</sup> Se han propuestos criterios diagnósticos,<sup>3</sup> pero estos no han sido avalados del todo por la comunidad científica, por lo que sigue siendo un diagnóstico de exclusión, y en ocasiones es necesario la realización de biopsia cerebral. Es importante tener en cuenta que en pacientes que cumplan los "criterios" para esta entidad es posible evitar la biopsia. Tal enfoque no invasivo es sugerido por Pittock et al<sup>2</sup> en "casos típicos", quienes iniciaron manejo al 50% de los pacientes sin estudio anatomopatológico. El estudio de LCR puede ser normal o con niveles de proteína levemente elevados y pleocitosis discreta de predominio linfocítico,<sup>2,3</sup> como es nuestro paciente. Las características de las imágenes por resonancia magnética, junto con la respuesta clínica e imagenológica favorable a los corticoides, llevaron al diagnóstico de "CLIPPERS PROBABLE" al no contar con estudio neuropatológico según los criterios diagnósticos propuestos por W. Oliver Tobin et al.<sup>3</sup> En cuanto al tratamiento es usual una respuesta favorable posterior al uso de mega dosis de esteroides por vía venosa, observando una mejoría clínica rápida y significativa en las primeras semanas de instaurado el tratamiento.<sup>1,2,4</sup> En nuestro caso las imágenes evolutivas luego de dos meses de tratamiento mostraron resolución completa de los hallazgos inicialmente descritos, constatándose una significativa mejoría clínica. El CLIPPERS puede ser un trastorno benigno, pero podría requerir una terapia a largo plazo para prevenir recaídas, el manejo inmunosupresor a largo plazo está indicado con azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato o rituximab.<sup>11,12</sup>

### Conclusiones

CLIPPERS es una entidad infrecuente, con pocos casos reportados en la literatura científica actual. La falta

de criterios clínicos unificados, la ausencia de biomarcadores definitivos y las limitaciones para la biopsia cerebral en los casos sospechosos, hacen de esta entidad un desafío clínico para el neurólogo. El diagnóstico diferencial es amplio y varias enfermedades pueden mostrar manifestaciones de imagen similares. La observación a largo plazo es esencial para descartar otros posibles diagnósticos diferenciales y ayudar a comprender más sobre esta entidad. Representa un trastorno típicamente sensible a los esteroides, lográndose impactar positivamente cuanto más precoz y prolongado en el tiempo se mantenga el manejo inmunomodulador. Nuestra descripción amplía las características clínicas e imagenológicas conocidas para esta entidad, al evidenciar afectación longitudinalmente extensa de la médula espinal.

### Referencias

- Dudsek A, Rimmel F, Tesar S, Kolbaske S, Rommer PS, Benecke R, et al. CLIPPERS: Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(3):385–96. <https://doi.org/10.1111/cei.12204>
- Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, Giannini C, Ameerle J van den, Herdt V De, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2010;133(9):2626–34. <https://doi.org/10.1093/brain/awq164>
- Tobin WO, Guo Y, Krecke KN, Parisi JE, Lucchinetti CF, Pittock SJ, et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2017;140(9):2415–25. <https://doi.org/10.1093/brain/awx200>
- Simon NG, Parratt JD, Barnett MH, Buckland ME, Gupta R, Hayes MW, et al. Expanding the clinical, radiological and neuropathological phenotype of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(1):15–22. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301054>
- Zhang YX, Hu HT, Ding XY, Chen LH, Du Y, Shen CH, Guo Y, Ding MP. CLIPPERS with diffuse white matter and longitudinally extensive spinal cord involvement *Neurology* Jan 2016, 86 (1) 103-105. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000484563.21777.9b>
- Mubasher M, Sukik A, El Beltagi AH, Rahil A. Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids, with Cranial and Caudal Extension Case *Rep Neurol Med*. 2017;2017:2593096. <https://doi.org/10.1155/2017/2593096>
- Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G., Correale J., Fazekas F., Filippi M., Freedman M.S., Fujihara K. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
- Kitley J., Waters P., Woodhall M., Leite M.I., Murchison A., George J., Küker W., Chandratre S., Vincent A., Palace J. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol*. 2014 Mar;71(3):276–283. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5857>
- Nakamura R, Ueno Y, Ando J, et al. Clinical and radiological CLIPPERS features after complete remission of peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified *J Neurol Sci*. 2016; 364 :6–8. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.02.057>
- De Graaff HJ, Wattjes MP, Rozemuller AJ, et al. ¿Should CLIPPERS Be Considered a Preliminary State or a New Inflammatory Disease? *JAMA Neurol*. 2013; 70 :1201. <https://doi.org/10.1001/jama-neurol.2013.3855>
- Taieb G, Dufflos C, Renard D, et al. Long-term outcomes of CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) in a consecutive series of 12 patients. *Arch Neurol* 2012; 69:847–855. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.122>
- Cipriani V, Arndt N, Pytel P, Reder A, Javed A. Effective treatment of CLIPPERS with long-term use of rituximab, *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 May; 5(3): <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000448>

**Agradecimiento:** Agradecemos al señor Humberto Peñarete Nader por su ayuda en el procesamiento y edición de las imágenes.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

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

# Trombectomía mecánica eficaz en paciente con ictus e infección por SARS-CoV-2 con desenlace fatal

## *Effective mechanical thrombectomy in a patient with stroke and SARS-CoV-2 infection with fatal outcome*

Francisco Javier Ros-Forteza

### Resumen

El ictus isquémico ha sido reportado en los pacientes con infección por SARS-CoV-2. No está claro si el COVID-19 es causal o simplemente coexiste o desencadena la aparición del ictus. El ictus es relativamente infrecuente en contexto de COVID-19 y en su mayor parte ocurre en ancianos con factores de riesgo vascular. El mecanismo subyacente del ictus es múltiple.

Presentamos un varón de 84 años con ictus por oclusión de grandes vasos coincidente con infección grave por COVID-19 que, a pesar de una trombectomía mecánica exitosa inicial, tuvo un desenlace fatal debido a complicaciones respiratorias y a un infarto cerebral masivo contralateral por recurrencia temprana. En consecuencia, la vigilancia en este tipo de pacientes debe ser extrema ya que el ictus isquémico con infección activa por SARS-CoV-2 puede ser de mal pronóstico.

**Palabras clave:** Infección por SARS-CoV-2, ictus isquémico, trombectomía mecánica

### Abstract

Ischemic stroke has been reported in patients with SARS-CoV-2 infection. It is not clear if COVID-19 is causal or simply coexists or triggers the onset of stroke. Stroke is relatively rare in the context of COVID-19 and mostly occurs in the elderly with vascular risk factors. The underlying mechanism of stroke is multiple. We present an 84-year-old male with a stroke due to large vessel occlusion coincident with severe COVID-19 infection, that despite an initial successful mechanical thrombectomy, had a fatal outcome due to respiratory complications and contralateral massive cerebral infarction due to early recurrence. Consequently, vigilance in this type of patients should be extreme since ischemic stroke with active SARS-CoV-2 infection may have a poor prognosis.

