

Revista de Ecuatoriana de Neurología

FEDERACIÓN DE REVISTAS NEUROLÓGICAS EN ESPAÑOL

- Editorial
- 10 El valle del rift y los australopitecos
Eduardo Arízaga
- Cartas a la Editora
- 12 Neurociencias y quinta revolución industrial: El futuro ha llegado
Manuel E. Cortés
- 14 Programas de control de cisticercosis y erradicación de epilepsia relacionada a neurocisticercosis
Oscar H. Del Brutto
- Artículos Originales
- 16 Testing the reliability of the Downton Fall Risk Index for predicting incident falls in community-dwelling older adults. A prospective population-based study.
Oscar H. Del Brutto, Robertino M. Mera, Denisse A. Rumbea, Betsy Y. Recalde, Mark J. Sedler
- 22 Memoria episódica evaluada a partir de estímulos neutros y emocionales en pacientes con antecedentes de trauma craneoencefálico y grupo control
Edison Alexander Escorsa-Realpe, Alida Vanessa Maquilón-Moreno
- 33 Ejecución en el Test de Fluidez Verbal en pacientes con Trastorno Neurocognitivo Leve
Andrea Uribe-Pérez, Juan Francisco Flores-Vázquez, Alejandra Mondragón-Maya, Guillermina Yañez-Tellez, Yaneth Rodríguez-Agudelo
- Artículo de Revisión
- 41 Rol de los canales de sodio voltaje dependientes en la fisiopatología de la neuralgia del trigémino
Ronald de la Cruz-Rodríguez, Katharine Sernaque-Roca, Elías Aguirre-Siancas
- 47 Genotipo polimórfico del gen MAOA y comportamiento antisocial en adolescentes y adultos varones
Paul Jara-Ortega, Fabian Jara-Crespo, Nicolas Jara-Ortega
- 55 Relación entre el desarrollo psicomotor y funciones ejecutivas en la primera infancia de niños/as de 3 a 5 años
Neivith Jara-Fuentes, Nancy Lepe-Martínez
- 62 Perspectiva histórica y actualidad de los síndromes antigangliósidos
Lara Mauri-Fábrega
- 69 Perfiles cognitivos-lingüísticos en personas mayores con Deterioro Cognitivo Leve, Demencia Vasculare, Demencia con Cuerpos de Lewy y Enfermedad de Parkinson
Caterine Malpu-Wiederhold, Camila Fariás-Ulloa, Igor Cigarroa, Diana Martella, Camila Foncea-González, Teresa Julio-Ramos, Carolina Méndez-Orellana, David Tolosa-Ramírez
- Artículo de Revisión Invitado
- 86 Paraproteinemic Neuropathies: A Review for Neurologists
Andrés M. De León, Valerie Jeanneret
- Caso Clínico
- 94 Embolismo gaseoso cerebral: a propósito de un caso de ictus masivo
Diego Canales-Pichén, Miguel A. Vences
- 98 Psicosis orgánica, tipo trastorno esquizofreniforme, posterior a hemorragia subaracnoidea
Alex González-Arteaga, Jennifer Pérez-Ortiz, Gustavo Garrido-Sornoza
- 103 Infarto cerebeloso bilateral simultáneo en un paciente con fibrilación auricular paroxística no valvular: una presentación atípica
Rafael Peñarete-Nader, Jennifer Barrios-Herrera, Cinthia Terroba-Chambi, Luis Salcedo-Pérez, Laura Duque-Guidales



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



S.E.N.
Sociedad Médica Ecuatoriana de Neurología

Revista de Ecuatoriana de Neurología

Vol. 31, Nº 3, 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

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

Luis Idrovo Freire, MD
Consultant Neurologist
Leeds Teaching Hospital and
King's College Hospital
England

Editorial

10 El valle del rift y los australopitecos

Eduardo Arizaga

Cartas a la Editora

12 Neurociencias y quinta revolución industrial: El futuro ha llegado

Manuel E. Cortés

14 Programas de control de cisticercosis y erradicación de epilepsia relacionada a neurocisticercosis

Oscar H. Del Brutto

Artículos Originales

16 Evaluación de la confiabilidad del “Índice Downton de riesgo de caídas” como predictor de caídas incidentes en adultos mayores que viven en la comunidad. Estudio poblacional prospectivo.

Oscar H. Del Brutto, Robertino M. Mera, Denisse A. Rumbea, Betsy Y. Recalde, Mark J. Sedler

22 Memoria episódica evaluada a partir de estímulos neutros y emocionales en pacientes con antecedentes de trauma craneoencefálico y grupo control

Edison Alexander Escorsa-Realpe, Alida Vanessa Maquilón-Moreno

33 Ejecución en el Test de Fluidez Verbal en pacientes con Trastorno Neurocognitivo Leve

Andrea Uribe-Pérez, Juan Flores-Vázquez, Alejandra Mondragón-Maya, Guillermina Yañez-Tellez, Yaneth Rodríguez-Agudelo

Artículos de Revisión

41 Rol de los canales de sodio voltaje dependientes en la fisiopatología de la neuralgia del trigémino

Ronald de la Cruz-Rodríguez, Katharine Sernaque-Roca, Elías Aguirre-Siancas

47 Genotipo polimórfico del gen MAOA y comportamiento antisocial en adolescentes y adultos varones

Paul Jara-Ortega, Fabian Jara-Crespo, Nicolas Jara-Ortega

55 Relación entre el desarrollo psicomotor y funciones ejecutivas en la primera infancia de niños/as de 3 a 5 años

Neivith Jara-Fuentes, Nancy Lepe-Martínez

Editorial

10 Rift valley and australopithecines

Eduardo Arizaga

Letters to the Editor

12 Neurosciences and fifth industrial revolution: The future has arrived

Manuel E. Cortés

14 Cysticercosis control programs and neurocysticercosis-related epilepsy eradication

Oscar H. Del Brutto

Original Articles

16 Testing the reliability of the Downton Fall Risk Index for predicting incident falls in community-dwelling older adults. A prospective population-based study.

Oscar H. Del Brutto, Robertino M. Mera, Denisse A. Rumbea, Betsy Y. Recalde, Mark J. Sedler

27 Episodic memory evaluated from neutral and emotional stimuli in patients with a history of traumatic brain injury and a control group

Edison Alexander Escorsa-Realpe, Alida Vanessa Maquilón-Moreno

33 Verbal fluency performance in patients with Mild Neurocognitive Disorder

Andrea Uribe-Pérez, Juan Flores-Vázquez, Alejandra Mondragón-Maya, Guillermina Yañez-Tellez, Yaneth Rodríguez-Agudelo

Review Articles

41 Role of voltage-dependent sodium channels in the pathophysiology of trigeminal neuralgia

Ronald de la Cruz-Rodríguez, Katharine Sernaque-Roca, Elías Aguirre-Siancas

47 Polymorphic genotype of the MAOA gene and antisocial behavior in adolescent and adult males

Paul Jara-Ortega, Fabian Jara-Crespo, Nicolas Jara-Ortega

55 Relationship between psychomotor development and executive functions in early childhood of children from 3 to 5 years old

Neivith Jara-Fuentes, Nancy Lepe-Martínez

La Revista Ecuatoriana de Neurología (REN) (ISSN 1019-8113) es el órgano de difusión científica oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología, de la Liga Ecuatoriana Contra la Epilepsia y de la Sociedad Iberoamericana de Enfermedad Cerebrovascular. Además, REN forma parte de la Federación de Revistas Neurológicas en Español, existiendo un acuerdo mutuo de cooperación entre todas las publicaciones que forman dicha Federación. La REN se publica tres veces al año y se encuentra incluida en la base de datos SCOPUS, el Citation Index Expanded, en el Neuroscience Citation Index (ISI), en Excerpta Médica Database EMBASE (Elsevier Science B.V.), Scielo y en el Índice Bibliográfico PERIÓDICA del Centro de Información Científica y Humanística de la Universidad Nacional Autónoma de México. Para cualquier correspondencia relacionada con la revista, favor dirigirse a: Revista Ecuatoriana de Neurología, Hospital Clínica Kennedy Policentro. Sección Gamma. Oficina 102. Código postal 090510. Guayaquil, Ecuador. E-mail: revecutatneurol@gmail.com.

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

62 Perspectiva histórica y actualidad de los síndromes antigangliósidos

Lara Mauri-Fábrega

69 Perfiles cognitivos-lingüísticos en personas mayores con Deterioro Cognitivo Leve, Demencia Vasculare, Demencia con Cuerpos de Lewy y Enfermedad de Parkinson

Caterine Malpu-Wiederhold, Camila Fariás-Ulloa, Igor Cigarroa, Diana Martella, Camila Foncea-González, Teresa Julio-Ramos, Carolina Méndez-Orellana, David Toloza-Ramírez

Artículo de Revisión Invitado

**86 Neuropatías Paraproteínicas:
Revisión de tema para Neurólogos**

Andrés M. De León, Valerie Jeanneret

Reportes de Casos Clínicos

**94 Embolismo gaseoso cerebral:
A propósito de un caso de ictus masivo**

Diego Canales-Pichén, Miguel A. Vences

98 Psicosis orgánica, tipo trastorno esquizofreniforme, posterior a hemorragia subaracnoidea

Alex González-Arteaga, Jennifer Pérez-Ortiz, Gustavo Garrido-Sornoza

**103 Infarto cerebeloso bilateral simultáneo en un paciente con fibrilación auricular paroxística no valvular:
Una presentación atípica**

Rafael Peñarete-Nader, Jennifer Barrios-Herrera, Cinthia Terroba-Chambi, Luis Salcedo-Pérez, Laura Duque-Guidales

62 Historical perspective and current scenarios of the antigangli-side syndrome

Lara Mauri-Fábrega

69 Cognitive-linguistic profiles in older people with Mild Cognitive Impairment, Vascular Dementia, Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease

Caterine Malpu-Wiederhold, Camila Fariás-Ulloa, Igor Cigarroa, Diana Martella, Camila Foncea-González, Teresa Julio-Ramos, Carolina Méndez-Orellana, David Toloza-Ramírez

Invited Review Article

**86 Paraproteinemic Neuropathies:
A Review for Neurologists**

Andrés M. De León, Valerie Jeanneret

Case Reports

**94 Cerebral air embolism:
About a case of massive stroke**

Diego Canales-Pichén, Miguel A. Vences

98 Organic psychosis, schizophreniform disorder type, after subarachnoid hemorrhage

Alex González-Arteaga, Jennifer Pérez-Ortiz, Gustavo Garrido-Sornoza

103 Simultaneous bilateral cerebellar infarction in a patient with paroxysmal atrial fibrillation: An atypical presentation

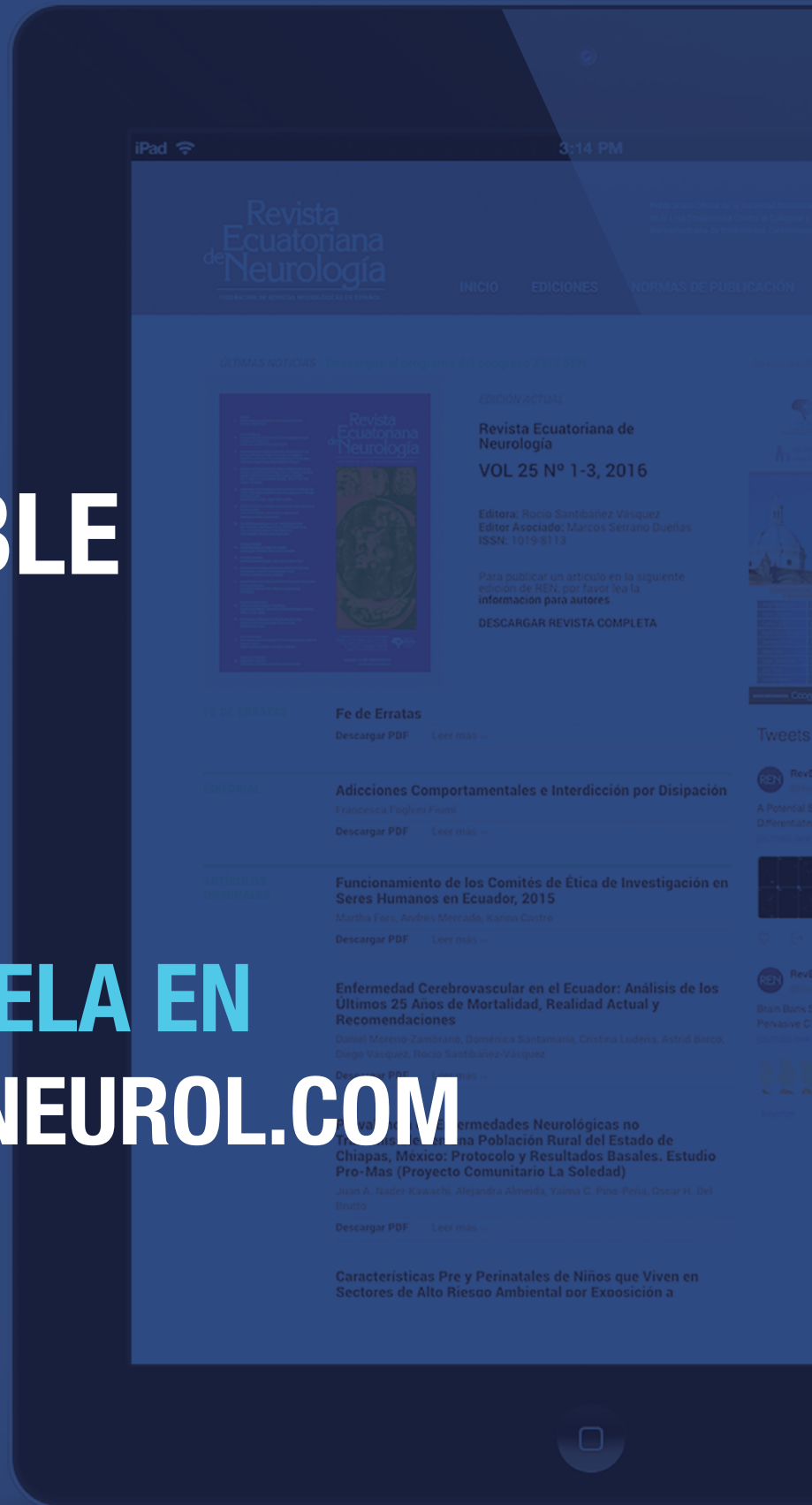
Rafael Peñarete-Nader, Jennifer Barrios-Herrera, Cinthia Terroba-Chambi, Luis Salcedo-Pérez, Laura Duque-Guidales

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.

**REN
DISPONIBLE
24/7**

**DESCÁRGUELA EN
REVECUATNEUROL.COM**



NORMAS PARA PUBLICACIÓN

La Revista Ecuatoriana de Neurología invita a todos los profesionales a enviar trabajos científicos para que sean considerados para publicación, previa clasificación del Comité Revisor. Los manuscritos deben ser enviados al correo electrónico de la Revista Ecuatoriana de Neurología: **revematneurol@gmail.com**

Los trabajos aceptados lo serán bajo el entendimiento de que no han sido publicados previamente, ni lo serán, en otra revista sin el consentimiento escrito del Editor, y pasan a ser propiedad de la Revista Ecuatoriana de Neurología.

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

Normas generales

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

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

- C. Todos los artículos, incluidas las cartas al editor, deben contener palabras clave en español e inglés.
- D. Las tablas deben ser incluidas en una página aparte, numeradas consecutivamente de acuerdo con su ubicación en el texto. Deben llevar a un pie explicativo conciso. Se evitará el exceso de tablas, sin repetir en el texto lo que se exprese en ellas. Las tablas deberán ser enviadas en formato editable sea en un documento de Excel o Word; sin celdas fusionadas ni imágenes dentro de las celdas.
- E. Los gráficos y fotografías deben ser enviados por separado, en formato JPEG y en alta resolución (300 dpi) —NUNCA deben estar incluidos en el documento de Microsoft Word— en un tamaño no menor a 10 cm de ancho, y deben estar claramente identificadas con el número de la figura y la leyenda correspondiente. Si los gráficos han sido realizados en Excel, deben adjuntarse, también, los documentos originales.
- F. Las fotografías en las que aparezcan datos que permitan la identificación personal de determinados pacientes deberán acompañarse de un consentimiento escrito por parte de dichos pacientes. No es suficiente cubrir los ojos para ocultar una identidad.
- G. Los pies de foto deben estar en un documento separado de Microsoft Word. Se recomienda utilizar únicamente aquellas fotografías que contribuyan significativamente al texto. Se pueden incluir fotografías a color o en blanco y negro.
- H. Las referencias bibliográficas deben ser escritas en una página aparte y estar ordenadas de acuerdo a su aparición en el texto (no por orden alfabético de los autores), según las normas Vancouver. Todas las referencias deberán estar citadas en el texto o en las tablas, con un número entre paréntesis, que corresponderá al de la lista final. Los autores son responsables de la ver-

NORMAS PARA PUBLICACIÓN

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

A continuación, ejemplos de referencias:

Revistas

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

Libros

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

Normas específicas

Artículos Originales

- Deben incluir, en la 2da. página, un resumen de 200 palabras o menos, en el que se enfatice el objetivo del trabajo, sus resultados y las conclusiones principales. El resumen debe ser enviado en español e inglés.
- Deben tener, como mínimo, las siguientes secciones: Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Conclusiones. Se pueden agregar otras secciones si así lo considera el autor, siempre que sean relevantes para el trabajo en cuestión.
- Su longitud no debe ser mayor a 30.000 caracteres, incluyendo espacios, título, resumen, tablas, pies de figuras y anexos.
- Pueden incluir un máximo de 9 figuras y/o tablas.
- Deben indicar el lugar dónde se desean colocar tablas, figuras o fotografías.

Reportes de Casos Clínicos

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

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

Artículos de Revisión

- Deben incluir, en la segunda página, un resumen de 200 palabras o menos, en el que se enfatice el objetivo y la importancia de la revisión del tema tratado. El formato queda a libre criterio de los autores, pero con una extensión máxima de 40.000 caracteres, incluyendo espacios, título, resumen, tablas, pies de figuras y anexos.
- Pueden incluir un máximo de 9 figuras y/o tablas.
- Deben indicar el lugar dónde se desean colocar tablas, figuras o fotografías.
- Se aceptan 30 referencias como mínimo.