**Keywords:** SARS-CoV-2 infection, ischemic stroke, mechanical thrombectomy

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 2, 2022

### Introducción

La asociación entre SARS-CoV-2 e ictus isquémico está en aumento. El ictus es relativamente infrecuente en contexto de COVID-19;<sup>1</sup> este riesgo varía de acuerdo con la gravedad del COVID-19, pudiendo alcanzar hasta un 6 % en algunas series<sup>2</sup> y en su mayor parte ocurre en ancianos con factores de riesgo vascular (FRV).<sup>2,3</sup> Se presenta un caso de trombectomía mecánica en paciente COVID-19 sintomático con una forma de presentación poco común.

### Caso clínico

Se trata de un varón de 84 años, independiente, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión

arterial que acudió al servicio de urgencias por alteraciones del lenguaje y desvío de la comisura bucal a la izquierda. 48 horas antes fue medicado por su médico de familia con cefradina 500 mg dos veces por día. Estaba habitualmente medicado con pantoprazol 40 mg, perindopril 5 mg y gliclazida 30 mg.

A su llegada (90 minutos tras el inicio de los síntomas): tensión arterial 140/85 mmHg, frecuencia cardíaca 100 latidos por minuto (lpm). Auscultación cardíaca: arrítmica, sin soplos. Auscultación pulmonar: crepitaciones finas espiratorias en las bases. Abdomen inocente; sin edemas en las extremidades inferiores. La exploración neurológica reveló afasia global y paresia braquio-facial derecha con National Institutes of Health

<sup>1</sup>Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E., Guarda (Portugal)

<sup>2</sup>Departamento de Ciências Médicas, Faculdade de Ciências da Saúde (Universidade Beira interior), Covilhã (Portugal)

Correspondencia:

Francisco Javier Ros-Forteza

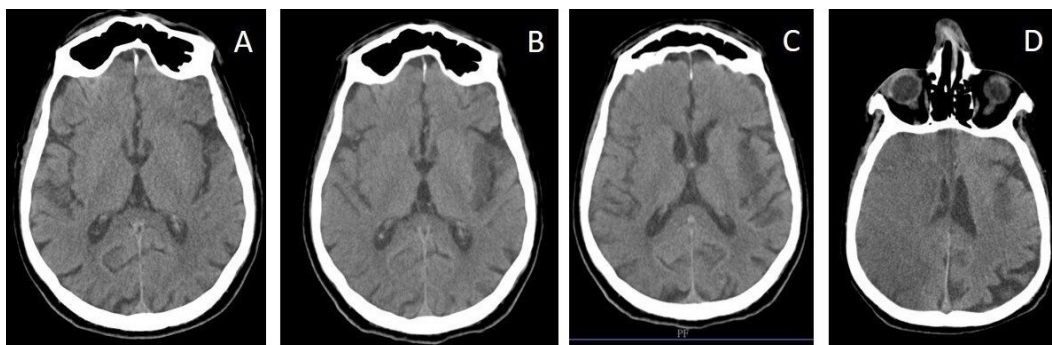
Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E. Avenida Rainha D. Amélia S/N, 6301-857 Guarda (Portugal)

Teléfono: 00351-271200200. Fax 00351-271200305

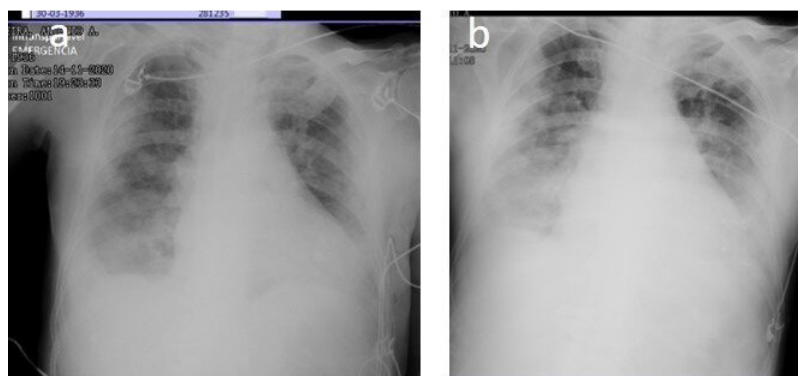
E-mail: javierros40@hotmail.com

Stroke Scale (NIHSS) de 10. El Electrocardiograma mostró fibrilación auricular (FA) 110 lpm. La tomografía computarizada (TC) craneal mostró una lesión hipodensa insular izquierda (isquemia reciente) con Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) de 8 (Figura 1A). La Angio-TC reveló oclusión distal del segmento M1 de la arteria cerebral media izquierda y estenosis en la bifurcación carotídea cervical (60 % derecha y 40 % izquierda) sin registro de placa en el arco aórtico. Se inició alteplasa intravenoso a las 2 horas del inicio de los síntomas, con discreta mejoría neurológica: afasia global y sin paresias (NIHSS 7) y el paciente fue derivado al hospital central de referencia para angiografía cerebral (Figura 3A) y trombectomía mecánica. Esta última obtuvo la recanalización total del eje vascular, con Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) 3 (figura 3B) a los 15 minutos de la punción femoral. El test de rastreo inicial al SARS-CoV-2 fue positivo, y nuestro paciente regresó el mismo día al área de residencia (ingreso en planta de COVID) con una afasia de expresión y sin otros déficits (NIHSS 5) post-trombectomía. (Figura 3B). La radiografía de tórax (Figura 2a) detectó cardiomegalia con derrame pleural

bilateral y focos algodonosos en ambas bases compatible con neumonía viral primaria por SARS-CoV-2, analíticamente con gasometría normal, leucocitos 11250 ml/ml, neutrofilia de 83.1%, proteína C reactiva (PCR) 21.69 mg/dL, D-dímero 704 ng/mL (< 500) y sodio 135 mg/dl. El resultado de otros análisis fue normal para glucosa, función renal y hepática, perfil lipídico y tiroideo, enzimas cardíacos, serología de sífilis, virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2, anticuerpos de autoinmunidad, plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina e índice internacional normalizado (INR). A las 24 h del inicio de los síntomas la tropoina aumentó dos veces el valor normal y la TC craneal reveló isquemia opérculo-insular a la izquierda reciente (Figura 1B). El paciente fue medicado con aspirina 100 mg y enoxaparina 40 mg en dosis profiláctica, con ponderación de anticoagulación en función de la evolución. El ecocardiograma transtorácico reveló hipertrofia ventricular izquierda y aurícula izquierda ligeramente dilatada. Ecocardiograma transesofágico: sin shunt, trombo, aneurisma o vegetación. (Figura 1)(Figura 2)(Figura 3)



**Figura 1.** Imágenes de TC craneal sin contraste: A) Lesión hipodensa insular izquierda (infarto reciente) y leucoaraiosis. B y C) Lesión vascular isquémica reciente operculo-insular izquierda, con extensión parietal ipsilateral. D) Infarto extenso hemisférico derecho hiperagudo con desvío de la línea media de 3 mm e infarto isquémico izquierdo subagudo.



**Figura 2.** Imágenes de Radiografía de Torax: a) Cardiomegalia con derrame pleural bilateral y focos algodonosos en ambas bases, compatible con neumonía bilateral de predominio derecho. b) Neumonía bilateral en evolución.