Cartas al Editor

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

Imágenes en Neurología

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

Importante

Los trabajos recibidos deben ajustarse a las normas arriba descritas; de lo contrario, serán devueltos. Una vez que cumplan los requisitos, se someterán a evaluación por el Comité de Pares Revisores en un período de 8 semanas, previa aceptación para su publicación. Los manuscritos que no se acepten para publicación no serán devueltos. Los autores únicamente recibirán una carta explicando los motivos de la no aceptación. Los autores cuyos manuscritos sean aceptados para publicación, deben firmar un Certificado de Transferencia de Derechos de Autor, que será enviado por el Comité Revisor.

El valle del rift y los australopitecos

Rift valley and australopithecines

Eduardo Arízaga, MD

La Tierra ha tenido muy diversos escenarios que han acogido a nuestros ancestros desde hace 70 millones de años. Al final del Cretácico vivió en Montana, nuestro más lejano antepasado, un pequeño presimio, el Purgatorius.

En los millones de años siguientes encontramos aislados ejemplos de ancestros desperdigados por distintos lares europeos, al inicio septentrionales como en el lago de Messel que preservó a *Ida* en Alemania,¹ y que luego se ubicaron en tierras más meridionales hasta llegar a las riberas del Mediterráneo.

Atapuerca y otros lugares de la península ibérica, como Cataluña, se convirtieron en escenarios importantes para el estudio de los homínidos.² Es un verdadero santuario que ha abrigado durante 1.4 millones de años a diversas especies relacionadas con el *Homo sapiens*. En junio de 2022 apareció en uno de los yacimientos más antiguos la cara indudable de un ancestro de *sapiens*, con 1.4 millones de años.

Sin embargo, existe en el planeta un lugar excepcional para la historia de nuestra estirpe. Es el Valle del Rift en África oriental. Es una falla geológica de 7.000 kilómetros que se origina en Turquía, cruza el Mar Rojo y penetra por el Golfo de Adén sobre la corteza terrestre del triángulo del Afar etíope, descendiendo por Kenia, Tanzania, Malawi hasta Mozambique.

Es la ruptura de la litósfera, que permite aflorar una capa más profunda, formada por lava que irrumpe en la superficie a través de volcanes que vierten su contenido desde hace varios millones de años, convirtiendo al entorno en un extraño y dispar conjunto de lagos, volcanes que de cuando en cuando erupcionan y cubren con sus cenizas estos parajes que, si bien son inhóspitos, también generan valles de feracidad asombrosa. Lluvias diluviales han formado ríos que arrastran todo a su paso y alimentan a los

lagos. Alterna con años de sequía que esfuman ríos y lagos, quedando como huella solo sus lechos secos y profundos.

Para entender este fenómeno geológico hay que recurrir a los conceptos de deriva continental y placas tectónicas que unen o separan los continentes desde hace 4.500 millones de años.

Unas van acercando a los continentes, como ocurre por ejemplo con las placas del océano Pacífico que empujan, por convergencia, al litoral americano y ocasionan terremotos, pero existen otras fuerzas, divergentes, que irrumpen desde las profundidades, separándolos.

La fractura del Rift se explica porque tres placas tectónicas se desplazan alejándose unas de las otras. La placa africana se aleja de la somalí y de la arábiga, produciendo la fisura que divide al África de manera vertical de norte a sur, en dos mitades desiguales. Hacia el occidente del Rift, hay un clima tropical húmedo propio del Congo y los otros países del África occidental, y hacia el oriente la sabana que alterna sequías de miles de años de duración con precipitaciones pluviométricas que rellenan los lagos Victoria, Alberto, Tangañica, Malawi y Turkana que se desecan y llenan al arbitrio de los cambios climáticos.

La astronomía nos ofrece la posibilidad de entender los cambios climatológicos ocurridos en el Rift en estos últimos 4 millones de años basados en las órbitas elípticas que generan sequías y diluvios, y esto ocurre cada 400 mil años.

Gracias a la astronomía ahora entendemos los cambios tan profundos en el valle y el impacto que han tenido sobre nuestros ancestros australopitecos que vivieron esta experiencia de constante transformación y fue el estímulo para la adaptación a entornos que cambiaban drásticamente. En épocas diluviales florecía la selva tropical húmeda con provisión generosa de árboles cargados de

frutos y había muchos mamíferos, entre ellos los dientes de sable. Nuestros ancestros esperaban con paciencia que los verdugos sacien su hambre, que los carroñeros hagan lo suyo y cuando quedaba la carcasa disponible, se acercaban a los despojos óseos. Armados de rudimentarios instrumentos líticos, obtenidos de piedras de origen volcánico, extraían la médula ósea, una vital fuente de proteína y grasa que agigantaban los cerebros de los australopitecos. La periodicidad climática que iba de diluvios de cientos de miles de años de duración hasta crueles sequías de 400 mil años de sufrimiento labró el proceso evolutivo de estos habitantes del valle del Rift.

Las especies compartían el entorno, había hibridación entre ellos y cuando se instauraban fenómenos climatológicos extremos, empezaba la verdadera lucha por sobrevivir. El que lo lograba era el que aprendió a adaptarse, no necesariamente, el más fuerte. En ese crisol de especies el Rift se convirtió en el lugar más importante para el desarrollo de la bipedestación.³ Lucy y las huellas de Laetoli lo atestiguan.⁴

Emergieron los australopitecos que dieron paso a los primeros miembros del género Homo.⁵ Otros géneros y

especies se extinguieron para siempre, como parántropos y kenyantropos. Los sobrevivientes obtuvieron suficiente información genética para continuar airosos la aventura.

Referencias

1. Tudge C. *Le chaînon IDA. A la découverte de notre plus vieille ancêtre*. 1era Ed, New York: Little Brown and Company, 2009.
2. Agustí J, Antón M. *La gran migración*. 1era Ed, Barcelona: CRÍTICA, 2011.
3. Joordens JCA, Dupont-Nivet G, Feibel C, et al. Improved age control on early Homo fossils from the upper Burgi Member at Koobi Fora, Kenya. *Journal of Human Evolution* 2013; 65: 731-745. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2013.09.002>
4. Johanson D, Edey M. *El primer antepasado del hombre*. 1era Ed, Barcelona: Editorial Planeta, 1982.
5. Mbua E, Kusaka S, Kunimatsu Y, et al. Kantis: A new Australopithecus site on the shoulders of the Rift Valley near Nairobi, Kenya. *Journal of Human Evolution* 2016; 94: 28-44. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2016.01.006>

Neurociencias y quinta revolución industrial: El futuro ha llegado

Neurosciences and fifth industrial revolution: The future has arrived

Manuel E. Cortés

Señora Editora

Las Neurociencias están siendo protagonistas en los avances tecnológicos del siglo XXI,¹ desarrollos catalizados por la Quinta Revolución Industrial (SRI).² Esta carta presenta los principales componentes de la interacción Neurociencias-Tecnologías SRI, vínculo revolucionario para la biomedicina y otras áreas.

La 5RI comprende personalización en masa, colaboración cultural, centrarse en el paciente (cliente), sistemas ciberfísicos (que maximizan los beneficios de la inteligencia humana y artificial) y computación verde (ambientalmente amigable).³ Implica interacción persona-máquina, con una significativa colaboración de la robótica colaborativa («cobótica») y de máquinas interconectadas que optimizan la productividad y la eficiencia humana.^{2,3} (Figura 1).



Figura 1. Principales componentes de la Quinta Revolución Industrial (SRI) que retroalimentarán a las Neurociencias y viceversa. Adaptado de Haleem Javaid² y de Pathak et al.³ Figura creada con BioRender.com

Existe creciente interacción entre Inteligencia Artificial (IA) y Neurociencia Cognitiva. La IA identifica grandes patrones de datos complejos y puede emular cómo el cerebro realiza ciertos cálculos.⁴ Las redes neuronales artificiales, análogas a las cerebrales, mejoran la distinción computacional de imágenes en ingeniería biomédica. Así, la Computación Cognitiva es fundamental para el desarrollo de los sistemas cognitivos ciberfísicos.⁵ Los «cobots» (robots colaborativos programables) serán compañeros para los humanos en algunos escenarios.⁵ Los dispositivos inteligentes que interactúan directamente con el cuerpo serán ampliamente utilizados.² Por esto, la interacción humano-máquina de la 5RI será, indudablemente, fuente de discusión para la neuro-ética,⁶ dados los alcances que puede tener la interacción directa de las IA con el cerebro respecto al resguardo del sentido de intimidad y en la protección de datos personales o clínicos de los pacientes.

La 5RI se aceleró por la COVID-19 y las tensiones sociopolíticas y económicas globales. Este mundo de incertidumbre recibirá en el futuro una Sexta Revolución Industrial.⁷ En el entretanto, estamos ya insertos en plena 5RI, que impactará profundamente las Neurociencias, entre ellas la Neurología, la Neurociencia Cognitiva y la Ingeniería Neuromédica, por lo cual debemos estar muy bien informados.

Referencias

1. Contreras-Pulache HL, Hernández-Yépez PJ, Chicomá-Flores KJ. The neuroscience of the future: What do we want? Revista eNeurobiología 2020; 11(27): 081020. <https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2020/27/Contreras-Pulache/HTML.html>
2. Haleem A, Javaid M. Industry 5.0 and its expected applications in medical field. Curr Med Res Pract. 2019;9(4):167–169. <https://doi.org/10.1016/j.cmrp.2019.07.002>
3. Pathak P, Pal PR, Shrivastava M, Ora P. Fifth Revolution: Applied AI & Human Intelligence with Cyber Physical Systems. IJEAT 2019; 8(3): 23–27. <https://www.ijeat.org/wp-content/uploads/papers/v8i3/C5639028319.pdf>
4. Savage N. Marriage of mind and machine. Nature. 2019; 571(7766): S15–S17. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-02212-4>
5. Sangaiah AK, Siarry P. Editorial: Cognitive Brain-Inspired Cyber-Physical Systems in Industrial Informatics. Front Neurobot. 2022; 16: 926538. <https://doi.org/10.3389/fnbot.2022.926538>
6. García EV. Artificial intelligence in nuclear cardiology: Preparing for the fifth industrial revolution. J Nucl Cardiol. 2021; 28(4): 1199–1202. <https://doi.org/10.1007/s12350-021-02671-1>
7. Di Nardo M, Yu H. Special Issue “Industry 5.0: The Prelude to the Sixth Industrial Revolution.” Appl Syst Innov. 2021; 4(3): 45. <http://dx.doi.org/10.3390/asi4030045>

Palabras clave: Dispositivos Inteligentes; Ingeniería Neuromédica; Inteligencia Artificial; Sistemas Ciberfísicos.

Keywords: Smart Devices; Neuromedical Engineering; Artificial Intelligence; Cyber-Physical Systems.

Fuente de financiamiento: Artículo no recibió financiamiento.

Conflictos de interés: Ninguno que declarar.

Programas de control de cisticercosis y erradicación de epilepsia relacionada a neurocisticercosis

Cysticercosis control programs and neurocysticercosis-related epilepsy eradication

Oscar H. Del Brutto, MD

Señora editora:

Los programas de control destinados a erradicar la cisticercosis humana son dignos de elogio. En el programa más grande y probablemente mejor diseñado de los realizados hasta la fecha, se seleccionaron seres humanos y cerdos como objetivos de intervención. Los seres humanos recibieron varias rondas de niclosamida y los cerdos recibieron oxfendazol y vacunación posterior.¹ Al final del período de seguimiento, se pudo demostrar interrupción de la transmisión de la enfermedad, que persistió por lo menos un año después de la finalización del programa. La principal lección de este programa de control es que varios pasos en el ciclo de la *Taenia solium* deben abordarse simultáneamente para lograr el éxito deseado. Sin embargo, el diseño de este y otros estudios no han permitido evaluar si el éxito estuvo asociado con una reducción en la tasa de incidencia de epilepsia en la región.

La epilepsia relacionada con neurocisticercosis (NCC) suele ser secundaria a calcificaciones cerebrales parenquimatosas, que son una secuela de infecciones previamente activas. Estas calcificaciones representan focos epileptogénicos duraderos que pueden dar lugar a convulsiones recurrentes, que persisten durante años o a convulsiones de nueva aparición que pueden aparecer varios años después de la infección inicial.² En la práctica clínica diaria en áreas endémicas, no es raro ver pacientes evaluados por un traumatismo craneoencefálico o cefalea cuya TC revela cisticercos calcificados que varios años después desarrollarán convulsiones de inicio reciente a partir de estos focos. Por lo tanto, no debe esperarse que los programas de control que logran detener la transmisión

de la cisticercosis reduzcan significativamente la carga de la epilepsia relacionada con la NCC, al menos a corto o mediano plazo. Un claro ejemplo de esto es la cohorte del Proyecto Atahualpa, un estudio de base poblacional realizado en un pueblo rural aislado de la costa ecuatoriana, donde la transmisión de la cisticercosis se ha detenido espontáneamente como lo demuestra la ausencia de lesiones quísticas viables en personas con epilepsia entre 2004 y 2017,³ así como por la ausencia de cerdos activamente infectados.⁴ En esta población, donde casi el 10% de los individuos ≥ 20 años tienen NCC, la razón de riesgo de incidencia actual es superior a 200 por 100.000 personas-año, y la fracción atribuible de incidencia de epilepsia de inicio tardío debido a NCC es superior al 30%.⁵

Los programas de intervención para la eliminación de la cisticercosis son necesarios y bienvenidos, pero no deben interpretarse como la última palabra sobre el tema de la epilepsia relacionada con la NCC.⁶ La epilepsia asociada a NCC residual, especialmente en personas con NCC calcificada, persistirá durante décadas. Es obligatorio monitorear de cerca a la población después del programa para reducir el estigma (que a menudo resulta en un sub-registro) y para mejorar la brecha de tratamiento, que es un problema importante en entornos remotos donde la NCC es endémica.

Referencias

1. Garcia HH, Gonzalez AE, Tsang VC, et al; Cysticercosis Working Group in Peru. Elimination of *Taenia solium* transmission in northern Peru. *N Engl J Med.* 2016;374:2335-2344. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515520>

2. Nash TE, Del Brutto OH, Butman JA, et al. Calcific neurocysticercosis and epileptogenesis. *Neurology* 2004;62:1934-1938. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000129481.12067.06>
3. Del Brutto OH, Arroyo G, Del Brutto VJ, Zambrano M, García HH. On the relationship between calcified neurocysticercosis and epilepsy in an endemic village: a large-scale, computed tomography-based population study in rural Ecuador. *Epilepsia* 2017;58:1955-1961. <https://doi.org/10.1111/epi.13892>
4. Del Brutto OH, O'Neal SE, Dorny P, García HH. Spontaneously arrested transmission of cysticercosis in a highly endemic village with a very low migration rate. *Am J Trop Med Hyg* 2018;98:776-778. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0723>
5. Del Brutto OH, Recalde BY, Mera RM. Incidence of adult-onset epilepsy and the contributory role of neurocysticercosis in a five-year, population-based, prospective study in rural Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* 2021;106:208-214. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0835>
6. Garcia HH, Gonzalez AE, Gilman RH. Neurocysticercosis as an eradicable cause of epilepsy. A plan and actions needed. *JAMA Neurol* 2021;78:1045-1046. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.2349>

Palabras clave: *Cisticercosis; Neurocisticercosis; Epilepsia; Erradicación.*

Keywords: *Cysticercosis; Neurocysticercosis; Epilepsy; Eradication.*

Conflictos de interés: *Ninguno que reportar*

Auspicio: *Universidad Espíritu Santo – Ecuador*

Testing the reliability of the Downton Fall Risk Index for predicting incident falls in community-dwelling older adults. A prospective population-based study.

Evaluación de la confiabilidad del “Índice Downton de riesgo de caídas” como predictor de caídas incidentes en adultos mayores que viven en la comunidad. Estudio poblacional prospectivo.

Oscar H. Del Brutto, MD;¹ Robertino M. Mera, MD, PhD;² Denisse A. Rumbea, MHA;¹
Bettsy Y. Recalde, MD;¹ Mark J. Sedler, MD, MPH³

Abstract

Background: Accidental falls are a major cause of disability and death in older adults. However, the reliability of instruments designed to estimate the risk of future falls has not been adequately established in community dwellers. **Methods:** Departing from a previous cross-sectional study of older adults living in rural Ecuador that estimated the potential risk of future falls, we carried out a prospective longitudinal study to assess the reliability of the Downton Fall Risk Index (DFRI) as a predictor of incident falls during three years of follow-up. **Results:** Of 254 individuals, 158 (62%) experienced incident falls. The mean score of the baseline DFRI was 1.6 ± 1.3 points, with 54 (21%) individuals showing an increased risk for future falls (DFRI score ≥ 3 points). Forty-seven of the 54 individuals with a positive DFRI had incident falls as opposed to 111/200 individuals with a negative DFRI ($p < 0.001$). An adjusted logistic regression model found that individuals with a positive DFRI have a fivefold increase in incident falls compared with those having a negative DFRI (OR: 4.91; 95% C.I.: 1.94 – 12.4). Receiver operator characteristics curve analysis showed an area under the curve (AUC) of 0.612 (95% C.I.: 0.568 – 0.657) for a positive DFRI to predict incident falls. However, the AUC for the predictive value of incident falls given a history of previous falls (as a single variable) was 0.908 (95% C.I.: 0.875 – 0.942). **Conclusions:** The DFRI has only a moderate predictive value for the occurrence of incident falls that is surpassed by that of previous falls.

Keywords: Downton Fall Risk Index; Falls; Older adults; Population-based longitudinal cohort; Rural communities.