**Figura 3.** Angiografía cerebral: A) Proyección anteroposterior de la arteria carótida interna izquierda que muestra la oclusión del segmento M1 intracranial de la arteria cerebral me-dia izquierda, hallazgo angiográfico antes de la trombectomía (flecha). B) Proyección lateral de la arteria carótida interna izquierda post-trombectomía con recanalización total del segmento M1 intracranial de la arteria cerebral me-dia izquierda (flecha). TICI final 3

Al 2º día, el paciente estaba despierto con afasia de expresión, sin otros déficits (NIHSS 5). Se recolectaron cultivos y fue propuesta pauta de doble antibioticoterapia (ceftriaxona 2g y azitromicina 500 mg, ambos intravenosos) por sobreinfección bacteriana (PCR 30.55 mg/dL, leucocitos 13500 ml/ml y neutrofilia 92 %), con necesidad de 1litro/min de oxigenoterapia (O2). Al 3er día persistía la afasia de expresión (NIHSS 5) y fue monitorizado sin cambios. Al 4º día estaba neurológicamente superponible pero menos colaborador por estar subfebril con leve expectoración hemoptoica y, aunque hemodinámicamente estable, los marcadores inflamatorios estaban en progresión: procalcitonina 2.06 ng/ml, PCR 33.76 mg/dL, D-dímero 1403 ng/mL, LDH 1056 U/L, ferritina 5084.2 ng/mL y troponina 236.2 pg/ml. Al 5º día, el paciente se encontraba somnoliento con desvío conjugado de la mirada hacia la derecha, sin respuesta verbal ni motora, no reactivo (NIHSS 24), con fiebre de 38.4°C, secreciones abundantes, polipneico y signos de mala perfusión periférica. Se colocó máscara de alto débito a 15 l/min de O2. La radiografía de tórax (Figura 2b) mostró neumonía en evolución y la TC craneal una isquemia temporo-insular y parietal a la izquierda (Figura 1C). El paciente no fue candidato a terapias de reperfusión por tener isquemia clínica grave e infarto cerebral en progresión, así como infección grave (se contactó con el Stroke Center). Al 7º día, entró en parada cardíaca con infarto hemisférico derecho extenso hiperagudo e infarto izquierdo subagudo (figura 1D). Los resultados de los cultivos (bronquiales, de sangre y orina) fueron negativos.

### Discusión

Queremos resaltar en este caso clínico tres aspectos: la relación ictus y COVID-19, la evolución del ictus en pacientes COVID-19 y con factores de mal pronóstico y, por último, la discusión del caso.

Con referencia al primer aspecto, en la revisión sistemática de Bhatia R. y col. no está claro si el COVID-19 es causal o simplemente coexiste o desencadena la aparición del ictus. La asociación entre ictus y el COVID-19 es probablemente multifactorial e incluye la combinación de los FRV tradicionales, estado pro-inflamatorio y protrombótico. La mayoría de los pacientes (85,1%) contrajeron el COVID-19 una media de 10 días antes del ictus, y el 74,8 % de los pacientes fueron enfermos críticos en los que se atrasó el diagnóstico del ictus.<sup>4</sup>

Sabemos que en la infección COVID-19 se produce una tormenta de citocinas que puede tener las siguientes consecuencias: apoptosis epitelial y de células endoteliales con fuga vascular y edema alveolar que conduce a la hipoxia; respuesta subóptima de las células T; acumulación de macrófagos activados alternativamente y alteración de la homeostasis tisular; y síndrome de dificultad respiratoria aguda con fibrosis pulmonar y muerte.<sup>5</sup> Además, se ha demostrado que este virus reduce el heparán sulfato, la unión a la antitrombina III, la prostaciclina y trombomodulina; y favorece la formación de trombina, la unión plaquetaria y expresión del factor de tisular.<sup>6</sup> De esta manera, el estado proinflamatorio con la disfunción endotelial y aumento de la trombina contribuirá a un estado protrombótico promotor de ictus.

En relación con el comportamiento de estos pacientes COVID-19 con ictus, en la serie de 214 pacientes de Wuand,<sup>2</sup> los pacientes con infección grave tenían más de 65 años y más FRV, especialmente HTA; se detectó menos fiebre y tos; y tenían más manifestaciones neurológicas tipo ictus y una mayor alteración del estado de consciencia. Además, se observó una mayor edad y PCR alta en pacientes sintomáticos COVID-19 en el momento del diagnóstico del ictus.<sup>4</sup>

Respecto al pronóstico, la presencia de FRV condiciona un peor pronóstico para COVID-19 e ictus. Igualmente, la presencia de dos o más FRV, valores aumentados de dímero D, PCR y LDH incrementa la probabilidad de muerte de forma significativa, con un OR (odds ratio) de 8.9 (IC: 2.2-35.7). Así, en los pacientes COVID-19 con ictus se observó una mortalidad elevada en 35 de 73 casos (47,9%), y en su mayoría (33/35) fueron pacientes críticos.<sup>4</sup>

Asimismo, el ictus asociado con COVID-19 puede ser más grave que el ictus sin COVID-19 (NIHSS score 19 versus NIHSS 8,  $p=0.007$ ). Además, la mortalidad y discapacidad fueron más altas en los pacientes con ictus con COVID-19. Estos hallazgos podrían reflejar una mayor gravedad del ictus y/o una mayor comorbilidad por complicaciones respiratorias y otras complicaciones sistémicas del COVID-19.<sup>7</sup>

Analizando el caso, el mecanismo etiopatogénico más probable del ictus en nuestro paciente fue múltiple: 1. cardioembólico por la presencia de infarto bilateral, fibrilación auricular y valores aumentados de dímero D; 2. estado de hipercoagulabilidad por la presencia de infarto cerebral bilateral y dímero D con valor elevado, aunque el estudio de autoinmunidad fue negativo y su papel todavía es incierto;<sup>4</sup> y 3. aterosclerosis de grandes vasos, con la posibilidad de ruptura de una placa a nivel carotídeo. Además, la inflamación sistémica producida por el virus SARS-CoV-2 pudo desestabilizar una placa de ateroma, como ya se ha descrito en una revisión reciente.<sup>8</sup>

En nuestro caso es probable que la infección COVID-19 precipitase el ictus agudo debido al incremento de la inflamación y su consecuente trombosis;<sup>9,10</sup> así observamos que la infección siempre progresó: imagen de neumonía en evolución; fiebre e hipoxemia agravada; cultivos sin alteraciones, procalcitonina, PCR, D-dímero, ferritina y LDH en ascenso —esta última es marcador de infección grave de acuerdo con Mao L. y col.<sup>2</sup>—, así como el estado protrombótico (valores aumentados de dímero-D y troponina), con desenlace fatal.

En nuestro caso, se trataba de un varón por encima de los 80 años y el ictus fue diagnosticado el mismo día que la infección COVID-19, hecho poco común. Según Bhatia R. y col., el 62% de los casos fueron varones, de edad entre  $62.5 \pm 14.5$  años y la mitad de los ictus ocurrieron dentro de los primeros 10 días desde el diag-

nóstico del COVID-19.<sup>4</sup> Este paciente tuvo un alto riesgo embólico (CHA2DS2-VASc=6) y hemorrágico (HAS-BLED=5), y pudo considerarse la anticoagulación sistémica temprana a pesar de un riesgo alto de sangrado. Como es bien conocido, existe una falta de evidencia científica en cuanto a su beneficio en fase temprana del ictus. En la serie de Bhatia R. y col., el 56.3 % de los pacientes COVID-19 con ictus isquémico recibieron anticoagulación.<sup>4</sup>

En relación con la trombectomía, debe ser contemplada en este tipo de pacientes de acuerdo con las condiciones de cada centro, y existen recomendaciones publicadas basadas en la opinión de expertos.<sup>11</sup> En nuestro paciente se logró una recanalización eficaz.

En este caso, los factores que condicionaron un mal pronóstico en el paciente COVID-19 con ictus fueron los siguientes: edad mayor de 65 años, presencia de más de dos FRV, marcadores de laboratorio (valores aumentados de PCR, dímero D, LDH y troponina), neumonía grave y un ictus hemisférico bilateral.

### Conclusión

Presentamos un varón de 84 años con ictus por oclusión de grandes vasos coincidente con infección grave por COVID-19 que, a pesar de una trombectomía mecánica exitosa inicial, tuvo un desenlace fatal debido a complicaciones respiratorias y a un infarto cerebral masivo contralateral por recurrencia temprana. En consecuencia, la vigilancia en este tipo de pacientes debe ser extrema ya que el ictus isquémico con infección activa por SARS-CoV-2 puede ser de mal pronóstico.

### Referencias

1. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2020;91:889-891. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323586>
2. 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):683-690. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
3. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen A, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBA-COVID registry. *Neurology* 2020;95:e1060-e1070. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009937>
4. Bhatia R, Pedapati R, Komakula S, Padma Srivastava MV, Vishnubhatla S, Khurana D. Stroke in Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review. *Journal of Stroke* 2020;22(3):324-335. <https://doi.org/10.5853/jos.2020.02264>

5. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529–539. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
6. Umapathi T, Kor AC, Venketasubramanian N, Tchoyoson Lim CC, Pang BC, Yeo TT, et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Neurol* 2004;251:1227-1231. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0519-8>
7. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Grory BM, Raz E, Humbert K, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke* 2020;51:2002.-2011. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335>.
8. Trejo-Gabriel-Galán JM. Ictus como complicación y como factor pronóstico de COVID-19. *Neurología* 2020; 35(5):318-322. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.015>.
9. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol* 2020;16:636-644. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0398-3>
10. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, Yilmaz A, Lindh M, Nilsson S,, et al. Neurochemical evidence of astrocyte and neuronal injury commonly found in COVID-19: *Neurology* 2020; 95:e1754- e1759. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001011>.
11. Nguyen TN, Abdalkader M, Jovin TG, Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Mechanical Thrombectomy in the Era of the COVID-19 Pandemic: Emergency Preparedness for Neuroscience Teams: A Guidance Statement From The Society of Vascular and Interventional Neurology. *Stroke* 2020;51:1896-1901. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030100>

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

# Neuroimagen en síndrome de desmielinización osmótica

## *Neuroimaging in osmotic demyelination syndrome*

Byron Iván Toapanta-Guayta, Delia Stefania Fiallos-Vega, Alice Anunziata Negrete-Argenzio

### Resumen

El síndrome de desmielinización osmótica incluye a la mielínolisis pontina y extrapontina, siendo la primera su forma de presentación clásica. Usualmente relacionado a correcciones rápidas de hiponatremia (sodio sérico menor de 135mEq/L), ha sido descrito en múltiples condiciones que pueden alterar la osmolaridad plasmática. La sintomatología es muy variada e incluye tetraparesia espástica, parálisis pseudobulbar, coma, convulsiones o el característico síndrome “locked in”, además de trastornos del comportamiento como falta de control en los impulsos, agresividad, síndromes depresivos, catatonía, mutismo y labilidad emocional. Años atrás fue una entidad de muy difícil diagnóstico, pero con la introducción de la resonancia magnética muchos casos oligosintomáticos o asintomáticos se han podido detectar, aunque no existe tratamiento conocido, puede ocurrir la recuperación espontánea.

**Palabras clave:** Mielínolisis pontina central, hiponatremia, ganglios basales

### Abstract

The osmotic demyelination syndrome includes pontine and extrapontine myelinolysis, the first being its classic form of presentation. Usually related to rapid corrections of hyponatremia (serum sodium less than 135mEq/L), it has been described in multiple conditions that can alter plasma osmolality. The symptoms are varied and include spastic tetra paresis, pseudobulbar paralysis, coma, seizures or the characteristic “locked in” syndrome, as well as behavioral disorders such as lack of impulse control, aggressiveness, depressive syndromes, catatonia, mutism, and emotional lability. Years ago, it was a very difficult entity to diagnose, but with the introduction of magnetic resonance imaging, many oligosymptomatic or asymptomatic cases have been detected, although there is no known treatment, spontaneous recovery can occur.

**Keywords:** Central pontine myelinolysis, hyponatremia, basal ganglia

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 2, 2022

### Introducción

El síndrome de desmielinización osmótica abarca los términos correspondientes a mielínolisis pontina y extrapontina.<sup>1,2</sup> Se refiere al daño severo de la cubierta miélica neuronal con sintomatología neurológica variada, que refleja el daño de los tractos motores descendentes.<sup>1,3</sup> En esta patología los oligodendrocitos y la mielina se ven afectados.<sup>4</sup> Además, pueden verse afectados corteza, sustancia blanca, sustancia gris, puente, núcleos caudados y putamen.<sup>5</sup> La mielínolisis central pontina es la presentación clásica, que refleja una gran susceptibilidad de la sustancia blanca pontina a esta condición.<sup>6</sup> Años atrás se consideraba una entidad de descartar solo verificable en necropsia, sin embargo, con la aparición de nuevos estudios imagenológicos, específicamente nuevas opciones en resonancia magnética de cerebro, existe un incremento de

casos detectados. A propósito del diagnóstico mencionado presentamos neuroimágenes de esta patología y un breve comentario sobre el desequilibrio hidroelectrolítico causal.

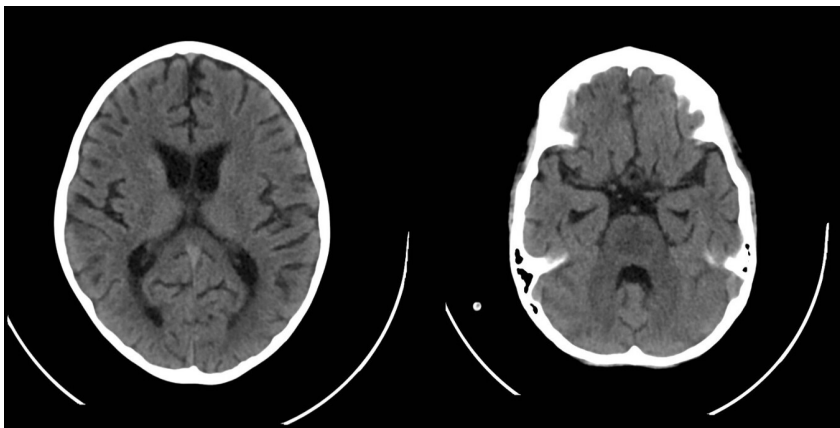
### Caso clínico

Se trata de un escolar de 10 años masculino que ingresa a nuestra unidad por complicaciones postquirúrgicas de peritonitis (bridas y adherencias). A su ingreso registra hiponatremia 113mEq/dL que fue manejada con reposiciones en 2 ocasiones hasta llevarlos a 130mEq/dL en un intervalo de 24 horas (17mEq). A la semana de hospitalización presenta hipoactividad, disminución de la fuerza muscular, arreflexia, afasia, disfagia, sialorrea, alteración del sensorio con periodos de irritabilidad y somnolencia, agresividad y hemiplejía izquierda. Se realiza tomografía computarizada (TC) de cráneo en la que se observan