Resumen

Antecedentes: Las caídas accidentales son una de las causas principales de discapacidad y muerte en adultos mayores. Sin embargo, la confiabilidad de los instrumentos diseñados para estimar el riesgo de futuras caídas no se ha establecido adecuadamente a nivel comunitario. **Métodos:** Partiendo de un estudio transversal previo realizado en adultos mayores residentes en zonas rurales de Ecuador que estimó el riesgo potencial de caídas futuras, realizamos un estudio longitudinal prospectivo para evaluar la confiabilidad del Índice Downton de Riesgo de Caídas de (IDRC) como predictor de caídas incidentes durante tres años de seguimiento. **Resultados:** De 254 individuos, 158 (62%) experimentaron caídas incidentes. La puntuación media del IDRC inicial fue de $1,6 \pm 1,3$ puntos. De éstos, 54 (21 %) presentaron mayor riesgo de caídas futuras (puntuación IDRC ≥ 3 puntos). Cuarenta y siete de los 54 individuos con IDRC positivo tuvieron caídas incidentes en comparación con 111/200 individuos con IDRC negativo ($p < 0,001$). Un modelo de regresión logística ajustado encontró que las personas con un IDRC positivo tenían un aumento cinco veces mayor de caídas incidentes en comparación con aquellos que tuvieron un IDRC negativo (OR: 4,91; 95% I.C.: 1,94 – 12,4). El análisis ROC mostró un área bajo la curva de 0,612 (95% C.I.: 0,568 – 0,657) para un IDRC positivo para predecir caídas incidentes. Sin embargo, el área bajo la curva para el valor predictivo de caídas incidentes dado un historial de caídas previas (como variable única) fue de 0,908 (95% I.C.: 0,875 – 0,942). **Conclusiones:** El IDRC tiene solamente un valor predictivo moderado para la ocurrencia de caídas futuras y es superado por el valor predictivo de caídas previas.

Palabras clave: Índice Downton de riesgo de caídas; Caídas; Adultos mayores; Estudio poblacional prospectivo; Comunidades rurales.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 3, 2022

¹School of Medicine and Research Center, Universidad Espíritu Santo – Ecuador, Samborondón, Ecuador;

²BioStatistics/Epidemiology, Freenome, Inc., South San Francisco, CA, USA

³Renaissance School of Medicine, Stony Brook University, New York, NY, USA.

Corresponding author:

Oscar H. Del Brutto, MD.

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

E-mail: oscar-delbrutto@hotmail.com

Introduction

According to the World Health Organization, accidental falls are a leading cause of non-fatal and fatal injuries in older adults, accounting for more than 37 million cases severe enough to require medical attention, and almost 700,000 case-fatalities annually.¹ The vast majority of these cases occur in Low- and Middle-Income Countries (LMIC), where the risk factors for falls differ from those observed in High Income Countries (HIC). This is particularly evident in rural settings where working conditions with poor safety standards and inadequate housing contribute to an increased risk of falls.² A recent cross-sectional study conducted among community-dwelling older adults living in Atahualpa, a rural Ecuadorian village,³ demonstrated a high frequency of falls in the year prior to the study (53%) despite a disproportionately theoretically low risk of future falls (27%) according to the Downton Fall Risk Index (DFRI). The DFRI is a field instrument constructed to predict the risk of future falls according to history of falls and clinical characteristics of individuals at baseline.⁴

In view of the scarcity of healthcare resources in remote rural communities of LMIC, an accurate estimate of the actual risk of future falls is important for planning cost-effective strategies aimed at reducing the risk of falls as well as addressing their consequent morbidities in these vulnerable populations. The DFRI has mostly been used in HIC and fails to adequately consider the impact of environmental factors that contribute to the actual risk of future falls among people living in rural villages of LMIC.⁴⁻⁷ For this reason, the predictive value of the DFRI may not be reliable in these settings. Even in HIC, some studies have failed to corroborate the validity of this field instrument, and a recent meta-analysis found a relatively low reliability of the DFRI for predicting the risk of future falls.⁸⁻⁹

There is no longitudinal data on the accuracy of the DFRI in predicting falls among community-dwelling older adults living in rural settings. Utilizing baseline data from the previously mentioned cross-sectional study conducted in Atahualpa,³ we examined the reliability of the DFRI as a predictor of incident falls during three years of prospective follow-up.

Methods

Study population: The study was conducted in community-dwellers aged ≥ 60 years living in Atahualpa, a rural village located in coastal Ecuador. Inhabitants are homogeneous regarding ethnicity (Amerindian ancestry), low levels of education, poor socio-economic status, and dietary habits, as detailed elsewhere.¹⁰ The diet is rich in oily fish, fruits and carbohydrates, but restricted in other types of meat, dairy products, and highly processed foods. Physical activity is satisfactory, since most residents mobi-

lize within the village by walking or bicycle riding, as very few own a motor vehicle. Figure 1 shows characteristics of the village. Most streets are non-paved and became muddy during the rainy season. In addition, many houses have architectural barriers such as unsafe steps, narrow doors and small bathrooms. About 20% of houses have open latrines with humid and uneven floor surfaces. The village has only one public health center staffed by general physicians, nurses, odontologists, and obstetricians.



Figure 1. Characteristics of Atahualpa, depicting non-paved streets, houses with architectural barriers and open latrines, all providing scenarios that favor the occurrence of accidental falls

Study design: Atahualpa residents aged ≥ 60 years identified by means of annual door-to-door surveys and enrolled in the Atahualpa Project from June 2012 to May 2018 were invited to participate, and those who remained actively enrolled in the cohort as of January 2019 and signed a comprehensive informed consent were considered eligible for follow-up. Interviews and procedures at enrolment aimed to assess demographics, alcohol intake, cardiovascular risk factors, and history of an overt stroke. During the first two months of 2019 a structured questionnaire was applied to evaluate history, severity, and circumstances surrounding accidental falls. In addition, the risk of future falls was assessed by means of the DFRI.³ Individuals participating in the baseline study were followed for three years in order to assess the reliability of the baseline DFRI for predicting the actual risk of incident falls.

During the course of the study, Atahualpa residents were periodically visited at their homes to update information about their continued residence in the village and the occurrence of any incident strokes. At the end of the follow-up period (March 2022), a falls assessment

questionnaire was again administered to those individuals remaining in the active cohort. Research staff who carried out the follow-up questionnaire were blind to the results of baseline assessments. Individuals who emigrated, declined consent, died during the study years or who suffered an incident stroke were excluded from the final analysis. The study followed the recommendations of the standards for reporting of observational longitudinal studies in epidemiology (STROBE) guidelines.¹¹ The study protocol and informed consent forms were approved by the I.R.B. of our Institution.

Falls assessment: A structured questionnaire was used for baseline falls assessment. As detailed elsewhere,³ this questionnaire consists of four questions: 1) Have you experienced an unintentional fall in the year before this test (if positive, how many falls can you recall); 2) What was (were) the most likely cause(s) of the fall(s)?; 3) Did a fall result in hospitalization?; and 4) Were there any bone fracture(s) due to a fall? (specify which bones). At follow-up, a similar questionnaire was given to all participants, the only difference being that the follow-up exam inquired about falls during the previous three years. The risk of future falls was estimated – at baseline – by the DFRI, a five-question instrument that ascertains the history of previous falls, the use of specific medications (tranquilizers/sedatives, diuretics, non-diuretic anti-hypertensives, anti-parkinsonians, and antidepressants), any sensory or motor deficits (visual impairment, hearing impairment, paresis), gait abnormalities (with or without aid or impossible), and the presence of confusion.^{4,6} A score ≥ 3 points in the DFRI indicates an elevated risk for future falls. The analysis also takes into account the continuous DFRI score.

Covariates investigated: Age, sex, level of education, severity of alcohol intake, cardiovascular risk factors, and prevalent overt strokes were selected as covariates of interest, and were assessed by means of interviews and procedures previously described in the Atahualpa Project.¹⁰ These covariates were identified as they have been shown to modify fall risk in similar studies conducted in other regions.¹² In order to assess traditional cardiovascular risk factors, the American Heart Association criteria were used to define poor physical activity, body mass index, and blood pressure levels.¹³ Alcohol intake was classified as severe if >50 g per day. To identify prevalent overt stroke cases (at baseline), all participants were screened by rural doctors with the use of a validated field questionnaire, and then, certified neurologists confirmed the diagnosis with the aid of a brain MRI.

Statistical Analyses: Descriptive statistics are presented as means with standard deviations for continuous variables and as percentages with 95% confidence intervals (C.I.) for categorical variables. Logistic regression models were fitted to assess the relationship between the DFRI (dichotomized and continuous) and incident falls, after adjusting for the

forementioned covariates. Reliability of a positive DFRI to predict incident falls was assessed by calculating its sensitivity and specificity, as well as its positive and negative predictive values. Using receiver operator characteristics (ROC) curve analysis, we calculated the area under the curve (AUC) for the trustworthiness of a positive DFRI to predict incident falls. In addition, reliability of history of falls (as a single exposure variable instead of a positive DFRI) to predict incident falls was calculated by means of a different ROC curve analysis and AUC calculation. All analyses were carried out by using STATA version 17 (College Station, TX, USA).

Results

A total of 327 (71%) out of 463 individuals aged ≥ 60 years enrolled in the Atahualpa Project cohort from 2012 to 2018 had baseline interviews to document previous accidental falls and to estimate the risk of future falls. Among the 136 excluded individuals, 68 died, 15 emigrated between enrollment and the invitation for these interviews, and the remaining 53 declined consent. At baseline, three additional subjects were not ambulatory and therefore excluded from the cohort. Excluded individuals were older and had worse physical activity than those eligible for follow-up. Otherwise, there were no differences across groups (Table 1).

Follow-up assessments were possible in 270 (83%) of 324 individuals eligible at baseline. The others died ($n=51$), emigrated or declined consent ($n=3$) during the follow-up. In addition, 16 individuals developed an incident stroke and were not included in analysis due to a potential increased risk of falls that could have not been predicted by the baseline DFRI. Figure 2 shows the reasons for exclusion of participants at each stage of the enrollment process. Follow-up time between baseline and follow-up assessments was 803 person-years (95% C.I.: 802 – 804 years) in the 254 individuals who completed the study. The mean person-years of follow up was 3.2 years with a standard deviation of ± 0.04 .

Table 1. Characteristics of Atahualpa residents aged ≥ 60 years identified by means of door-to-door surveys according to whether they were excluded or considered eligible candidates for the follow-up.

	Excluded individuals (n=139)	Eligible for follow-up (n=324)	p value
Age, years, mean \pm SD	74.4 \pm 10.4	70.3 \pm 8	<0.001*
Women, n (%)	73 (53)	183 (56)	0.432
Primary school education, n (%)	111 (80)	250 (77)	0.521
Body mass index ≥ 30 kg/m ² , n (%)	31 (22)	77 (24)	0.733
Poor physical activity, n (%)	28 (20)	27 (8)	<0.001*
Hypertension, n (%)	71 (51)	139 (43)	0.105
Severe alcohol intake, n (%)	14 (10)	52 (16)	0.092
Stroke at baseline, n (%)	11 (8)	22 (7)	0.667

* Statistically significant result.

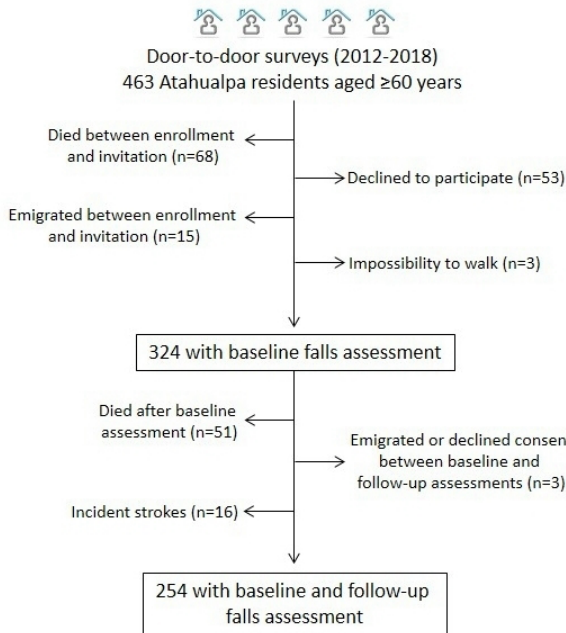


Figure 2. Flow chart showing enrollment and the reasons for excluding participants at each stage of this process.

At baseline, the mean age of 254 participants was 68.9 ± 6.9 years, 146 (57%) were women, and 192 (76%) had primary school education only. Sixty-three (25%) subjects had a body mass index ≥ 30 kg/m², 15 (6%) had no vigorous or moderate physical activity, 101 (40%) had blood pressure levels $\geq 140/\geq 90$ mmHg, 44 (17%) had severe alcohol intake, and 15 (6%) had an overt stroke (confirmed by MRI). Also at baseline, a history of falls in the year prior was recalled by 135 (53%) individuals. Of these, 107 (79%) had only one or two fall episodes. Falls most often occurred outdoors and were almost always related to stumbling due to irregularity of the non-paved streets or bicycle falls. Indoors falls were often linked to bed or hammock falls. Less common causes for outdoors or indoors falls included alcohol intoxication, motor weakness and syncope. None of these individuals needed hospitalization after the fall and no individual had bone fractures as the result of the fall. The mean DFRI score in the entire population was 1.6 ± 1.3 points (range: 0 to 6 points), with 54 (21%) individuals having an increased risk of future falls (DFRI score ≥ 3 points).

A total of 158 (62%) individuals experienced one or more falls during the follow-up (mean number of falls: 2.7 ± 2.4 ; range: 1 to 18 falls). Sixteen individuals required hospitalization for falls, which were related to bone fractures in 50% of cases. Bone fractures involved the wrist/fingers in three cases, the shoulder girdle in two, the forearms in two, and the ankle in the remaining subject. There were no cases of skull bones or hip fractures nor fall-related deaths in our population. Comparison of clinical characteristics across individuals who had incident falls versus those who did not, showed that previous strokes, history

Table 2. Factors influencing the occurrence of incident falls among 254 individuals included in this study (unadjusted analyses).

	No incident falls (n=96)	Incident falls (n=158)	p value
Age, years, mean \pm SD	68 \pm 6.4	69.4 \pm 7.2	0.119
Women, n (%)	50 (52)	96 (61)	0.175
Primary school education, n (%)	75 (78)	117 (74)	0.464
Body mass index ≥ 30 kg/m ² , n (%)	25 (26)	38 (24)	0.722
Poor physical activity, n (%)	5 (5)	10 (6)	0.713
Hypertension, n (%)	33 (34)	68 (43)	0.171
Severe alcohol intake, n (%)	19 (20)	25 (16)	0.418
Stroke at baseline, n (%)	1 (1)	14 (9)	0.011*
History of falls, n (%)	3 (3)	134 (85)	<0.001*
DFRI [§] score at baseline, mean \pm SD	1.1 \pm 1	1.8 \pm 1.4	<0.001*
DFRI positive [‡] at baseline, n (%)	7 (7)	47 (30)	<0.001*

* Statistically significant result

§ DFRI: Downton Fall Risk Index.

‡ DFRI positive means a score of ≥ 3 points.

of falls, the baseline DFRI score and the number of individuals with a positive DFRI were significantly different across groups in unadjusted analyses (Table 2). A multivariate logistic regression model that used a positive DFRI as the exposure (independent variable) and incident falls as the outcome (dependent variable) showed that individuals with a positive DFRI have a fivefold increase in the rate of incident falls than those without history of falls (OR: 4.91; 95% C.I.: 1.94 – 12.4; $p=0.001$). None of the covariates used for adjustment remained independently significant in this model, but previous strokes attained a marginal significance ($p=0.062$) (Table 3). A separate multivariate logistic regression model that used the continuous DFRI score as the exposure and incident falls as the outcome also showed a significant association between the main investigated variables (OR: 1.56; 95% C.I.: 1.18 – 2.06;

Table 3. Logistic regression model showing a significant association between a positive Downton Fall Risk Index (≥ 3 points) and incident falls (outcome) in the study population.

Incident falls	Odds ratio	95% C.I.	p value
Positive Downton Fall Risk Index	4.91	1.94 – 12.4	0.001*
Age at baseline	1.00	0.96 – 1.05	0.904
Being women	1.51	0.78 – 2.91	0.224
Primary school education	0.74	0.39 – 1.42	0.367
Body mass index ≥ 30 kg/m ²	0.82	0.42 – 1.61	0.571
Poor physical activity	0.69	0.19 – 2.46	0.568
Arterial hypertension	0.99	0.56 – 1.79	0.996
Severe alcohol intake	1.12	0.48 – 2.61	0.800
Stroke at baseline	7.56	0.91 – 63.04	0.062

* Statistically significant result.

$p=0.002$), which was clearly evidenced as increased average proportions of incident falls among individuals with two or more points in the DFRI score.

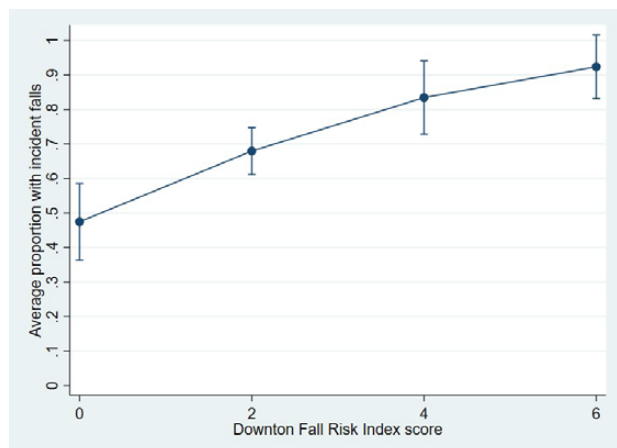


Figure 3. Graph plot showing average proportions of incident falls according to scores in the Downton Fall Risk Index at baseline.