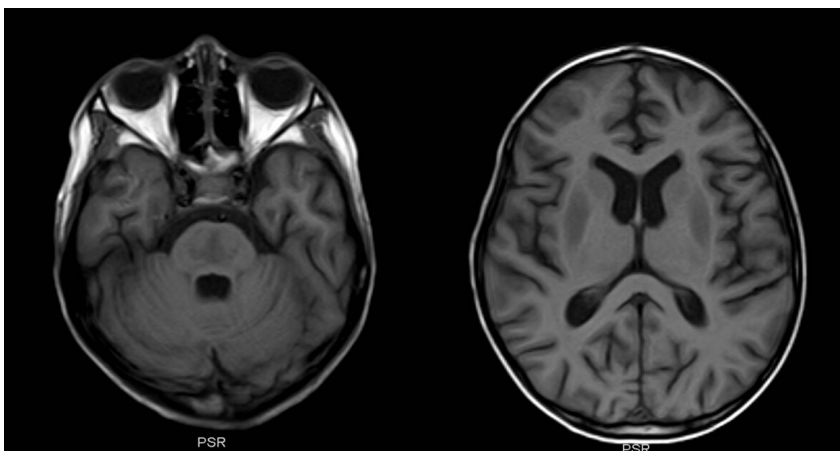


imágenes hipodensas pontinas (ver Figura 1), ante sospecha de síndrome de desmielinización osmótica se solicita resonancia magnética (RM) de cerebro que reporta imágenes hipointensas bilaterales a nivel de las cabezas de los núcleos caudados y putámen en T1 con zonas correspondientes hiperintensas en T2 y flair, a nivel de puente de Variolo hipointensidad en T1 con alta señal en T2 y

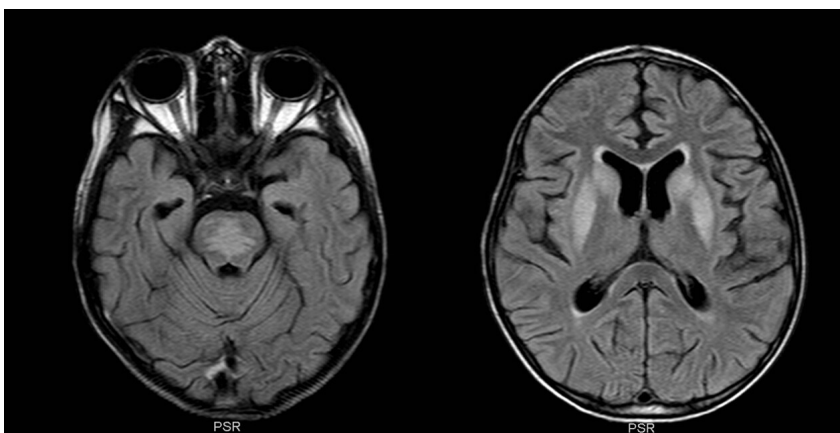
flair, ligera dilatación de ventrículos laterales (índice de Evans 0.32) compatibles con manifestaciones pontinas y extrapontinas del síndrome de desmielinización osmótica (SDO), con tratamiento de soporte el paciente evoluciona favorablemente, presentando una recuperación total del estado neurológico (ver Figuras 2 y 3).



**Figura 1.** Tomografía de cerebro: Se observan imágenes hipodensas a nivel de puente y ganglios de la base.



**Figura 2.** IRM de cerebro T1: Se observan imágenes hipointensas a nivel de cabeza de los núcleos caudados y putámen. Imágenes hipointensas en puente de Variolo.



**Figura 3.** IRM de cerebro T2: Se observan imágenes hiperintensas a nivel de cabeza de los núcleos caudado, putámen y puente.

## Discusión

Aunque la mayoría de casos de SDO se describen en pacientes con estados hiperosmolares y trasplantados hepáticos, se ha descrito también en casos de hipofosfatemia, hipokalemia, hepatitis, enfermedad renal crónica, hemodiálisis, hiperemesis gravídica, anorexia nerviosa, diabetes, enfermedad de Wilson, leucemia, linfomas, quemados severos, entre otros.<sup>1,3,5</sup> Kinoshita 2018 reporta el caso de un adolescente con cetoacidosis diabética que desarrolla SDO de causa multifactorial.<sup>7</sup> Vladimirov et al. reportan el caso de un adulto con bulimia con alteraciones electrolíticas por vómitos que desarrolla SDO a pesar de correcciones lentas.<sup>8</sup>

La sintomatología del SDO incluye tetraparesia espástica, parálisis pseudobulbar, coma y convulsiones.<sup>1</sup> La presentación clásica del SDO se denomina síndrome "locked in", cuadro caracterizado por cuadriplejía, anartria, capacidad para seguir estímulos con los ojos, pero no seguir órdenes y signo de Babinski positivo bilateral.<sup>3</sup> El coma puede ocurrir en el 15% de los casos de SDO.<sup>6</sup> Además se describen trastornos del comportamiento como falta de control en los impulsos, descontrol emocional, agresividad, falta de concentración, síndromes depresivos, catatonía, mutismo y labilidad emocional.<sup>2</sup>

La etiología es multifactorial, aunque usualmente se la relaciona con la corrección agresiva de hiponatremia, la cual se reporta hasta en el 67% de las ocasiones, también se han encontrado casos en pacientes con niveles normales o ligeramente disminuidos de sodio, o que han sido repuestos con rangos aceptables de sodio.<sup>9</sup> Se cree que se debe al estrés hiperosmótico que se da durante la rápida corrección de la hiponatremia, que causa una ruptura de la barrera hematoencefálica, posiblemente debido a la incapacidad del endotelio que expone a los oligodendrocitos a factores mielínicos que no suelen estar en contacto con el cerebro.<sup>3</sup>

A pesar de que la patogénesis exacta se desconoce, varios mecanismos han sido propuestos como causa única o procesos combinados entre los que destacan la deshidratación de los oligodendrocitos que da como resultado la separación de los axones de su capa mielínica con la subsecuente mielínolisis y necrosis, la apoptosis oligodendrocítica causada por el estrés metabólico durante los eventos de deshidratación osmótica y la acumulación de sustancias mielínótóxicas macrofágicas que potencian la desmielinización.<sup>9</sup>

Con relación a la hiponatremia, se denomina así a la concentración de sodio plasmático menor a 135 mEq/L, aunque se define de forma arbitraria como clínicamente significativa aquella por debajo de 130 mEq/L. Las manifestaciones clínicas que se relacionan a la disfunción del sistema nervioso central (SNC) se suelen relacionar a valores menores a 125 mEq/L.<sup>10</sup>

De forma general no se debe corregir más de 10-12 mEq/L/día de sodio excepto en hiponatremias de instalación rápida documentada. La corrección brusca de la hiponatremia, puede desarrollar desmielinización osmótica uno a varios días después.<sup>10</sup>

Previamente esta patología se identificaba solo en necropsias, pero con la introducción de la RM muchos casos de SDO oligosintomáticos o asintomáticos se han podido detectar.<sup>2,3,9</sup> Los cambios en la TC o RM se evidencian entre 2 y 7 días posteriores a la aparición de los signos clínicos.<sup>10</sup> La RM es el test confirmatorio de SDO.<sup>2,3,6</sup> La RM muestra imágenes hiperintensas pontinas en T2 con restricción a la difusión manifestada como incremento de la señal en DWI y disminución de la señal en ADC.<sup>3</sup> Las localizaciones extrapontinas pueden ubicarse en cerebelo, unión cortical de la sustancia gris con la sustancia blanca, tálamo, subtálamo, amígdala, globo pálido, putamen, núcleo caudado y cuerpos geniculados laterales, esta variedad de localizaciones es la que explica la variedad de síntomas.<sup>3,6,9</sup> El diagnóstico de SDO no se puede excluir con neuroimágenes normales y la severidad de las lesiones no se relacionan con la severidad clínica, curso o pronóstico del paciente.<sup>9</sup>

En la TC las áreas lesionadas suelen presentar hipodensidad con ocasional realce al contraste durante fases tardías, sin embargo, debido a los artefactos (Hounsfield's lines) su sensibilidad es baja.<sup>2,6</sup> Los hallazgos en RM usualmente son claros entre 1 a 6 meses, sin embargo, algunos pueden ser tan temprano como 3 semanas.<sup>9</sup> Diffusion weighted imaging (DWI) es el mejor método para identificar de forma temprana cambios asociados a SDO, reportando estudios anormales hasta 24 horas después del inicio de los síntomas comparado con RM clásica que lo suele mostrar a las 2 semanas.<sup>9</sup> Las imágenes halladas son el reflejo de los cambios de líquido intra y extra celulares, así DWI es una técnica relativamente nueva y muy sensible al movimiento de moléculas de agua, ha sido muy útil en el diagnóstico precoz de SDO. La clínica suele preceder a los cambios en IRM.<sup>4</sup>

La anatomía patológica del SDO se describe clásicamente como áreas simétricas de desmielinización a nivel pontino y extrapontino que incluyen sustancia gris y blanca del puente, cerebelo, amígdala, tálamo, globo pálido, putamen, núcleo caudado y cuerpos geniculados laterales. Estas lesiones inician en el centro del puente y se distribuyen de forma triangular a manera de alas de una mariposa. Se ven con mayor frecuencia en esta localización debido a que hay un mayor entrecruzamiento de sustancia gris y blanca, frecuentemente un anillo de tejido normal envuelve las lesiones.<sup>9</sup>

## Conclusiones

El síndrome de desmielinización osmótica es un diagnóstico que debe ser considerado en pacientes con

sintomatología neurológica de aparición subaguda y antecedentes de trastornos de la osmolaridad plasmática, sobre todo aquellos que incluyen el sodio sérico. En el tratamiento de la hiponatremia, no exceder la velocidad de reposición recomendada de más de 10 a 12 mEq de sodio en 24 horas. Ante esta posibilidad y considerando las condiciones clínicas, el estudio de neuroimagen es necesario. Una vez establecido el diagnóstico se debe proporcionar el tratamiento adecuado de la patología de base, vigilar la evolución e incluir manejo multidisciplinario que incluya terapia física y rehabilitación.

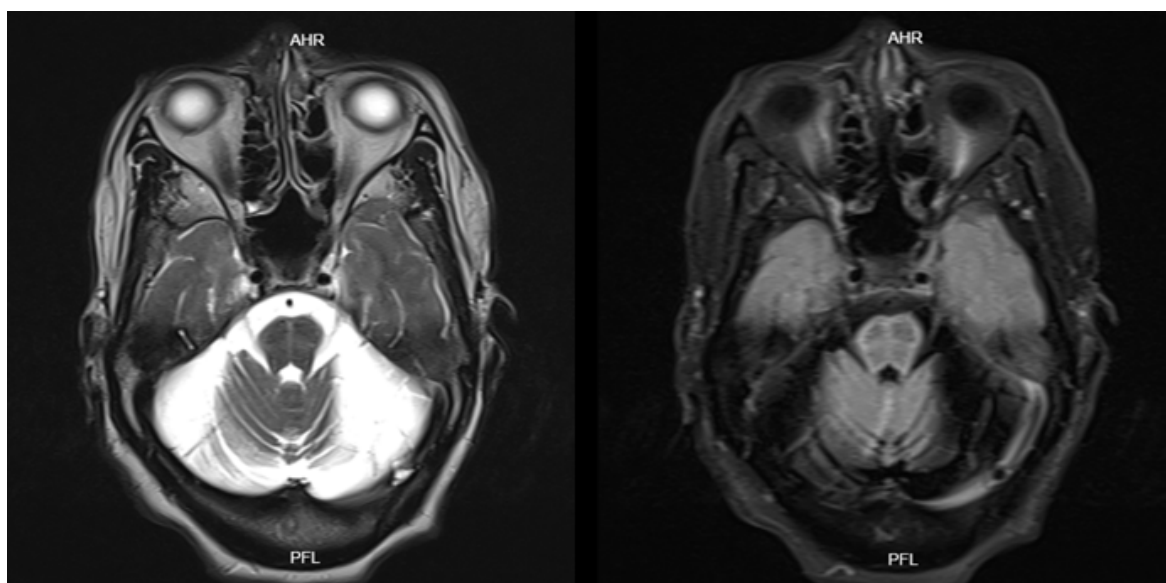
### Referencias

1. Ranger AM, Chaudhary N, Avery M, Fraser D. Central pontine and extrapontine myelinolysis in children: A review of 76 patients. *J Child Neurol.* 2012;27(8):1027 <https://doi.org/10.1177/0883073812445908>
2. Lambeck J, Hieber M, Drebing A, Niesen W. Central pontine myelinolysis and osmotic demyelination syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 600-6. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0600>
3. Cui R, Fayek S, Rand EB, Feygin T, Khrichenko D, Shaked A. Central pontine myelinolysis: A case report and clinical-pathological review. *Pediatr Transplant.* 2012;16(6):1-6. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2011.01591.x>
4. Lauren R, Lamotte G, S. Mark A. Sequential MRI in pontine and extrapontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. *BMC Res Notes.* 2018;11(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3816-5>
5. Sarigecili E, Taner S, Ucar HK, Pekoz BC. A rare case of pontine and extrapontine myelinolysis in a pediatric patient with chronic renal failure. *Child's Nerv Syst.* 2021;37(3):1025-7. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04720-5>
6. Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis: A systematic review. *Eur J Neurol.* 2014;21(12):1443-50. <https://doi.org/10.1111/ene.12571>
7. Kinoshita H, Grant L, Xoinis K, J. Purohit P. Central pontine myelinolysis in pediatric diabetic ketoacidosis. *Case Rep Crit Care.* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/4273971>
8. Vladimirov T, Dreikorn M, Stahl K, Müller A, Hupe J, Kraft P. Central pontine myelinolysis in a patient with bulimia: Case report and literature review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;192:105722. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105722>
9. Kumar S, Fowler M, Gonzalez-Toledo E, Jaffe SL. Central pontine myelinolysis, an update. *Neurol Res.* 2006;28(3):360-6. <https://doi.org/10.1179/016164106X110346>
10. Rowensztein H. Manejo de las alteraciones de la homeostasis del sodio. Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan", Argentina, 2014 <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.2628.1440>

## Atrofia multisistémica, estudio por imagen de un caso

### *Multisystem atrophy, imaging study of a case*

Sebastián Yara-Muñoz, Johan Fernando Cantor-González, Leonado Arce-Gálvez



**Figura 1.** Resonancia magnética de cerebro, secuencias en T2 TSE a la izquierda y T2 TSE dark fluid a la derecha donde se observa a nivel de la protuberancia el signo de “pan de cuaremas”, asociado a una atrofia del vermis con el signo de “Santiaguillo”.