ROC analysis revealed that a positive DFRI has a sensitivity of 29.7% (95% C.I.: 22.8% – 37.6%), a specificity of 92.7% (95% C.I.: 85.1% – 96.8%), a positive predictive value of 87% (95% C.I.: 74.5% – 94.2%), and a negative predictive value of 44.5% (95% C.I.: 37.5% – 51.7%) for the occurrence of incident falls. The AUC for the predictive value of incident falls given a positive DFRI was 0.612 (95% C.I.: 0.568 – 0.657). A separate ROC analysis using only history of falls at baseline as the exposure (and not the DFRI) showed a sensitivity of 84.8% (95% C.I.: 78% – 89.8%), a specificity of 96.9% (95% C.I.: 90.5% – 99.2%), a positive predictive value of 97.8% (95% C.I.: 93.2% – 99.4%), and a negative predictive value of 79.5% (95% C.I.: 70.8% – 86.2%) for the occurrence of incident falls. The AUC for the predictive value of incident falls given a history of previous falls was 0.908 (95% C.I.: 0.875 – 0.942).

Discussion

This longitudinal prospective cohort, conducted in community-dwelling older adults living in a remote rural community, showed significant associations between a positive DFRI as well as the continuous DFRI score and the occurrence of incident falls. Despite these results, however, the DFRI has a poor sensitivity and a low negative predictive value to predict incident falls, a finding that was confirmed by ROC curve analysis (AUC: 0.612). When only a history of previous falls was used for analysis, the predictive value of this variable was much higher (AUC: 0.908) than the total DFRI. Given that previous falls are a core component of the DFRI, this factor is likely the most important variable that accounts for the aforementioned associations. The other components of this field instrument, namely, use of medications, sensory or motor deficits, gait abnormalities and confu-

sion, do not appear to have a major role as predictors of future falls in the study population.

Despite differences in study populations, two Swedish studies conducted in subjects hospitalized in geriatric units demonstrated that history of falls was the most relevant risk factors accounting for falls after discharge, even more predictive than the DFRI.^{6,7} As previously mentioned, reliability of the DFRI for predicting the risk of future falls has been questioned in a recent systematic review.⁹ In that review, the pooled sensitivity of the DFRI was adequate (84%) while the pooled specificity was low (26%). The present study shows the opposite result, a sensitivity of about 30% and a specificity of nearly 93%. Such differences point to lack of consistence (reliability) of the DFRI when used for predicting the risk of future falls. For example, Moreover, another study found that the DFRI was inversely associated with the risk of future falls (at least in women).¹⁴ These inconsistencies could have been not only related to heterogeneity of study populations but probably due to inconsistencies within the structure of the DFRI. As previously noted, the DFRI does not take into account environmental factors, which most likely contribute to a sizable percentage of falls among older adults.

With regard to the characteristics and severity of falls, results of this prospective cohort align with those of the previous cross-sectional study conducted in the same population.³ Most individuals had one or two incident falls and only 5% had bone fractures. None of these fractures involved the hip or skull bones and there were no falls-related casualties in the study population. Hospitalization after a fall was rare. These characteristics are substantially different than those reported in other studies carried out in HIC and in residents of long care facilities.^{4-6,15-17} Overuse of sedatives and certain analgesics undoubtedly predispose older adults admitted to long-care facilities to falls and lead to worse outcomes. In the event of a fall, alert individuals are more likely to stretch their arms in an attempt to reduce the impact from the fall, and this may account for the lower severity of falls in the study population compared to settings such as long care facilities. None of the investigated clinical characteristics of study participants were significantly associated with incident falls, supporting the notion that falls in rural settings are not related to intrinsic conditions but to environmental factors. These results differ from those of a systematic review of articles from developed countries, where long term exercise was associated with fewer and less severe falls.¹⁸ Such differences can be explained by the fact that only 6% of the study population have poor physical activity and the sample may be insufficient to find significant differences in analysis.

Major strengths of the present study include the longitudinal prospective population-based design with unbiased enrollment of participants as well as the systematic assessment of individuals by means of the same

field instrument at baseline and follow-up. Homogeneity of the study population is, at the same time, a strength and a limitation of the study. It is a strength because it provides, for the first time, information on incident falls in community-dwellers of Amerindian ancestry living in remote rural villages; these results are particularly relevant for the millions of Amerindians living in similar conditions. At the same time, it is a limitation because our results cannot be generalized to other races/ethnic groups or to individuals living in long care facilities. Another limitation is the recall bias, since individuals were asked to remember history of falls in the three years prior the study.

In conclusion, the results of this study suggest that the DFRI is significantly associated with incident falls, but its predictive value is less than that of history of falls taken as a single variable. This is accounted for the fact that individuals may have a positive DFRI due to medication use and confusion without necessarily having a history of falls. It is possible that other field instruments used to predict the risk of future falls may be more accurate than the DFRI in remote rural settings. Further studies are warranted to identify more reliable methods for ascertaining the risk of falls in older adults living in underserved communities.

Referencias

- World Health Organization. Fact sheets. Falls. 26 April 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/falls>
- Kim M, Chang M, Nam E, et al. Fall characteristics among elderly populations in urban and rural areas in Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e23106. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000023106>
- Del Brutto OH, Mera RM, Peinado CD, et al. Prevalence, severity, and risk of future falls in Community-dwelling older adults living in a rural community: The Atahualpa Project. *J Community Health*. 2019;44:487–491. <http://doi.org/10.1007/s10900-019-00664-3>
- Nilsson M, Eriksson J, Larsson B, et al. Fall risk assessment predicts fall-related injury, hip fracture, and head injury in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:2242–2250. <http://doi.org/10.1111/jgs.14439>
- Hammarlund CS, Hagell P, Westergren A. Fall risk and its associated factors among older adults without home/help services in a Swedish municipality. *J Community Health Nurs*. 2016;33:181–189. <http://doi.org/10.1080/07370016.2016.1227211>
- Motjaba M, Alinaghizadeh H, Rydwick E. Downton Fall Risk Index during hospitalisation is associated with fall-related injuries after discharge: a longitudinal observational study. *J Physiother*. 2018;64:172–177. <http://doi.org/10.1016/j.jphys.2018.05.005>
- Rosendahl E, Lundin-Olsson L, Kallin K, et al. Prediction of falls among older people in residential care facilities by the Downton index. *Aging Clin Exp Res*. 2003;15:142–147. <http://doi.org/10.1007/BF03324492>
- Aranda-Gallardo M, Enriquez de Luna-Rodriguez M, Vazquez-Blanco MJ, et al. Diagnostic validity of the STRATIFY and Downton instruments for evaluating the risk of falls by hospitalised acute-care patients: a multicentre longitudinal study. *BMC Health Serv Res*. 2017;17:277. <http://doi.org/10.1186/s12913-017-2214-3>
- Park S-H. Tools for assessing fall risk in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30:1–16. <http://doi.org/10.1007/s40520-017-0749-0>
- Del Brutto OH, Peñaherrera E, Ochoa E, et al. Door-to-door survey of cardiovascular health, stroke, and ischemic heart disease in rural coastal Ecuador – the Atahualpa Project: methodology and operational definitions. *Int J Stroke*. 2014;9:367–371. <http://doi.org/10.1111/ijs.12030>
- von Elm E, Altman G, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370:1437-1457. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61602-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61602-X)
- Trevisan C, Crippa A, Ek S, et al. Nutritional status, body mass index, and the risk of falls in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20:569-582.e7. <http://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.10.027>
- Lloyd-Jones D, Hong Y, Labarthe F, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion. The American Heart Association’s strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121:586-613. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703>
- Rubenstein LZ, Josephson KR. The epidemiology of falls and syncope. *Clin Geriatr Med*. 2002;18:141-158. [http://doi.org/10.1016/s0749-0690\(02\)00002-2](http://doi.org/10.1016/s0749-0690(02)00002-2)
- Ambrose AF, Paul G, Hausdorff JM. Risk factors for falls among older adults: a review of the literature. *Maturitas*. 2013;75:51-61. <http://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.02.009>
- Aranda-Gallardo M, Morales-Asencio JM, Canca-Sanchez JC, et al. Circumstances and causes of falls by patients at a Spanish acute care hospital. *J Eval Clin Pract*. 2014;20:631-637. <http://doi.org/10.1111/jep.12187>
- Vassallo M, Vignaraja R, Sharma JC, et al. The relationship of falls to injury among hospital in-patients. *Int J Clin Pract*. 2005;59:17-20. <http://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2004.00265.x>
- de Souto Barreto P, Rolland Y, Vellas B, et al. Association of long-term exercise training with risk of falls, fractures, hospitalizations, and mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Int Med*. 2019;179:394-405. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.5406>

Source of Funding: This study was partially supported by an unrestricted grant from Universidad Espiritu Santo – Ecuador, Samborondón, Ecuador.

Memoria episódica evaluada a partir de estímulos neutros y emocionales en pacientes con antecedentes de trauma craneoencefálico y grupo control

Episodic memory evaluated from neutral and emotional stimuli in patients with a history of traumatic brain injury and a control group

Edison Alexander Escorsa-Realpe, Alida Vanessa Maquilón-Moreno

Resumen

Objetivo: Comparar el desempeño en memoria episódica evaluada con estímulos neutros y emocionales en pacientes con antecedente de trauma craneoencefálico y un grupo control. **Método:** Esta investigación contó con una metodología cuantitativa no experimental, se trató de un estudio cuasi-experimental de alcance descriptivo de comparación entre grupos; el grupo con antecedentes estuvo compuesto por 15 pacientes del Hospital Universitario del Valle de la ciudad de Cali, de los cuales 8 fueron hombres y 7 mujeres; el grupo control estuvo compuesto por 15 participantes: 5 hombres y 10 mujeres. Se evaluó la memoria episódica con estímulos emocionales y neutros con la Prueba de Memoria Emocional Auditivo Visual y el Test de California Verbal Learning Test (CVLT) respectivamente. **Resultados:** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de subpruebas de memoria episódica evaluada con estímulos neutros, a nivel de almacenamiento, interferencia, memoria a corto y largo plazo, y falsos positivos semánticos; en cuanto a la memoria evaluada con estímulos emocionales se identificaron diferencias significativas en codificación y evocación. **Conclusión:** Se evidencia un menor rendimiento de los pacientes con TCE en almacenamiento en memoria, con estímulos neutros, lo que influye en su bajo puntaje en evocación. Con relación a lo emocional presentan un desempeño inferior en la capacidad para estimar el valor o peso emocional general de la historia, lo que parece influir en una adecuada codificación.

Palabras clave: Memoria episódica, memoria emocional, trauma craneoencefálico, grupo control

Summary

Objective: To compare the performance in episodic memory evaluated with neutral and emotional stimuli in patients with a history of traumatic brain injury and a control group. **Method:** This research had a non-experimental quantitative methodology, it was a quasi-experimental study of descriptive scope of comparison between groups; the group with a history was made up of 15 patients from the Hospital Universitario del Valle in the city of Cali, of which 8 were men and 7 women; the control group consisted of 15 participants: 5 men and 10 women. Episodic memory with emotional and neutral stimuli was assessed with the Auditory-Visual Emotional Memory Test and the California Verbal Learning Test (CVLT), respectively. **Results:** Statistically significant differences were found in most of the episodic memory subtests evaluated with neutral stimuli, at the level of storage, interference, short- and long-term memory, and semantic false positives; Regarding the memory evaluated with emotional stimuli, significant differences were identified in encoding and recall. **Conclusion:** There is evidence of a lower performance of patients with TBI in memory storage with neutral stimuli, which influences their low score in recall, in relation to the emotional they present a lower performance in the ability to estimate the value or general emotional weight of the story, which seems to influence proper encoding.

Keywords: Episodic memory, emotional memory, traumatic brain injury, control group

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 3, 2022

Introducción

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es una patología médica no congénita ni degenerativa que se caracteriza por la presencia de un daño cerebral secundario a una fuerza mecánica externa sobre el cráneo en el que se presenta por lo menos uno de los siguientes elementos: alte-

raciones en el estado de la conciencia, período de amnesia postraumática, cambios neurológicos o neurofisiológicos y fracturas de cráneo o lesiones intracraneanas que puedan ser atribuidas al trauma; se lo puede clasificar según su severidad en: leve, moderado o grave.^{1,2}

El TCE es la principal causa de muerte en personas menores de 45 años y es la causa más común de incapacidad neurológica acompañada de una larga esperanza de vida. La tasa de mortalidad en Colombia es de 125 por 100.00 habitantes. En Cali las muertes por TCE son aproximadamente 1.200 al año, en esta ciudad el principal centro de atención médica para esta patología es el Hospital Universitario del Valle, en el que el 70% de casos atendidos en el servicio de urgencias corresponde a esta patología.³

El TCE puede tener varias posibles consecuencias en la vida de la persona, que pueden ser de tipo físicas y neurológicas, cognitivas, emocionales y conductuales.¹ Dentro de las diferentes secuelas cognitivas que se pueden producir como consecuencia de un TCE, las alteraciones de la memoria y del aprendizaje son de las más reportadas y estudiadas.¹ De hecho, la bibliografía que se puede encontrar alrededor de este tema es amplia, con investigaciones que abordan diferentes temáticas; por ejemplo, la relación entre la amnesia postraumática y la gravedad del TCE,⁵ memoria declarativa procedimental y TCE,⁶ entre muchas otras. Sin embargo, a pesar de la cantidad de bibliografía que aborda este tema, llama la atención que es difícil encontrar investigaciones que exploren la relación entre TCE y memoria emocional; se encuentra bibliografía que aborda de forma exclusiva la influencia de la emoción en el proceso de memoria aunque sin ahondar en si esta influencia puede verse afectada o no en situaciones de daño cerebral⁷ o información que asocia la amígdala (una de las estructuras relacionada con las emociones y que puede verse afectada en este tipo de pacientes) con déficits en la memoria vinculada a rostros y emociones.⁸ Se ha estudiado la memoria emocional en pacientes con daño cerebral debido a otras etiologías, entre las que se encuentran la epilepsia del lóbulo temporal,⁹ e incluso en pacientes que cursan con procesos neurodegenerativos,¹⁰ pero la relación entre memoria emocional y TCE ha sido poco investigada.

A continuación, se aborda con más detalle el tema de la memoria, cómo influye la emoción en ésta y su relación con el daño cerebral.

La memoria se define como un proceso a partir del cual se codifica, almacena y recupera la información, fundamental para el aprendizaje, por tanto, puede entenderse como una capacidad que permite adquirir, mantener y utilizar diversos tipos de información.¹¹ Está compuesta por diferentes sistemas que se especializan en el manejo de datos específicos, además de tener correlatos neuroanatómicos particulares; Comprende una serie de fases, en su orden, la codificación que implica la representación neural de una experiencia, que se conoce como engrama. Por su parte, el almacenamiento/consolidación implica que este engrama se conserve a lo largo del tiempo y la recuperación supone, la capacidad para activar, restablecer el engrama nuevamente frente a una demanda consciente.¹²

Esta investigación se enfocó en la memoria episódica o autoéctica, que se define como un sistema que permite almacenar hechos que cuentan con un referente espacio-temporal (permite dar cuenta de qué ocurrió, cuándo y dónde), abarca sucesos de la historia personal, familiar y social, por tanto, incluye aquellos eventos con contenido emocional, que no sólo se recuerdan con mayor facilidad, sino que se pueden evocar con mayor detalle.¹³

Kan, Alexander y Verfaellie¹⁴ señalan como correlato neuroanatómico y funcional de la memoria declarativa el lóbulo temporal (que implica además estructuras como la amígdala, que está relacionada con el procesamiento mnésico emocional mediante asociaciones de refuerzo y castigo), en el cual se pueden diferenciar áreas, asociando el hipocampo específicamente a la memoria episódica. Estas áreas suelen ser muy vulnerables al daño frente a un TCE, dado que las fuerzas de traslación que se producen durante este, pueden originar lesiones en el lóbulo temporal y frontal (al chocar contra estructuras óseas adyacentes), y las fuerzas rotacionales pueden hacerlo en estructuras profundas, produciendo contusiones y daño axonal difuso, lo que implica que incluso en los casos en donde no se observan un daño macroscópico estructural visible, pueden presentarse lesiones a nivel microscópico y no localizadas, lo que puede ocasionar disfunciones neurológicas que afecten globalmente al cerebro.¹⁵

Con respecto a la relación que existe entre memoria y emoción Dolcos et al.¹⁶ señala que la potenciación de la memoria a partir de los contenidos emocionales se basa en la interacción de áreas temporales mediales y áreas prefrontales, las primeras se encuentran relacionadas con el nivel de activación/excitación y es en la asociación y conexión de estas áreas con el prefrontal en donde se da el efecto de la valencia emocional.

Vakil, Greenstein, Weiss y Shtein,¹⁷ señalan por su parte, el importante papel del lóbulo frontal, específicamente en la fase de recuperación, donde es necesario desplegar estrategias, que requieren de la función ejecutiva. Los autores señalan que el recuerdo verbal exige una organización con un componente semántico, el cual también depende del funcionamiento intacto del lóbulo frontal.

En lo que respecta a la memoria episódica en los pacientes que han sufrido un TCE, es necesario tener en cuenta la lenta maduración del lóbulo frontal, que se prolonga hasta la edad adulta temprana, - edad de mayor incidencia para el TCE -, y que además ésta es un área que, como se señaló antes, por la mecánica del trauma suele resultar afectada, razón por la cual es posible plantear que los lóbulos frontales sean más susceptibles a los efectos del daño cerebral traumático, comprometiendo las funciones asociadas a éste.¹⁸ A ello se suma, lo reportado por Dangond-Jimenez y Ruiz-Brito,¹⁹ quienes identifican una corteza frontal y temporal más delgada en adolescentes con antecedente de TCE, que se relaciona con un funcionamiento ejecutivo deficitario.

Es preciso señalar que el grosor cortical prefrontal y temporal, en pacientes con antecedente de TCE, disminuyen de manera considerable en corteza prefrontal medial y lóbulo temporal medial, siendo más significativa en este último, que como se ha indicado, es fundamental en el proceso de memoria.¹⁹

Por otra parte, Paterno, Folweiler y Cohen¹² señalan como parte de la fisiopatología del deterioro de la memoria posterior a un TCE, afectación del hipocampo, clave en la memoria episódica, refiriendo específicamente la alteración en algunos circuitos, entre ellos los que abarcan la circunvolución dentada; así como las áreas CA3 y CA1. Se plantea esto dado que se atribuye a la región CA1 como CA3 un papel importante en la codificación y recuperación en la memoria episódica, presentando la primera hipoexcitabilidad postrauma y la última, se ha identificado constituye una zona susceptible a presentar muerte neuronal después de un TCE.

Quijano et al.²⁰ describen en su investigación en pacientes con antecedente de TCE, alteraciones en el recuerdo de información tanto semántica como episódica. Se encuentra que, en cuanto al aprendizaje audiovisual de información nueva, el rendimiento en la curva de memoria es menor que en sujetos sanos. Vakil et al.¹⁷ coinciden con lo anterior manifestando que dentro de las alteraciones más importantes y quejas más frecuentes posteriores al TCE moderado a grave, se encuentra el compromiso de memoria, específicamente en modalidad verbal. Estos autores, además señalan que el déficit de memoria se relaciona con el deterioro de las funciones ejecutivas- asociadas a lóbulos frontales-, dado que estas contribuyen a la memoria episódica de múltiples formas, entre ellas el uso de estrategias de codificación, recuperación y monitoreo, así como participan en el proceso en el cual se relaciona la información con coordenadas temporales y espaciales. Es importante considerar lo anterior dado que, la lesión axonal difusa, que de acuerdo a estos autores suele presentarse después de un TCE, afecta las conexiones entre lóbulos frontales, temporales y estructuras subcorticales. Barrera²¹ señala además la presencia de fenómenos patológicos tipo intrusiones, así como perseveraciones, los cuales sugieren problemas en la organización de los sistemas semánticos y almacén léxico, involucrando la región parietal y temporal izquierda.

Se encuentra que, en pacientes con TCE de moderado a grave, se presenta déficit significativo en aprendizaje a nivel de memoria verbal, de manera diferida principalmente, aumentando la gravedad en relación con el tiempo de evolución de la lesión.¹⁷ Estos autores refieren lo anterior, después de evaluar la memoria episódica por medio de lista de palabras y de historias, realizando una diferenciación importante frente a la exigencia de ambas tareas. En este estudio, el rendimiento frente a ambas tareas (lista de palabras o historias) se ve afectado de manera similar después de TCE moderado a grave; encontrando

que, el compromiso de memoria suele ser marcado en una modalidad sensorial, siendo esta la verbal. En cuanto al recuerdo inmediato y diferido, es este último, como se señaló previamente, el más comprometido.

Es fundamental señalar que, ha sido posible observar en pacientes con trauma craneoencefálico severo una disminución del volumen amigdalino y reducción de las conexiones de la amígdala con el giro cingulado, teniendo esto un impacto directo sobre la regulación emocional.²² Además, se ha señalado que pacientes con TCE con compromiso del lóbulo temporal muestran defectos en la recuperación de memoria asociada a rostros y emociones,²³ y que la forma en la que la amígdala puede sufrir daño tras este tipo de lesión puede ser por causa directa del trauma o secundaria debido a edemas o presión intracerebral que terminan por afectar dicha estructura, hecho que lleva a considerar que no sólo la resección de esta estructura sería generadora de déficits, por el contrario, estos pueden generarse a causa del mecanismo lesional secundario.²⁴

Dado que en la literatura se plantea que los eventos con contenido emocional pueden recordarse con mayor facilidad que aquellos neutros,²⁵ se entiende que existe un componente “emocional” y “neuro” de la memoria episódica. La memoria episódica emocional, se define como la capacidad mediante la cual se codifican, almacenan y recuperan recuerdos relacionados con eventos que están vinculados a estímulos o factores emocionales, como de alarma o alerta a través de los cuales la información pudo fijarse con más facilidad.²⁶ Esta es fundamental dado que constituye una base a nivel afectivo, pues posibilita conservar aquellos episodios que tienen relevancia emocional en las interacciones diarias, y con ello estructurar vínculos en diversos contextos, por lo tanto, al encontrarse alterada se produce un fuerte impacto en la inserción del individuo a las dinámicas propias de estos, específicamente se registra inestabilidad en el medio familiar.²⁵

Psyrdellis y Justel²⁷ aducen que la memoria emocional se relaciona con el almacenamiento de la información que está acompañada por factores activadores o estresantes a través de los cuales puede fijarse con mayor facilidad y en forma más duradera, además indican que esta es ilimitada, persistente y su evocación puede darse de manera explícita. Cabe anotar que este contenido emocional, es transversal, incidiendo en las fases de codificación, almacenamiento, consolidación y recuperación de la memoria. También señalan la existencia de ciertos factores que modulan la consolidación de esta memoria, explicando el recuerdo de contenido emocional por el incremento de la activación que este provoca, específicamente del sistema nervioso simpático, que se traduce en mayor liberación de sustancias adrenales en la sangre, generando a su vez activación noradrenérgica en la amígdala, lo que potencia los sentidos, la capacidad atencional, y favorece la memoria a largo plazo.²⁷

Como se expone, la evidencia indica que la memoria para eventos marcados emocionalmente es mayor, siendo el grado de activación emocional amigdalino, un predictor de la capacidad de recordar el evento. Esto además porque la amígdala facilita la atención a estímulos salientes, enviando un feedback rápido a las regiones de procesamiento sensorial, lo que facilita la atención a estímulos emocionales de forma rápida.

Se había atribuido este papel a la activación de la amígdala y la activación paralela noradrenérgica-simpática, sin embargo, se ha encontrado que, pacientes con daño en la amígdala no muestran un efecto de favorecimiento de la memoria episódica frente a estímulos emocionales, por esta razón, se entiende que la activación noradrenérgica, no es suficiente para favorecer la memoria si no se cuenta con una amígdala funcional. La activación noradrenérgica-simpática debe coincidir con la activación de la amígdala para lograr un efecto potenciador en la memoria declarativa.²⁸

También se ha observado en pacientes con compromiso de la amígdala debido a lobectomía del lóbulo temporal, un porcentaje de casos con afectación severa de la memoria episódica general, superior al de la población sana.⁹

Por su parte, Calahorra-Romillo¹³ en cuyo estudio se intenta brindar una visión más completa de las alteraciones en memoria emocional, al abordar pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal medial, población sana, y pacientes con amígdalo-hipocampectomía, encuentra que, en pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal medial no es posible plantear una relación significativa respecto a un déficit en memoria emocional. No obstante, en pacientes con antecedente de resección de la amígdala e hipocampo derecho se presenta compromiso específicamente en el proceso de evocación de estímulos emocionales en modalidad visual. Por otra parte, los pacientes con resección de amígdala e hipocampo izquierdos presentan déficit tanto en codificación como en recuperación a nivel de memoria emocional, en modalidad verbal.

Por último, este autor¹³ señala que esta alteración se traduce en un compromiso del aprendizaje afectivo, que incide en los vínculos que estos pacientes establecen, los cuales resultan afectados, dificultando su ajuste social. A ello se suma, y en esto radica el principal interés de este estudio, que no se encuentra como parte de la revisión teórica, investigaciones que permitan dilucidar el desempeño en memoria episódica emocional, en pacientes con antecedente de TCE; relacionado posiblemente con la dificultad para delimitar lesiones que puedan asociarse de manera clara con los déficits.

Teniendo en cuenta toda la revisión bibliográfica expuesta, en esta investigación se pretende estudiar población con daño cerebral adquirido en la cual, la información es vasta, sin embargo, de acuerdo a la revisión realizada, no se ha abordado de manera amplia específicamente la memoria emocional en pacientes con TCE y aún

quedan preguntas por responder al respecto, que motivan la realización de esta investigación.

De este modo, el estudio propuesto generaría un aporte al conocimiento del daño cerebral en mención, en el campo cognitivo y funcional, que podría servir como apoyo a las diferentes áreas de manejo profesional con miras al diseño de mejores estrategias de abordaje e intervención de manera interdisciplinaria en problemáticas similares a las expuestas en esta investigación como son las consecuencias en memoria episódica debido a TCE.

Método

Esta investigación contó con una metodología cuantitativa no experimental.²⁹ Por su naturaleza, se trató de un estudio cuasi-experimental de alcance descriptivo de comparación entre grupos.³⁰ No hubo una manipulación de variable independiente. En su lugar, se conformaron dos grupos naturales de acuerdo con la presencia o no de TCE.

Participantes

Se llevó a cabo un muestreo por conveniencia con base en los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Grupo con antecedentes

De este grupo hicieron parte los participantes que tuvieran antecedentes de trauma craneoencefálico leve a moderado, en edades comprendidas entre 18 a 40 años, nivel de escolaridad mínimo noveno grado finalizado. Mínimo tres meses de evolución del TCE y máximo un año sin tratamiento de rehabilitación neuropsicológica.

Fueron excluidos aquellos que tuvieran: antecedentes de daño cerebral diferente a traumatismo craneoencefálico; antecedentes previos al trauma de enfermedad psiquiátrica de acuerdo con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-V); antecedentes de consumo de sustancias psicoactivas; alteración en la comprensión de instrucciones.

El grupo estuvo compuesto por 15 pacientes del Hospital Universitario del Valle (HUV) de la ciudad de Cali, de los cuales 8 fueron hombres y 7 mujeres (edad(M) = 31.40 edad(DE) = 5.16; (M)escolaridad = 13.27, (DE) escolaridad = 2.86).

Grupo sin antecedentes

Este grupo estuvo conformado por participantes que tuvieran entre 18 y 40 años con mínimo noveno grado finalizado de escolaridad.

Fueron excluidos aquellos que tuvieran antecedentes de daño cerebral, consumo de sustancias psicoactivas y/o enfermedad psiquiátrica de acuerdo con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, DSM-V.

El grupo estuvo compuesto por 15 participantes: 5 hombres y 10 mujeres (edad(M) = 29.40 edad(DE) = 5,69; (M)escolaridad = 14.07, (DE)escolaridad = 1.66).

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad San Buenaventura sede Bogotá y del Hospital Universitario del Valle de Cali, para esta investigación se tomó como referencia lo planteado en el código deontológico (Ley 1090 del Psicólogo Colombiano)³¹ referente al empleo del consentimiento informado, el cual está debidamente firmado por cada uno de los participantes en el presente estudio, según lo establecido en la resolución 008430 del Ministerio de Salud la cual regula el consentimiento informado en Colombia; y se ubicó el estudio en categoría de riesgo mínimo (República de Colombia, Ministerio De Salud del 04 octubre de 1993).³²

Instrumentos

El protocolo utilizado para la evaluación constó de las siguientes pruebas: Token Test, California Verbal Learning Test y Prueba de Memoria Emocional Auditivo-Visual. A continuación, se describen los diferentes instrumentos de evaluación.

Para la verificación de uno de los criterios de exclusión fue empleado:

*Token Test*³³

Es una prueba que explora la comprensión verbal usando 20 fichas de diferente color (Rojo, Negro, Azul, Blanco y Verde) que se colocan en una mesa frente al participante. La prueba consiste en seis secciones de instrucciones que van de menor a mayor complejidad según el número de acciones necesarias para resolver la tarea. Los puntos se asignan si las instrucciones se realizan correctamente o no, la prueba tiene un puntaje máximo de 36 puntos considerándose un puntaje normal de 29 -36, alteración leve en la comprensión 25-28, alteración moderada 17-24, alteración severa 09-16 y alteración muy severa 00-08. Se utilizó para descartar dificultades en la comprensión del lenguaje o de instrucciones que puedan alterar los resultados de otras pruebas.

Para llevar a cabo la evaluación de memoria fueron utilizadas las siguientes pruebas:

*Test California Verbal Learning Test (CVLT)*³⁴

Está compuesto por 7 momentos en los que se tiene en cuenta el total de palabras recordadas por el participante de una lista de 16; los 7 momentos constan de: 1.- 5 primeros ensayos en los que se presenta de forma verbal al participante la lista de 16 palabras luego de lo cual debe mencionar todas las que recuerde, en cada ensayo se asigna un punto por cada palabra recordada; 2.- Interferencia, en donde se presenta al participante una lista de 16 palabras diferentes, con la misma instrucción; 3.- Memoria a corto plazo libre, 5 minutos después del último de los 5 ensayos, se solicita al participante que mencione todas las palabras que recuerde de la primera lista ; 4.- Memoria a corto plazo con claves, se solicita al participante que mencione las palabras que recuerde

de la primera lista, pero proporcionándole ayuda con las siguientes categorías: frutas, ropa, herramientas, condimentos; 5.- Memoria a largo plazo libre, 20 minutos después se pide al participante nuevamente que mencione todas las palabras que recuerde de la primera lista; 6.- Memoria a largo plazo con claves, se solicita al participante que mencione las palabras que recuerde de la primera lista, proporcionando ayuda con las siguientes categorías: frutas, ropa, herramientas, condimentos; y 7.- Reconocimiento, se lee al participante una lista de 44 palabras entre las que se encuentran las 16 de la primera lista y el resto son distractores, solicitando que diga “sí” o “no” a cada palabra dependiendo de si estaba o no en la primera lista. Fiabilidad: 0,94. Validez del 64% (Burin, Drake & Harris, 2007).³⁵

*Prueba de Memoria Emocional Auditivo-Visual*⁹

Explora la memoria declarativa asociada con contenido emocional. Consiste en la presentación de 11 diapositivas que narran la historia de una madre con su hijo en camino a visitar al padre a su trabajo, cada una de las diapositivas se acompaña de una narración, con una versión neutra (observan un accidente) y una versión emocional (el niño sufre el accidente). Para los propósitos de esta investigación, se aplicó la versión emocional de esta prueba.

Inmediatamente después de esto se determina el “peso” del contenido emocional de la historia, con base en el criterio subjetivo del participante en una escala de 0 a 10 mediante la Escala de valor emocional y también se identifica la ponderación atribuida a las emociones básicas (felicidad, miedo, sorpresa, rabia, tristeza) percibidas en la historia, en una escala de 0 a 10 a través de la Escala de emociones básicas. Dos horas después (durante las que el paciente no puede realizar actividades o tareas verbales ni contar o hablar de la historia que se le presentó) se realiza el Recuerdo libre que constituye una medida para analizar el número de detalles visuales y auditivos que son recordados de manera verbal y espontánea por los participantes y para lo que es necesario grabar la narración para su posterior análisis, se otorga un punto por cada detalle recordado de la historia presentada siendo la máxima calificación 37 puntos. Finalmente se aplica el Cuestionario de reconocimiento que determina la cantidad de elementos reconocidos en las historias presentadas, a partir de 65 preguntas de selección múltiple que el participante debe responder.

Procedimiento

Logística

Se elaboró la propuesta de investigación que fue presentada y aprobada por el Comité de Ética de la Universidad San Buenaventura y del Hospital Universitario del Valle, simultáneamente se contactó a la investigadora que realizó la adaptación colombiana de la Prueba Emocional Auditivo Visual, quien posibilitó el acceso a esta y brindó una capacitación respecto a su aplicación. Se obtuvo la

muestra del grupo control mediante una convocatoria por redes sociales dirigida a personas de la localidad. Posteriormente, una vez que el hospital dio acceso a las historias clínicas de los pacientes de neurología, se escogió la muestra con base en los criterios de inclusión y exclusión, se estableció contacto con los participantes y se agendaron las sesiones de evaluación.

Evaluación

En el grupo control, de los 15 participantes 10 fueron evaluados de forma virtual, los 5 participantes restantes se evaluaron de forma presencial. En el grupo de personas con antecedentes de TCE, de los 15 participantes 11 fueron evaluados de forma virtual y 4 fueron evaluados de forma presencial en el HUV.

En todos los casos se solicitó a los participantes ubicarse en un lugar adecuado para el desarrollo de la evaluación, controlando posibles interrupciones y distractores, con buena iluminación y con los implementos necesarios para realizar las sesiones. En el caso de las evaluaciones virtuales, con la finalidad de evitar que los participantes registren o anoten la información presentada por el evaluador se les solicitó que siempre mantengan sus manos visibles ante la cámara.

El proceso de evaluación, tanto en la modalidad virtual (debido a restricciones por COVID) como presencial, se llevó a cabo de la siguiente manera. Primero, se realizó la lectura y firma del consentimiento informado. Segundo, entrevista para el diligenciamiento de Historia Clínica. Tercero, evaluación de comprensión de instrucciones mediante la prueba Token Test (en los casos de evaluación virtual se envió con anticipación el material para imprimir y al momento de evaluar se pidió que lo enfoquen con la cámara mientras se daba la instrucción). Cuarto, evaluación de memoria episódica mediante la curva de aprendizaje CVLT. Quinto, evaluación de memoria episódica emocional mediante Prueba de Memoria Emocional Auditivo-Visual. Las evaluaciones fueron realizadas por los investigadores principales.

Análisis estadístico

Una vez recogidos los datos de la investigación y consignados en un archivo Excel, fueron exportados al software estadístico SPSS versión 26 y se llevaron a cabo diferentes análisis de estadística descriptiva (medidas de tendencia central y dispersión) e indicadores estadísticos no paramétricos de comparación de grupos (U de Mann Whitney).

Resultados

Los resultados obtenidos en memoria episódica neutra arrojaron diferencias significativas entre los grupos en la mayoría de las subpruebas, a nivel de almacenamiento (5 ensayos), interferencia, memoria a corto y largo

plazo, y falsos positivos semánticos. El rendimiento de los pacientes con antecedente de TCE, en general es menor en las diferentes subescalas que componen el CVLT.

En cuanto a los datos obtenidos en retención inmediata, se evidencia que los pacientes con antecedente de TCE, reportaron una media de palabras recordadas de 5,20, lo que se encuentra en el límite inferior esperado (7 ± 2 elementos). Si bien en el transcurso de los ensayos se evidencia aprendizaje por parte de los pacientes con TCE mostrando una curva de aprendizaje ascendente sin pérdida de elementos con el paso del tiempo, logran un menor volumen de almacenamiento que el grupo control. En cuanto a los fenómenos patológicos que se presentan en esta fase de aprendizaje, tanto en intrusiones como perseveraciones, se identifica un rango mucho mayor que el observado en el grupo control.

En la subescala de memoria a corto plazo sin clave, los resultados del grupo con TCE oscilan entre 5 a 14 palabras evocadas, en la subescala a corto plazo con clave fueron evocadas mínimo 5 palabras, máximo 14, lo cual permite inferir que los pacientes con antecedente de TCE no se benefician de la clave semántica, y no logran evocar el número máximo de palabras presentadas.