Mujer de 73 años con cuadro clínico de un año de evolución consistente en bradiquinesia, temblor distal y episodios de relajación de esfínteres. Consulta por dolor precordial, palpitaciones, diaforesis y pérdida de la conciencia de aparición súbita. Al examen físico está alerta, con hipomimia facial, bradiquinesia, disartria hipo fonética, signo de rueda dentada positivo y rigidez, fuerza, sensibilidad superficial y profunda conservadas, reflejos osteotendinosos con respuesta normal, sin alteración de pares craneales. El electrocardiograma sin signos de isquemia miocárdica, troponinas y ecocardiograma normales, la tomografía cerebral simple sin evidencia de

lesiones isquémicas o hemorrágicas, doppler de carótidas con estenosis sin repercusión hemodinámica. Se realizaron estudios de laboratorio como HbA1c, Vitamina B12, perfil tiroideo reportados como normales; ANAS, complemento, serología para SAF, marcadores para VIH, sífilis, HTLV1, hepatitis B negativos. La tomografía de tórax, abdomen y pelvis sin evidencia de lesión oncológica. Se realizaron estudios electrofisiológicos con velocidades de neuroconducción sin alteraciones, video-telemetría sin actividad epileptogénica. Una prueba de mesa basculante positiva para ortostatismo. La resonancia cerebral (Figura 1) reportó una imagen en la protuberancia

que sugiere la presencia de signo de “pan de cuaresma” y signos de atrofia a nivel del vermis o signo de “Santiaguillo”.<sup>1,2</sup> Asociado a la presentación clínica de parkinsonismo, disfunción urinaria, disautonomía y los hallazgos imagenológicos se considera cuadro compatible con atrofia multisistémica.<sup>3</sup>

#### Referencias

1. Pereiro I, Arias M, Requena I. Signo de santiaguillo en la atrofia multisistémica. Neurología n.d. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.04.005>.
2. Abe K, Hikita T, Yokoe M, Mihara M, Sakoda S. The “cross” signs in patients with multiple system atrophy: a quantitative study. J Neuroimaging 2006;16:73–7. <https://doi.org/10.1177/1051228405279988>.
3. Fanciulli A, Stankovic I, Krismer F, Seppi K, Levin J, Wenning GK. Multiple system atrophy. Int Rev Neurobiol 2019;149:137–92. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.10.004>.

**Palabras clave:** Atrofia multisistémica, parkinsonismo, cruz  
**Keywords:** Multisystem atrophy, parkinsonism, cross

## El chico con medio cerebro

### *Boy with nearly half-of-brain*

André Costa-Silva,<sup>1</sup> André Costa-Azevedo,<sup>1</sup> Sofia Poço-Miranda,<sup>1</sup> Cátia Silva,<sup>1</sup>  
Sandrina Martins,<sup>1</sup> Sofia Costa e Silva<sup>2</sup>

#### Introducción

Un quiste aracnoideo se refiere a una acumulación anormal de líquido contenido entre dos capas de la membrana aracnoidea. Es un trastorno del neurodesarrollo bastante común con una prevalencia estimada del 0,2% al 1,7%.<sup>1</sup> Teniendo en cuenta su ubicación, se pueden dividir en quistes aracnoideos intracraneales (IAC) y quistes aracnoideos espinales (SAC). Los IAC ocurren con más frecuencia en la fosa temporal, ahí pueden ocurrir alrededor de dos tercios del ellos.<sup>2</sup> Aquí se observa un quiste intraaracnoideo de grandes dimensiones con impacto en el desarrollo cognitivo del niño.

#### Caso clínico

El paciente es un niño de 10 años, hijo de padres sanos, nacido de un primer embarazo por parto eutócico sin complicaciones en el postnatal. El niño, sano hasta la fecha, fue enviado a la consulta de pediatría por un deficitario desarrollo cognitivo. En la observación no fueron visibles ni fueron informados síntomas y el examen neurológico fue normal. Porque presentaba perfil posiblemente sindrómico, fue sometido a una resonancia magnética de cabeza que mostró una lesión masiva con densidad similar al líquido cefalorraquídeo que ocupaba casi todo el hemisferio izquierdo del cerebro, lo que provocaba una desviación de 7 mm de la línea mediana. (Figura 1) (Figura 2) (Figura 3)

Los enfermos con quistes aracnoideos intracraneales pueden vivir toda su vida de forma asintomática o sufrir mareos, discinesia, trastornos visuales, vómitos, parálisis/paresia y, más tarde, deterioro cognitivo.<sup>2,3</sup> Los últimos estudios demuestran que hay recuperación de las funciones cognitivas después de la descompresión quirúrgica del quiste, por lo que debe considerarse el enfoque quirúrgico para enfermos con quistes aracnoideos intracraneales.<sup>2,3</sup>

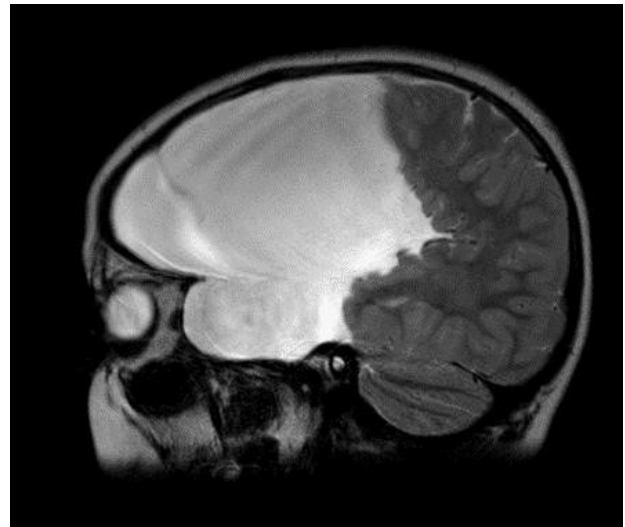


Figura 1. Secuencia T2 sagital.

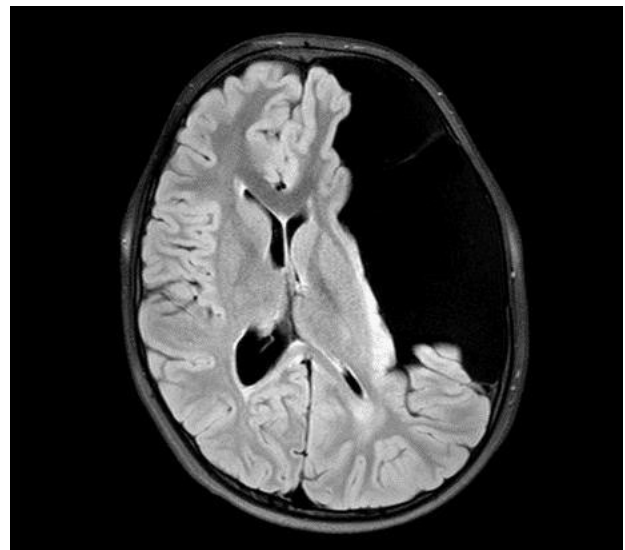
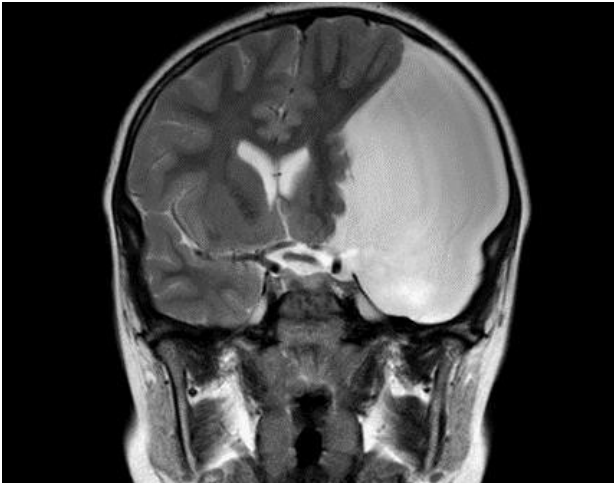


Figura 2. Secuencia Flair transversal.

<sup>1</sup>Unidade Local de Saúde do Alto Minho EPE  
Estrada de Santa Luzia 4904-858 VIANA DO CASTELO  
Viana do Castelo, Viana do Castelo, PT 4904-858

<sup>2</sup>Unidade Saúde Familiar Vasco da Gama, Lisboa

Correspondencia:  
André Costa Silva  
Unidade Local de Saúde do Alto Minho EPE  
Estrada de Santa Luzia 4904-858 VIANA DO CASTELO  
Viana do Castelo, Viana do Castelo, PT 4904-858  
E-mail: andrecoستاesilva1@gmail.com



**Figura 3.** Secuencia T2 coronal.

### **Discusión**

Los quistes aracnoideos pueden ser asintomáticos a pesar de sus dimensiones. Es difícil establecer la asociación entre el quiste aracnoideo y los síntomas, pero debe considerarse la descompresión quirúrgica del quiste para efectos de mejorar el deterioro cognitivo.

### **Referencias**

1. B Gjerde P, Schmid M, Hammar A, Wester K. Intracranial arachnoid cysts: impairment of higher cognitive functions and postoperative improvement. *J Neurodev Disord.* 2013 Aug 28;5(1):21. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-5-21>.
2. Wester K. Intracranial arachnoid cysts--do they impair mental functions? *J Neurol.* 2008 Aug;255(8):1113-20. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0011-y>
3. Kwiatkowska K, Hałabuda A, Rybus J, Kwiatkowski S. Cognitive disorders in a patient with an arachnoid cyst of the sylvian fissure and improvement after surgical treatment: Case description. *Appl Neuropsychol Child.* 2019 Apr-Jun;8(2):182-186. <https://doi.org/10.1080/21622965.2017.1385460>.

**Palabras clave:** *Quistes aracnoideos intracraneales, deterioro cognitivo*

**Keywords:** *Intracranial intra-arachnoid cyst, cognitive impairment*

## A watery eye and an enlarged trigeminal nerve

### *Ojo acuoso y ensanchamiento del nervio trigémino*

Oscar H. Del Brutto

A 45-year-old man was evaluated one week after the acute onset of pain and numbness in the right side of the face. On examination, he had a right watery eye, which has been present for several weeks (Figure 1). The patient denied history of eye trauma or previous episodes of inflammatory or infected conditions affecting the lacrimal drainage complex. Neurological examination showed decrease of all sensations in the distribution of the three branches of the right trigeminal nerve. Function of the other cranial nerves was intact and there were no motor or sensory deficits in the limbs. Routine metabolic workup as well as CSF examination were within normal limits.

Watery eyes are the result of an imbalance between tear out-flow and production. This condition most commonly affects both eyes, being the dry eye syndrome its most frequent cause since dry eyes may enhance the production of tears. Sjögren's syndrome is an autoimmune disorder often associated with dryness of the eyes and mouth (keratocon-

junctivitis sicca and xerostomia) as well as with trigeminal or other cranial neuropathies, peripheral neuropathy and other mixed neurological deficits.<sup>1</sup>

In our patient, unilaterality of watery eye and sensorial deficits confined to the ipsilateral side of the face, pointed the trigeminal nerve as the origin of the problem. While the facial nerve innervates the lacrimal glands, the sensory input of these glands is conducted through the trigeminal nerve, triggering the production of natural tears.

Findings of the neurological examination prompted the practice of a brain MRI, which showed marked enlargement and abnormal enhancement of the right trigeminal nerve including the Gasserian ganglion (Figure 2). While Sjögren's syndrome-related trigeminal neuropathy may be unilateral in about 60% of cases,<sup>2</sup> damage of the trigeminal nerve is often expressed on MRI as atrophy of the nerve and not as enlargement.<sup>3</sup> Likewise, the patient did not meet internationally accepted criteria for Sjögren's syndrome diagnosis.<sup>4</sup>



**Figure 1.** Right eye of the patient showing excessive tears production in the right eye.





**Figure 2.** Contrast enhanced T1-weighted MRI showing diffuse enlargement of the right trigeminal nerve that included the Gasserian ganglion.

In this particular case, MRI findings were against the diagnosis of tumors of the trigeminal nerve that can cause abnormal and focal enlargement of the nerve,<sup>5</sup> and favor the occurrence of idiopathic trigeminal neuropathy as the most likely cause of this syndrome.

#### References

1. Mellgren SI, Göransson LG, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome associated neuropathy. *Can J Neurol Sci* 2007; 34: 280-287. <https://doi.org/10.1017/s0317167100006697>.
2. Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, et al. The wide spectrum in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005; 128: 2518-2534. <https://doi.org/10.1093/brain/awh605>.
3. Domínguez J, Lobato RD, Madero S, Benito-León J, Rivas JJ, Gómez PA. Surgical findings in idiopathic trigeminal neuropathy mimicking a trigeminal neurinoma. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141: 269-272. <https://doi.org/10.1007/s007010050297>.
4. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 554-558. <https://doi.org/10.1136/ard.61.6.554>.
5. Sevick RJ, Dillon WP, Engstrom J, Bergman WG, Harnsberger HR. Trigeminal neuropathy: Gd-DTPA enhanced MR imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 1991; 15: 605-611.

**Keywords:** Watery eye, trigeminal neuropathy, trigeminal enlargement

**Palabras clave:** Ojo acuoso, neuropatía trigeminal, ensanchamiento del trigémino

**Source of funding:** Universidad Espíritu Santo – Ecuador

**Conflicts of interest:** No conflicts of interest to disclose.



Revista  
de Ecuatoriana  
de Neurología