En cuanto a la subescala de memoria a largo plazo con y sin clave el número de palabras evocadas en ambas tienen una diferencia mínima de tan solo 0.8, lo cual evidencia nuevamente escaso beneficio de la clave semántica por parte del grupo TCE. En reconocimiento de esta prueba obtuvieron una media de 14,53.

Respecto a los falsos positivos, el total de estos y específicamente aquellos semánticamente relacionados mostraron un rango mucho mayor que el grupo control, lo que no sucede en los no semánticos en donde el rango es muy similar en ambos grupos.

Los resultados obtenidos en memoria episódica emocional arrojaron diferencias significativas en la Escala de Valor Emocional, Recuerdo Libre Emocional y Reconocimiento Emocional.

En cuanto a los datos obtenidos en la valoración emocional general de la historia los pacientes con TCE tuvieron un rango de puntuación entre 0 a 8 puntos, con una media de 3,93, mientras que el grupo control tuvo unas puntuaciones entre 0 a 10 puntos y una media de 6,40 existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre grupos, incluso habiendo hecho control por la menor capacidad general de memoria episódica, lo que muestra una mayor valoración emocional de la historia por parte del grupo control.

En la evocación de información relacionada con la historia los pacientes con TCE tuvieron puntajes entre 4 a 22 con una media de 14,20, mientras que el grupo control tuvo puntajes entre 8 a 33 con una media de 25,47, lo que demuestra una mejor recuperación de información por parte del grupo control.

Tabla 1. Resultados de prueba CVTL

CVTL	Rango Min (MAX)	TCE			Control			U de Mann-Whitney	P
		M	DE	Min (Max)	M	DE	Min (Max)		
Ensayo 1 curva	0(16)	5,20	1,57	3(8)	8,20	1,21	6(10)	13,00	0,00 ***
Ensayo 2 curva	0(16)	8,47	2,44	3(11)	11,87	2,10	8(16)	30,50	0,00 ***
Ensayo 3 curva	0(16)	10,07	1,87	6(13)	13,73	1,53	11(16)	13,50	0,00 ***
Ensayo 4 curva	0(16)	11,00	1,96	6(13)	14,33	1,23	12(16)	11,50	0,00 ***
Ensayo 5 curva	0(16)	11,00	2,10	6(14)	14,53	0,83	14(16)	10,00	0,00 ***
Intrusiones curva	0(∞)	4,13	7,37	0(27)	1,07	1,28	0(4)	90,00	0,33
Perseveraciones curva	0(∞)	6,27	5,19	0(17)	2,80	1,90	0(5)	66,00	0,05
Interferencia curva	0(16)	4,87	1,55	2(8)	7,33	2,50	4(12)	47,00	0,01 **
MCP L curva	0(16)	10,07	2,58	5(14)	13,20	1,78	10(16)	35,50	0,00 ***
MCP C curva	0(16)	10,13	2,59	5(14)	13,53	1,41	12(16)	22,50	0,00 ***
MLP L curva	0(16)	9,60	2,56	6(13)	13,67	1,29	11(16)	15,50	0,00 ***
MLP C curva	0(16)	10,40	2,69	5(15)	14,07	1,33	11(16)	21,50	0,00 ***
Reconocimiento Curva	0(16)	14,53	2,13	8(16)	15,47	0,64	14(16)	83,50	0,20
Falsos positivos semánticos curva	0(14)	1,87	2,45	0(8)	0,27	0,59	0(2)	61,00	0,02 *
Falsos positivos no semánticos curva	0(14)	0,27	0,59	0(2)	0,20	0,41	0(1)	111,00	0,93
Total falsos positivos curva	0(28)	2,13	2,75	0(9)	0,47	0,74	0(2)	69,00	0,05 *

Nota: Rango= valor mínimo/máximo a nivel teórico; Min= Mínimo; Max= Máximo; M= Media; DE= Desviación Estándar; p= Significancia.; * = <0,05; ** = <0,01; *** = 0,001

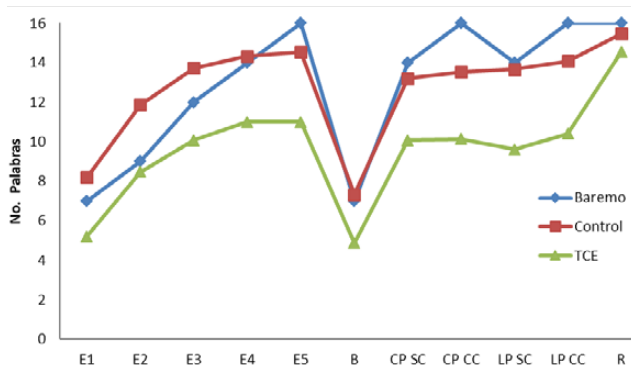


Figura 1. Curva de aprendizaje CVTL

Nota: E= Ensayo; B= Lista B; CP= Corto Plazo; LP= Largo Plazo; SC= Sin Claves; CC= Con Claves; R= Reconocimiento.

En reconocimiento también hubo una diferencia estadísticamente significativa siendo la media obtenida por el grupo con TCE de 34,53 con puntajes entre 20 a 49, mientras que la media del grupo control fue de 44,07 con puntajes entre 35 a 49.

Discusión

El objetivo planteado en esta investigación consistió en comparar el desempeño en memoria episódica en pacientes con antecedente de trauma craneoencefálico y grupo control, encontrando diferencias estadísticamente significativas en los procesos tanto de memoria episódica neutra como emocional en los dos grupos.

Tabla 2. Resultados de Prueba de Memoria Emocional Auditivo Visual

CVTL	Rango Min (MAX)	TCE			Control			U de Mann-Whitney	P
		M	DE	Min (Max)	M	DE	Min (Max)		
Escala de valor emocional	0(10)	3,93	2,89	0(8)	6,4	2,4	2(10)	60,5	0,03 *
Emociones básicas (Felicidad)	0(10)	2,2	3,41	0(10)	1,67	2,9	0(9)	99	0,53
Emociones básicas (Sorpresa)	0(10)	5,13	3,44	0(10)	5,47	3,2	0(10)	108	0,85
Emociones básicas (Miedo)	0(10)	3,8	3,43	0(10)	4,53	3,9	0(10)	102,5	0,67
Emociones básicas (Rabia)	0(10)	2,67	2,82	0(10)	2,93	3	0(8)	107,5	0,83
Emociones básicas (Tristeza)	0(10)	7,8	2,96	0(10)	7,27	2,6	1(10)	89,5	0,33
Recuerdo libre Emocional	0(37)	14,2	5,88	4(22)	25,5	6,3	8(33)	21	0 ***
Reconocimiento Emocional	0(65)	34,5	7,93	20(49)	44,1	4,3	35(49)	31	0 ***

Nota: Rango= valor mínimo/máximo a nivel teórico; Min= Mínimo; Max= Máximo; M= Media; DE= Desviación Estándar; p= Significancia.; * = <0,05; ** = <0,01; *** = 0,001

Estos resultados coinciden con lo planteado por Quijano et al.²⁰ quienes describen alteraciones en cuanto al aprendizaje audioverbal de información nueva en pacientes con TCE, siendo menor el rendimiento en la curva de memoria que en sujetos sanos. A ello se suma lo planteado por Psyrdellis y Justel²⁷ respecto al compromiso de memoria en modalidad verbal y memoria episódica emocional, respectivamente, luego de un TCE.

Específicamente se destaca de los resultados de esta investigación:

En el CVLT se encontraron diferencias significativas en los cinco ensayos de la fase de almacenamiento, en la interferencia, evocación libre y con clave tanto a corto como largo plazo y en la cantidad de intrusiones semánticas y total de falsos positivos en el reconocimiento. En la Prueba de Memoria Emocional Auditivo Visual se encontraron diferencias significativas en la escala de valor emocional, recuerdo libre y reconocimiento. En todas estas pruebas se identifica un mejor desempeño por parte del grupo control; resultados que son compatibles con lo ya mencionado por autores como Pérez, Escotto, Arango y Quintanar³⁶ quienes concluyeron que existen efectos crónicos del TCE en la memoria episódica verbal, el aprendizaje y dificultades en memoria verbal en pacientes con lesión del lóbulo temporal debido a TCE.

Con respecto a las diferencias significativas en el recuerdo libre tanto a corto como largo plazo, con y sin claves semánticas para la recuperación de la información del CVLT, Vakil et al.¹⁷ mencionan que los pacientes con TCE moderado y grave muestran un déficit significativo en la recuperación de información y que la gravedad del déficit está relacionada con el tiempo de evolución del TCE. También Paterno, Folweiler y Cohen¹² señalan alteraciones en los procesos de codificación y recuperación posterior a un TCE; sin embargo, en los resultados obtenidos en esta investigación, si bien se observan diferencias significativas en la recuperación de información entre ambos grupos, es importante mencionar que el bajo puntaje del grupo con TCE podría ser consecuencia de su bajo volumen de almacenamiento y no tanto de una dificultad para recuperar información. Lo anterior se puede observar al comparar la diferencia de palabras evocadas entre el último ensayo y el recuerdo libre con claves de ambos grupos, siendo esta diferencia de 0.60 puntos en los pacientes con TCE y de 0.46 en el grupo control, es decir ambos grupos recuperan casi la totalidad de palabras aprendidas previamente con una pérdida mínima de alrededor de una palabra. Con relación a la interferencia, si bien hay una diferencia significativa entre grupos, el puntaje obtenido por parte del grupo con antecedente de TCE es el que se esperaría según el número de palabras recordadas en el primer ensayo.

También es importante mencionar lo planteado por Phillips, Parry, Mandalis y Lah¹⁸ y Dangond-Jimenez y

Ruiz-Brito¹⁹ quienes mencionan un funcionamiento ejecutivo deficitario en pacientes con TCE y señalan que las dificultades en memoria episódica de estas personas están relacionadas con un deterioro de las funciones ejecutivas, esto se podría observar en una diferencia en la cantidad de palabras evocadas entre la evocación libre y con claves de la curva de aprendizaje, con un notable beneficio de las claves semánticas; sin embargo, en la presente investigación el grupo con TCE no se benefició de las claves semánticas y no hubo ganancia entre el recuerdo libre con y sin claves. Lo anterior sugiere que, en el caso de este grupo las dificultades en memoria episódica no se ven afectadas de manera significativa por déficits ejecutivos, a pesar de esto, es importante mencionar que los pacientes sí refieren dificultades ejecutivas en su diario vivir después del TCE, como inconvenientes para controlar impulsos, agresividad, problemas para concentrarse y para planificar.

Resulta interesante señalar la coincidencia respecto a los resultados de la investigación realizada por Vakil et al.¹⁷ sobre el rendimiento de pacientes con TCE moderado a grave a partir de la evaluación de la memoria episódica por medio de lista de palabras e historias. Si bien se había planteado que se encontraría una diferencia, dado que la historia sería menos exigente respecto a la función ejecutiva al contar con una estructura lógica organizada; se encuentra que el desempeño resulta igual de comprometido en ambas condiciones, lo cual coincide con lo encontrado en esta investigación.

Con respecto a las diferencias no significativas en el CVLT, en las intrusiones y perseveraciones, si bien no se observa un valor de significancia relevante, sí se identifica una amplia diferencia en el rango de número de fenómenos patológicos obtenidos entre ambos grupos evaluados. Debido a esta dispersión en los puntajes y la desviación típica obtenida por parte del grupo con TCE, el análisis estadístico no arroja un nivel de significancia relevante, sin embargo, sí se identifica una mayor cantidad de este tipo de fenómenos patológicos en las personas con TCE, lo cual coincide con lo planteado por Barrera (21), en relación a la presencia de fenómenos patológicos en pacientes con este antecedente.

Es necesario aclarar que, debido a la heterogeneidad del grupo con antecedente de TCE, algunos pacientes presentan un alto contenido intrusivo y perseverativo, identificando que, lo anterior está en relación con la severidad del trauma, siendo los pacientes con trauma craneoencefálico moderado, quienes presentan mayor cantidad de estos fenómenos patológicos.

En el caso del reconocimiento de CVLT, se esperaba fuese un aspecto con un valor de significancia que representara diferencias, teniendo en cuenta que, en la literatura se plantea un desempeño menor en pacientes con TCE, en memoria episódica en la fase de codificación, almacenamiento y recuperación. El desempeño similar en ambos

grupos en cuanto al reconocimiento, indicaría que, tanto el grupo control, como el grupo con antecedente, codifica la información presentada y la diferencia radicaría principalmente en el volumen de aprendizaje que logran, el cual es menor en personas con TCE.

En memoria emocional, a partir de estímulos visov verbales, se observa en el presente estudio una diferencia estadísticamente significativa en la fase de reconocimiento, con un mejor desempeño por parte del grupo control. Estos resultados sugieren que la información emocional fue codificada en menor proporción por parte del grupo con antecedente de TCE, lo que coincidiría con la disminución en el efecto de potenciación de la memoria a partir de contenidos emocionales planteada por Dolcos et al.¹⁶ que se basa en la interacción de áreas temporales mediales y prefrontales, las cuales están afectadas en pacientes con daño cerebral. En lo que respecta a recuerdo libre emocional, se identifica un mejor desempeño del grupo control, esto sugiere que el procesamiento de estímulos con relevancia emocional, potenciaría el recuerdo en los pacientes sanos, en comparación con pacientes que presentan antecedente de TCE. Esto, además, se relaciona con Palma y Horta²² quienes evidencian que pacientes con TCE muestran defectos en la recuperación de memoria asociada a emociones.

En cuanto a las diferencias no significativas, en la Prueba de Memoria Emocional Auditivo Visual no se encontró un valor de significancia importante en la Escala de Emociones Básicas entre ambos grupos, es decir, el rendimiento de los participantes indica que no se presentan diferencias significativas en cuanto a la valoración de la presencia de una determinada emoción (felicidad, sorpresa, miedo, rabia, tristeza), en el grupo control y el grupo con antecedente de TCE. La diferencia radica en qué tan emocional consideran la historia; identificando que el grupo control la valora como más emocional. Podría pensarse que, en el caso del grupo con TCE, al valorar la historia con un menor valor de contenido emocional, implicaría un menor nivel de alertamiento, a sabiendas que el recuerdo de contenido emocional incrementa la activación a nivel de la amígdala, lo cual favorece el procesamiento sensorial, la capacidad atencional y la memoria a largo plazo.²⁷

De acuerdo a lo mencionado por Dolcos et al.¹⁶ en la activación, codificación y consolidación de la memoria emocional estaría involucrado el lóbulo temporal medial (amígdala-hipocampo) y en la fase de recuperación adicionalmente se incluye la corteza prefrontal medial. Se señala además que, no solo se requiere una activación simpática y amigdalina simultánea durante la codificación para lograr un efecto potenciador de la memoria, sino que debe tratarse de una amígdala funcional, dado que, en pacientes con daño en esta estructura, no se presenta este efecto, esto puede tener relación con los datos obtenidos

en esta investigación, pues como se ha señalado antes, los pacientes con antecedentes de TCE presentan diferencias significativas en cuanto a la codificación de la información, en la que precisamente mediaría la activación de la amígdala, de acuerdo a la literatura.

Finalmente hay que mencionar que todas estas alteraciones identificadas, afectan la habilidad de los pacientes para aprender efectivamente, lo que se traduce en dificultades principalmente en el contexto educativo y laboral (pérdida de empleo, abandono escolar), incidiendo en los vínculos que estos pacientes establecen, los cuales resultan afectados, dificultando su ajuste social, de igual manera, las dificultades para asignar adecuadamente un valor emocional a las experiencias, podría ocasionar que las personas se expongan mucho más a situaciones que atenten contra su seguridad, debido a la dificultad para asignar emociones, como por ejemplo el miedo, a ciertas situaciones que deberían recordarse como peligrosas con el objetivo de salvaguardar nuestra vida.¹³

Conclusiones

En resumen, se evidencia respecto al desempeño en memoria episódica neutra en pacientes con antecedente de TCE, compromiso a nivel de almacenamiento, un número mayor de fenómenos patológicos que está en relación con la severidad del trauma, y un bajo rendimiento en la fase de evocación, que corresponde a un bajo volumen de aprendizaje. En cuanto a memoria episódica emocional, se evidencia que, los pacientes que conforman el grupo con antecedente de TCE, presentan un desempeño inferior en la capacidad para estimar el valor o peso emocional de la información, lo que posiblemente incide en la codificación de la misma que también se encuentra disminuida. Esto finalmente se refleja en el desempeño en cuanto a evocación, encontrando que, podría verse afectado el efecto de potenciación sobre la memoria, generado por estímulos emocionales.

Recomendaciones para futuros estudios y limitaciones de la presente investigación

Se debe tener en cuenta para futuros estudios, contemplar la evaluación del desempeño en las fases del proceso mnésico en función de la severidad del trauma para poder tener datos sobre las diferencias en las consecuencias del TCE sobre la memoria con estímulos tanto neutros como emocionales dependiendo de la severidad del trauma. Sumado a ello, se considera pertinente apostar en el desarrollo de instrumentos que posibiliten evaluar la memoria episódica emocional, los cuales contemplen la diferenciación frente al procesamiento de información emocional de acuerdo a modalidad sensorial visual y verbal, con miras a la comprensión de los procesos que posibiliten aportar en cuanto a perspectivas de rehabilitación.

Finalmente, como limitaciones vale la pena precisar la dificultad para encontrar instrumentos que per-

mitan abordar el componente emocional de la memoria episódica, teniendo en cuenta la importancia del efecto potenciador de los estímulos emocionales en este proceso. Se podría agregar que, el instrumento empleado en la presente investigación para evaluar memoria emocional no permite hacer una diferenciación con puntajes entre el componente visual y verbal de la memoria episódica, sino que este puntaje está integrado; por tanto, no es posible plantear un análisis estadístico específico para cada modalidad sensorial.

Otra limitación a tener en cuenta fue la dificultad tanto para obtener la muestra, debido a que muy pocas personas cumplían con los criterios de inclusión y exclusión y varios de los que lo hacían no accedían a participar, como también la dificultad para acceder a ella, pues a pesar que desde un inicio se planteó la posibilidad de realizar evaluaciones virtuales, algunos participantes preferían realizar la sesión presencial, sin embargo, debido a la situación de distanciamiento social generada por la COVID-19 prefirieron no participar en la investigación.

Referencias

1. Arango, J.C., & Olobarrieta, L. Daño cerebral. México: Manual Moderno; 2019
2. Charry JD, Cáceres JF, Salazar AC, López LP, Solano JP. Trauma craneoencefálico. Revisión de la literatura. *Rev chil neurocir.* 2019;43(2):177–82. Disponible en: <http://doi.org/10.36593/rev.chil.neurocir.v43i2.82>
3. Laureano, Q. TRAUMA Abordaje inicial en los servicios de urgencias. 5ta. Ed. Cali Colombia: Editorial Salamandra; 2015.
4. Murciego Rubio P, García Atarés N. Secuelas del daño cerebral adquirido, estudio sobre las necesidades terapéuticas. *Rev logop foniatr audiol.* 2019;39(2):52–8. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.rfa.2019.02.001>
5. Castillo de la Portilla, A., & Romero Martínez, C. Nivel de correlación entre la Escala de Marshall y Uscanga con Escala de Glasgow en pacientes con diagnóstico de Traumatismo Cráneo Encefálico en el Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos en el periodo comprendido de enero del 2012 a marzo del 2012. [Tesis de posgrado]. México: Universidad Autónoma de México; 2013. Recuperado a partir de: <https://core.ac.uk/download/pdf/55519008.pdf>
6. Verger Maestre K, Serra Grabulosa JM, Junqué Plaja C, Álvarez Amador A, Bartrés Faz D, Mercader Sobrequés JM. Estudio de las secuelas a largo plazo de los traumatismos craneoencefálicos: evaluación de la memoria declarativa y procedimental y de su sustrato neuroanatómico. *Rev Neurol [Internet].* 2001;33(01):30. Disponible en: <http://doi.org/10.33588/rn.3301.2001103>
7. Justel N, Psyrdellis M, Ruetti E. Modulación de la memoria emocional: una revisión de los principales factores que afectan los recuerdos. *Suma Psicol.* 2014;20(2):163. Disponible en: <http://doi.org/10.14349/sumapsi2013.1276>
8. Palma, B.H., & Horta, E. Traumatismo encefalocraneano: Apatía, descontrol emocional y trastorno de la autoconciencia. *Rev GPU.* 2016;12(1): 42-50. Disponible en: <https://sodepsi.cl/wp-content/uploads/2020/09/GPU-2016-1.pdf>
9. Botelho De Oliveira S, María L, Prada A, Carlos A, Fandiño J, Bezerra Tomaz A, et al. Evaluación de la memoria declarativa asociada con contenido emocional en pacientes lobectomizados [Internet]. *Redalyc.org.* [citado el 28 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/805/80500203.pdf>
10. Ballesteros, J. I., & Rubinstein, W. Memoria emocional en sujetos con enfermedad de Alzheimer. In X Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología XXV Jornadas de Investigación XIV Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. Buenos Aires: Acta Académica; 2018. P. 64-65. Disponible en <https://www.aacademica.org/000-122/301.pdf>
11. González, B., Jodar, M., & Muñoz, E. Neuropsicología. Madrid: Editorial UOC; 2013
12. Paterno R, Folweiler KA, Cohen AS. Pathophysiology and treatment of memory dysfunction after traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(7). Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s11910-017-0762-x>
13. Calahorra Romillo A. Estudio de la memoria emocional en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Universidad Autónoma de Madrid; 2015. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10486/669674>
14. Kan IP, Alexander MP, Verfaellie M. Contribution of prior semantic knowledge to new episodic learning in amnesia. *J Cogn Neurosci.* 2009;21(5):938–44. Disponible en: <http://doi.org/10.1162/jocn.2009.21066>
15. Junqué C. Valoración del daño axonal difuso en los traumatismos cráneo-encefálicos. *Escr Psicol.* 2008;2(1):54–64. Disponible en: <http://doi.org/10.24310/espiescps.v2i1.13359>
16. Dolcos F, Katsumi Y, Weymar M, Moore M, Tsukiura T, Dolcos S. Emerging directions in emotional episodic memory. *Front Psychol.* 2017;8:1867. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01867>
17. Vakil E, Greenstein Y, Weiss I, Shtein S. The effects of moderate-to-severe Traumatic Brain Injury on episodic memory: A meta-analysis. *Neuropsychol Rev.* 2019;29(3):270–87. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s11065-019-09413-8>
18. Phillips NL, Parry L, Mandalis A, Lah S. Working memory outcomes following traumatic brain injury in children: A systematic review with meta-analysis. *Child Neuropsychol.* 2017;23(1):26–66. Disponible en: <http://doi.org/10.1080/09297049.2015.1085500>
19. Dangond Jimenez S, Ruiz Brito LA. Caracterización del aprendizaje en pacientes con daño neu-

- rológico y alteraciones en las funciones ejecutivas: estudio teórico. 2018 [citado el 28 de junio de 2022]; Disponible en: <https://repository.ucc.edu.co/handle/20.500.12494/7249>
20. Quijano MC, Arango JC, Cuervo MT, Aponte M. Neuropsicología del trauma craneoencefálico en Cali, Colombia. Rev cienc salud. 2012 [citado el 28 de junio de 2022];10(1):21–31. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-72732012000100003
 21. Arias B, Patricia L. Alteraciones de memoria declarativa según la severidad del trauma craneoencefálico en militares del Ejército Nacional. 2011 [citado el 28 de junio de 2022]; Disponible en: <http://bibliotecadigital.usb.edu.co/handle/10819/2013>
 22. Palma, B.H., & Horta, E. Traumatismo encefalocraneano: Apatía, descontrol emocional y trastorno de la autoconciencia. Rev GPU. 2016;12(1): 42-50. Disponible en: <https://sodepsi.cl/wp-content/uploads/2020/09/GPU-2016-1.pdf>
 23. Palma, B. H., & Horta, E. Traumatismo encefalocraneano y personalidad II: descontrol conductual, agresividad y falta de empatía. Rev GPU. 2016;12(2): 156-164. Disponible en: <https://sodepsi.cl/wp-content/uploads/2020/09/GPU-2016-2.pdf>
 24. Rodríguez-Duarte C. Estudio de la relación entre control inhibitorio y memoria en Educación Primaria. [Tesis de maestría]. La rioja: Unir; 2017. Disponible en: <https://reunir.unir.net/handle/123456789/4729>
 25. Botelho de Oliveira S, Acevedo Prada LM, Conde Cotes C, Fandiño Franky J, Bezerra Tomaz C. Evaluación de la memoria declarativa asociada con contenido emocional en pacientes lobectomizados. Rev Latinoam Psicol. 2008;40(2):229–41. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-05342008000200003
 26. Bossio M, Justel N. Impacto de un estilo de vida activo sobre la memoria emocional. Acción psicol. 2018;15(1):39–56. Disponible en: <http://doi.org/10.5944/ap.15.1.21446>
 27. Psyrdellis M, Justel NR. Uso del propranolol como modulador de la memoria y el aprendizaje en modelos animales. Av Psicol Latinoam. 2016;34(3):565. Disponible en: <http://doi.org/10.12804/apl34.3.2016.10>
 28. De Voogd LD, Fernández G, Hermans EJ. Awake reactivation of emotional memory traces through hippocampal–neocortical interactions. Neuroimage. 2016;134:563–72. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.026>
 29. Appelbaum M, Cooper H, Kline RB, Mayo-Wilson E, Nezu AM, Rao SM. Journal article reporting standards for quantitative research in psychology: The APA Publications and Communications Board task force report. Am Psychol. 2018;73(1):3–25. Disponible en: <http://doi.org/10.1037/amp0000191>
 30. Fernández Collado, C., Baptista Lucio, P., & Hernández Sampieri, R. Metodología de la Investigación. 6ta ed. México: Editorial McGraw Hill; 2014.
 31. Ley 1090 de 2006 - Gestor Normativo [Internet]. Gov.co. [citado el 28 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=66205>
 32. Ministerio de Salud de la República de Colombia. Resolución 8430 de 1993. 1993. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
 33. De Renzi E, Faglioni P. Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. Cortex. 1978;14(1):41–9. Disponible en: [http://doi.org/10.1016/s0010-9452\(78\)80006-9](http://doi.org/10.1016/s0010-9452(78)80006-9)
 34. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test--Second Edition. PsycTESTS Dataset. American Psychological Association (APA); 2016. Disponible en: <https://doi.apa.org/doiLanding?doi=10.1037%2Ft15072-000>
 35. Burin, D., Drake, M., & Harris, P. Evaluación neuropsicológica en adultos. Buenos Aires: Paidós; 2007.
 36. Pérez, M., Escotto, E.A., Arango, J.C., & Quintanar, L. Rehabilitación neuropsicológica. Estrategias en trastornos de la infancia y del adulto. México: Manual Moderno; 2014.

Declaraciones de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento: El trabajo fue autofinanciado, el equipo de investigación tuvo los recursos, las herramientas y los vínculos con las diferentes instituciones para realizar el estudio.

Agradecimientos: A la Universidad San Buenaventura, al Hospital Universitario del Valle y el Dr. Gabriel Arteaga que permitieron que este estudio se lleve a cabo y dieron acceso a la población necesaria. De manera muy especial a la Dra. María Rocío Acosta directora de la Maestría de Neuropsicología Clínica de la Universidad San Buenaventura, que apoyó con comentarios, análisis y sugerencias para la presente investigación. A la Dra. Silvia Botelho de Oliveira, autora de la adaptación a población colombiana de la Prueba de Memoria Emocional Auditivo Visual, que autorizó el acceso a la misma, capacitó para su aplicación y brindó sus comentarios. A todos los participantes que accedieron a ser parte de esta investigación.

Ejecución en el Test de Fluidez Verbal en pacientes con Trastorno Neurocognitivo Leve

Verbal fluency performance in patients with Mild Neurocognitive Disorder

MSc. Andrea Uribe-Pérez,¹ Ph.D. Juan Francisco Flores-Vázquez,² Ph.D. Alejandra Mondragón-Maya,³
Ph.D. Guillermina Yañez-Tellez,¹ Ph.D. Yaneth Rodríguez-Agudelo⁴

Resumen

Objetivo. Comparar aspectos cuantitativos y cualitativos de la ejecución del test de fluidez verbal (TFV) semántica (animales) y fonológica (F, A, S y M), en pacientes con Trastorno Neurocognitivo Leve (TNL) y un grupo control. **Método.** La muestra se compuso de 70 participantes: 35 con diagnóstico de TNL con una media de 71.5 (\pm 8) años de edad y escolaridad de 13.1 (\pm 3.6) y 35 individuos como grupo control con edad media de 72.1 (\pm 7.1) con 13.2 (\pm 3.7) años de escolaridad. Se realizó un análisis de la ejecución del TFV en términos de: número de aciertos y errores, número y tamaño de agrupaciones, número de saltos. **Resultados.** No se observaron diferencias significativas entre grupos en número de aciertos y errores. No obstante, se encontraron diferencias respecto a las estrategias empleadas, el grupo control mostró mayor número de agrupaciones que el grupo con TNL en los TFV semántica y fonológica. Asimismo, el tamaño de las agrupaciones en el TFV fonológica fue mayor en el grupo control que en los pacientes con TNL. No se encontraron diferencias entre grupos en el número de saltos. **Conclusiones.** El análisis cualitativo del TFV aporta mayor información sobre el procesamiento cognitivo, y puede ser una herramienta de utilidad para diferenciar el funcionamiento ejecutivo del envejecimiento normal y del TNL, en un breve periodo de tiempo.

Palabras clave: Trastorno Neurocognitivo Leve, Fluidez Semántica, Fluidez Fonológica, Agrupamientos, Saltos

Abstract

Aim. To compare quantitative and qualitative aspects of semantic (i.e., animals) and phonological (i.e., F, A, S, M) verbal fluency test (VFT) in Mild Neurocognitive Disorder (mNCD) patients and healthy controls. **Method.** The sample was comprised by 70 participants: 35 mNCD patients, with a mean age of 71.5 (\pm 8) years old and 13.1 (\pm 3.6) years of formal education; and 35 healthy controls, with a mean age of 72.1 (\pm 7.1) years old, and 13.2 (\pm 3.7) years of formal education. A VFT analysis, in terms of hits and errors, clusters' number and size, and number of switches was performed. **Results.** No significant differences among groups were observed in hits and errors. However, statistical differences were found regarding the employed strategies, whereas healthy controls achieved more clusters than the mNCD group in both semantic and phonological VFT. Moreover, the clusters' size of phonological VFT was larger in healthy controls than mNCD. No differences were found among groups in number of switches. **Conclusions.** Qualitative analysis of VFT provide more specific information regarding cognitive processing and may be a useful tool to differentiate the executive functioning of healthy aging and mNCD, in a brief period of time.

Keywords: Mild Cognitive Disorder, Semantic Fluency, Phonological Fluency, Clusters, Switches

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 3, 2022

Introducción

El trastorno neurocognitivo leve (TNL) es una patología que se caracteriza por alteraciones cognitivas en uno o más dominios con preservación de las actividades básicas de la vida diaria. El diagnóstico se realiza

mediante la evaluación neuropsicológica de los seis dominios cognitivos establecidos por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5): atención, función ejecutiva, memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales y cognición social.¹ Las investigaciones

¹Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Residencia en Neuropsicología Clínica.

²Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez, Laboratorio de Demencias, Ciudad de México, México.

³Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Carrera de Psicología, Ciudad de México, México.

⁴Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez, Laboratorio de Neuropsicología clínica. Ciudad de México, México.

Correspondencia:

Yaneth Rodríguez-Agudelo
Insurgentes Sur 3877, Colonia La Fama, Tlalpan.
Ciudad de México, México. C.P 14269
Tel: (5255)55287878
E-mail: yaneth_r@hotmail.com

se han centrado en la caracterización del TNL como fase prodrómica del trastorno neurocognitivo mayor (TNM), y se le ha dado mayor importancia al declive de los procesos mnésicos.²⁻⁷ Sin embargo, en el TNL también se pueden encontrar alteraciones en procesos verbales como denominación y fluidez, procesos que declinan con mayor frecuencia con la edad. La fluidez verbal es una función compleja, ya que se integra de otras funciones cognitivas que también se alteran durante el envejecimiento, como las funciones ejecutivas.⁸

En neuropsicología, los tests de fluidez verbal semántica (TFVS) y fonológica (TFVF) se emplean con frecuencia como parte de las pruebas de tamizaje. Son pruebas breves, económicas y sensibles a la detección de daño cerebral.^{9,10} Se solicita al paciente generar el mayor número de palabras dentro de un tiempo determinado y con una regla específica. Evalúan componentes del acceso al léxico, memoria de trabajo, organización y flexibilidad.⁹⁻¹² Se califican de manera cuantitativa de acuerdo con el número de palabras que la persona logra producir dentro de un tiempo límite establecido. Sin embargo, la riqueza del análisis cualitativo, como los saltos y agrupaciones, da pautas para identificar las estrategias que una persona utiliza para cumplir el objetivo planteado, aportando mayor información sobre el funcionamiento cognitivo en un breve periodo de tiempo.^{9,13-15} Se ha observado que un adecuado rendimiento en TFVS se relaciona con el uso eficiente de las agrupaciones y número de saltos.¹⁶

De acuerdo con Troyer et al.¹⁴ las estrategias de ejecución empleadas son:

Agrupaciones (clusters). Son las subcategorías fonológicas y semánticas conformadas durante la cadena evocativa. Es la sucesión de palabras consecutivas con un alto grado de proximidad léxica. Las agrupaciones se definen a priori mediante la clasificación empleada por Troyer et al.¹⁴ Dicha estrategia se ha relacionado con las redes de la memoria semántica y la actividad de la corteza temporal.

Saltos (switches). Son los cambios realizados entre subcategorías, y se han asociado con la actividad estratégica prefrontal (búsqueda eficiente y flexibilidad cognitiva).⁹

Se han encontrado pocos estudios de pacientes con TNL, enfocados en tareas de fluidez verbal y en el uso de las estrategias para su solución. Las investigaciones que comparan las estrategias empleadas en el TFV (aciertos, errores, tamaño de agrupaciones, número de agrupaciones y saltos), reportan resultados contradictorios.^{9,17-24} Revisando la literatura se ha encontrado un menor número de trabajos de investigación en TFVF en comparación con TFVS. Dichas investigaciones refieren la necesidad de un análisis cuantitativo y cualitativo del TFV y una muestra que permita establecer las diferencias de un grupo control y de pacientes con TNL.^{13,17,25} Dadas las inconsistencias reportadas y la falta de estudios que exploran el TFVF, el objetivo del presente estudio fue analizar y comparar

aspectos cuantitativos y cualitativos de la ejecución del TFVS y TFVF en pacientes con TNL y un grupo control. Dado que las estrategias de ejecución del TFV requieren de procesos ejecutivos que podrían estar alterados en el TNL, las hipótesis de trabajo de la presente investigación son: 1) Los pacientes con TNL obtendrán menor número de agrupaciones que los participantes control y; 2) el tamaño de tales agrupaciones será menor en los pacientes con TNL en comparación con el grupo control. Se espera que ambas variables de interés, es decir, número y tamaño de las agrupaciones, se comporten de manera similar tanto en TFVF como en TFVS.

Método

Muestra. Se evaluaron 35 pacientes con diagnóstico de TNL y 35 personas sanas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), de México. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del INNN y se apegó a los principios aceptados en las Declaraciones sobre investigación clínica de Helsinki.²⁶ Todos los participantes del estudio firmaron una carta de consentimiento informado. La edad mínima de los participantes fue de 55 años. El grupo de pacientes con TNL fue diagnosticado mediante los criterios clínicos del DSM-5.¹ El grupo control fue similar en sexo y edad al grupo con TNL; con un puntaje igual o mayor a 28 en el Mini Mental State Examination (MMSE).²⁷ Fueron excluidos los participantes con algún padecimiento neuropsiquiátrico en grado severo y sin un adecuado tratamiento farmacológico, así como aquellos con antecedentes de abuso de alcohol o drogas, y de otra enfermedad del sistema nervioso central.

Valoración clínica y neuropsicológica. Se realizó una primera evaluación y exploración clínica para identificar a posibles pacientes con TNL. Se utilizaron los siguientes instrumentos: MMSE,²⁷ Clinical Dementia Rating (CDR)²⁸ e Índice de Funcionalidad de Barthel.²⁹ Posteriormente, se llevó a cabo una evaluación clínica subsecuente, en la cual se tomaron en cuenta los criterios del DSM-5¹ para establecer el diagnóstico de TNL. Para evaluar los criterios de inclusión y exclusión de la muestra, se utilizaron dos cuestionarios: Patient Health Questionnaire (PHQ-9)³⁰ y la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage.³¹ Los datos sociodemográficos se obtuvieron con un cuestionario dirigido a cuidadores primarios. Una vez captados los participantes, se les aplicó el TFVS (animales), y TFVF (F, A, S, M),³² como parte de una batería completa para valorar diferentes funciones cognitivas. Para la aplicación del TFVS, se pidió a los participantes que nombraran la mayor cantidad de animales posibles durante un minuto. Se les especificó que las palabras derivadas –es decir, perrito, perrote– no serían correctas. En el caso del TFVF, se pidió a los participantes que nombraran palabras que empezaran con las letras F, A, S, ó

M, según fuera el caso. Se les especificó que no se tomarían en cuenta palabras derivadas –es decir, fue, fueron, fuimos– ni nombres propios –Fabiola, Francia. El orden de aplicación fue el mismo en todos los casos: F, A, S, M, animales. La producción de palabras se audiógrabó y se registró de manera escrita.

Procedimiento. En la consulta externa del INNN, un neurólogo especializado en demencias, realizó la evaluación preliminar para la identificación de pacientes con posible TNL, a los cuales canalizó al Laboratorio de Neuropsicología en donde se explicaron los objetivos del estudio y el procedimiento a seguir, tanto a pacientes como a sus cuidadores. La participación fue voluntaria. Se acordó una cita para llevar a cabo la evaluación clínica subsecuente y la valoración neuropsicológica. La sesión tuvo una duración aproximada de 60 minutos y se llevó a cabo en un consultorio con adecuada iluminación y aislado de ruido. Los participantes del grupo control pertenecieron a diferentes Centros Culturales del Instituto Nacional de las Personas Adultas de la Ciudad de México. Fueron seleccionadas aquellas personas con características similares al grupo con TNL respecto a sexo, edad y escolaridad.

Análisis de Datos

Se realizó el análisis cuantitativo y cualitativo del TFVS y TFVF, de acuerdo con los criterios de Troyer et al.¹⁴ Las variables consideradas fueron: a) número de aciertos, b) número de errores, c) número de agrupaciones, d) tamaño de las agrupaciones (se contabilizaron los elementos de una agrupación a partir de la segunda palabra asociada, incluyendo los errores de perseveración), e) número de saltos.

El análisis estadístico de los datos obtenidos se elaboró con el programa SPSS versión 23. Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de datos sociodemográficos. Se empleó ANOVA de un factor con nivel de significancia de $p < 0.05$, para comparar las variables dependientes (número de aciertos, número de errores,

número de agrupaciones, tamaño de agrupaciones y número de saltos) entre grupos. Se calculó la f de Cohen para verificar el tamaño del efecto de las variables dependientes entre grupos. Para reducir la probabilidad de cometer error tipo I por comparaciones múltiples, se realizó la corrección FDR de Holm-Bonferroni.³³

Resultados

Se captaron 100 participantes con probable diagnóstico de TNL, de los cuales 35 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

La muestra final se compuso de 70 personas, 35 pacientes con TNL y 35 sujetos sanos, de los cuales 46 (65.7%) fueron mujeres y 24 (34.2%) fueron hombres. En la Tabla 1 se presenta la frecuencia y porcentaje del sexo y la ocupación actual, así como la media y desviación estándar de la edad y escolaridad por grupos. Se observa que la mayoría de los participantes no se encontraban laboralmente activos durante el periodo de valoración. Como

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de la muestra.

	Grupo Control	Grupo TNL	χ^2 / t	p
Sexo				
Mujeres	23 (66%)	23 (66%)	0.000	0.599
Hombres	12 (34%)	12 (34%)		
Ocupación actual			6.372	0.095
Profesionista	5 (14%)	4 (11%)		
Técnico	0 (0%)	4 (11%)		
Hogar/Jubilados	30 (86%)	27 (78%)		
Edad	71.54 (± 8.04)	72.17 (± 7.19)	-0.345	0.732
Escolaridad	13.11 (± 3.66)	13.29 (± 3.77)	-0.193	0.848
MMSE (Puntaje total)	28.54 (± 1.19)	26.74 (± 1.94)	4.66	0.001**
Barthel	-	97.71 (± 4.90)	-	-
CDR	-	0.51 (± 0.28)	-	-
PHQ	-	4.62 (± 4.15)	-	-

TNL = Trastorno Neurocognitivo Leve

** $p < 0.01$. En donde: MMSE= Mini-Mental State Examination; Barthel= Índice de Funcionalidad de Barthel; CDR= Clinical Dementia Rating; PHQ-9= Patient Health Questionnaire.

Tabla 2. Número de aciertos y errores por grupo en la prueba fluidez verbal (fonológico F A S M) y semántico (animales).

		F	A	S	M	Animales
Aciertos	Grupo control	10.66 (4.16)	10.20 (4.16)	10.17 (4.19)	11.54 (4.85)	16.63 (4.84)
	Grupo TNL	10.09 (4.31)	9.23 (3.58)	9.40 (4.19)	10.43 (4.05)	15.71 (4.90)
	F	0.318	1.095	0.592	1.085	0.615
	p	0.57	0.29	0.44	0.30	0.43
	f	0.28	0.48	0.38	0.55	0.46
Errores	Grupo control	0.86 (1.28)	0.91 (1.22)	1.34 (1.23)	0.89 (1.34)	0.91 (1.40)
	Grupo TNL	1.03 (1.20)	0.71 (0.92)	1.17 (1.56)	0.83 (0.95)	1.09 (1.09)
	F	0.318	1.09	0.592	1.08	0.130
	p	0.514	0.700	0.514	0.057	0.514
	f	0.08	0.10	0.08	0.03	0.09

M= media

DE= Desviación Estándar

TNL= trastorno Neurocognitivo Leve

se esperaba, los resultados del MMSE mostraron diferencias significativas entre grupos, siendo el grupo con TNL el que obtuvo menor puntuación. Cabe mencionar que en la escala del CDR, los pacientes presentaron un puntaje promedio de 0.51, lo que corresponde a deterioro cognitivo leve. Por último, las escalas empleadas sobre el nivel de funcionalidad y sintomatología psiquiátrica, presentaron puntajes promedio, los cuales fueron considerados como criterios de inclusión de la muestra.

La Tabla 2 muestra la comparación del número de aciertos y errores, no se observaron diferencias significativas entre los grupos. Asimismo, se observó que el tamaño del efecto fue grande en el número de aciertos de las letras A, M y en animales.

Análisis cualitativo (agrupaciones y saltos)

El análisis cualitativo da pautas para identificar las estrategias que una persona utiliza para realizar la prueba. Dicho análisis mostró diferencias significativas entre los grupos en el número de agrupaciones de ambas TFV (fonológica y semántica), con un tamaño del efecto pequeño. Se puede observar mayor número de agrupaciones en el TFVS en ambos grupos (Tabla 3).

En la Tabla 4 se muestra la comparación del tamaño de las agrupaciones, en donde se observan diferencias significativas en las subcategorías fonológica F, S y M, así como en la semántica. Sin embargo, la letra S del TFVF y el TFVS de la categoría de animales dejaron de ser significativas después de la corrección FDR Holm-Bonferroni.³³ El tamaño del efecto de en la letra F, S y M es pequeño, y en animales es grande.

Finalmente, no se observaron diferencias significativas entre grupos en el número de saltos en el TFVF ni en TFVS, presentando un tamaño del efecto pequeño.

Discusión

El objetivo de la investigación fue describir y comparar los aspectos cuantitativos y cualitativos del TFVF y TFVS de pacientes con TNL con respecto a un grupo control. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en número de aciertos y errores, sin embargo, hubo diferencias en el análisis de las estrategias utilizadas para realizar las tareas, el grupo control mostró mayor número y tamaño de agrupaciones que el grupo TNL.

Los resultados respecto al número total de aciertos y errores, muestran un desempeño similar entre los pacientes con TNL y el grupo control. Esto es inconsistente con algunos estudios previos.^{9,17,18} Sin embargo, también existen reportes en los que no se encontraron diferencias en el desempeño de las pruebas de fluidez verbal entre TNL y controles sanos.^{23,34} Los resultados contradictorios se pueden explicar por las características sociodemográficas de las muestras en las diversas investigaciones, al criterio usado en el TFV (es decir, las letras o categorías exploradas, por ejemplo, F, A, S, ó animales), al tipo de TNL (amnésico, no amnésico, mixto), así como a los estadios de la enfermedad en los que se encontraban los pacientes. Por ejemplo, en el estudio de Weakly et al.²³ se encontraron diferencias en aciertos de TFVF y TFVS en pacientes con TNL mixto en comparación con controles sanos, mientras que los pacientes con TNL no amnésico tuvieron menores aciertos que los controles sanos solamente en TFVF. En

Tabla 3. Anova de un factor, medias y desviación estándar del número de agrupaciones de cada grupo.

	Grupo Control		Grupo TNL		F	p	f
	Media	DE	Media	DE			
F	1.77	1.21	0.49	0.81	26.97	0.001**	0.12
A	1.51	0.91	0.80	0.86	11.17	0.001**	0.10
S	2.14	1.30	0.89	0.93	21.41	0.001**	0.13
M	2.29	1.29	0.77	0.94	31.25	0.001**	0.13
Animales	4.69	1.47	2.71	1.60	28.78	0.001**	0.18

**p < 0.01

TNL= Trastorno Neurocognitivo Leve

Tabla 4. Anova de un factor, medias y desviación estándar del tamaño de las agrupaciones de cada grupo.

	Grupo Control		Pacientes con TNL		F	p	f
	Media	DE	Media	DE			
F	2.46	1.65	1.00	1.64	13.68	0.001**	0.19
A	2.57	2.0	1.91	2.03	1.85	0.178	0.24
S	3.80	2.57	2.51	2.66	4.21	0.044* ^a	0.31
M	4.37	2.88	2.11	2.52	12.13	0.001**	0.32
Animales	9.46	3.32	7.41	4.17	5.08	0.027* ^a	0.45

*p<0.05; **p<0.01; ap > .025 (corrección FDR Holm-Bonferroni)

contraste, los pacientes con TNL amnésico mostraron un desempeño similar a los participantes controles en ambos TFV. De acuerdo con estos autores, cada subtipo de TNL muestra un patrón particular en el desempeño de las TVF, por lo que es probable que en el presente estudio no se observaron diferencias debido a que el grupo de TNL pudo haber pertenecido a diferentes subcategorías diagnósticas que no se tomaron en cuenta. Cabe mencionar que los pacientes con TNL se encontraban en los estadios iniciales de la enfermedad, lo cual también se debe considerar para la interpretación de los resultados. En la literatura se han reportado diferencias significativas en el número de aciertos y errores en pacientes con TNM,⁹ por lo que es probable que las alteraciones en estas variables se presenten en estadios más avanzados del TNL.

Por otro lado, se encontraron diferencias significativas en el número de agrupaciones en todos los criterios del TFV (fonológica y semántica), entre los grupos, lo cual apoya la primera hipótesis planteada en el presente trabajo. Estos resultados son consistentes con la literatura revisada.^{9,21} Sin embargo, algunos autores han reportado menor producción en la tarea del TFVS, asociado con las dificultades de acceso semántico.^{9,13} El número de agrupaciones es el resultado de la interacción del almacén lexical y de una adecuada búsqueda de categorías, requiriendo del control ejecutivo para tener acceso al sistema semántico de manera organizada. Las diferencias significativas en el número de agrupaciones del TFVF y del TFVS podrían explicar las alteraciones que presentan los pacientes con TNL en las habilidades de planeación y organización asociadas con circuitos prefrontales; así como en las dificultades lingüísticas relacionadas con circuitos fronto-temporales.^{8,14,21,35}

En cuanto al tamaño de las agrupaciones, se encontraron diferencias significativas en dos letras del TFVF (F y M), lo que apoya parcialmente nuestra segunda hipótesis, pues esperábamos que este efecto se observara con todas las letras evaluadas (F, A, S y M). Considerando que el número de palabras asociadas se relaciona con la memoria semántica, es probable que se presente un mayor déficit del tamaño de las agrupaciones en pacientes con TNL.^{9,13} En estudios previos del TFVF no se reportaron diferencias entre grupos.^{9,18,19,22,23} Sin embargo, las diferencias encontradas en el presente estudio se pueden explicar porque la letra F presenta mayor accesibilidad de palabras en comparación con las letras A y S. Además, la letra M parece ser más empleada por los hablantes de idioma español.³⁶⁻⁴⁰ En el TFVF, las estrategias de selección, organización y evocación son más elaboradas al requerir la recuperación de palabras dentro de las representaciones léxicas, y la supresión de respuestas en función de su significado.⁴¹⁻⁴³ La ejecución depende de la integridad de las asociaciones fonológicas (bucle fonológico), de la conexión entre éstas y de las unidades léxicas a las que pertenecen.¹³ Por lo que algunos autores afirman

que el test fonológico presenta mayor grado de complejidad respecto al semántico.^{41,42,44}

De manera general, las diferencias entre los grupos respecto al tamaño de las agrupaciones, sugieren que los pacientes con TNL presentan mayores dificultades en el establecimiento de asociaciones, debido a las alteraciones en la memoria semántica y almacén lexical. Además, estas fallas se podrían relacionar con alteraciones en las vías mesial-temporales circundantes en el TNL, y en la acumulación de placas amiloideas en el lóbulo temporal y que se han presentado en mayor grado de concentración en pacientes con TNL.^{45,46} Estos hallazgos también se asocian con la disminución del funcionamiento del hipocampo, ya que éste se relaciona con la unión y recuperación de asociaciones semánticas dentro del sistema cognitivo.²⁰

Por último, en el número de saltos no se observaron diferencias significativas entre los grupos, lo cual también se ha reportado anteriormente.¹⁸ Sin embargo, algunos autores refieren un menor rendimiento en pacientes con TNL.^{9,19,22,23} Las inconsistencias entre las investigaciones se pueden asociar con el criterio empleado (F, A, S, M, P, R), o a las variables sociodemográficas y clínicas de las muestras. Probablemente el número de saltos no es una medida sensible a las alteraciones en la búsqueda estratégica de respuestas o flexibilidad que presentan los pacientes con TNL. Murphy et al.¹⁸ mencionan que las diferencias de esta variable se encontraron al comparar pacientes con TNL y con enfermedad de Alzheimer, por lo que el número de saltos disminuye en estadios más avanzados del declive cognitivo. Además, se han realizado varios estudios longitudinales para investigar los cambios en los pacientes que evolucionan de TNL a TNM, entre ellos, Raoux et al.⁴⁷ reportaron que el número de saltos fue la variable asociada con la evolución de TNL a TNM tipo Alzheimer. Esto se relaciona con la presencia de mayor número de alteraciones prefrontales, que se manifiestan en rigidez cognitiva y dificultades para la solución de problemas.¹⁸ Dado que no todos los pacientes con TNL evolucionan a TNM tipo Alzheimer, y que nuestra muestra corresponde a pacientes con diagnóstico reciente de TNL, las diferencias en el número de saltos no son evidentes, pues esta variable podría ser más sensible a la cronicidad del TNL y a su evolución a TNM.

En términos generales, se ha sugerido que el análisis de las estrategias del TFV podría señalar que el rendimiento de los pacientes con TNL se ve limitado por un déficit en los circuitos frontales (funcionamiento ejecutivo), lo cual impacta en los procesos de búsqueda estratégica, flexibilidad cognitiva, memoria operativa y control ejecutivo.^{9,13}

Fortalezas, limitaciones y estudios futuros

En el presente estudio se encontró una disminución significativa en la utilización de las estrategias de ejecución del TFV en el TNL, en términos de número y

tamaño de las agrupaciones elaboradas por los pacientes. Esto indica que el TFV, puede ser una herramienta eficaz para discriminar entre el envejecimiento normal y el TNL, siendo un indicador tanto del funcionamiento ejecutivo, como de las habilidades lingüísticas, las cuales han sido propuestas como marcadores cognitivos de TNL.⁴⁸ Dada la estrecha relación entre las habilidades lingüísticas y el funcionamiento ejecutivo descrito en la literatura, así como su reducción en el envejecimiento normal,⁴⁹ resulta imperativo explorar tales funciones en el TNL. Es así como el presente estudio aporta evidencia sobre la utilidad de la valoración cualitativa del TFV para la evaluación del TNL en el contexto latinoamericano. La incorporación del TFV como parte de la evaluación clínica del TNL podría brindar información que apoye el diagnóstico, así como la evolución de esta condición.

Asimismo, el presente estudio cuenta con algunas limitaciones que deben considerarse. El tamaño de la muestra es pequeño, por lo que se necesitan estudios con muestras representativas que permitan generalizar los resultados. Respecto al diagnóstico, seguimos los criterios del DSM-5,¹ los cuales son recientes y ampliamente utilizados. Debido a esto, nosotros no identificamos los subtipos de TNL (p.ej., amnésico, no amnésico, mixto) que han sido descritos en otros trabajos, probablemente esta subclasificación nos hubiera aportado más información sobre el desempeño del TFV en esta población. Para estudios futuros, se sugiere tomar en cuenta los subtipos de TNL para conocer el perfil de ejecución del TFV específico a cada categoría. Respecto a la evaluación, utilizamos criterios específicos para TFVF (F, A, S, M) y TFVS (animales), los cuales resultaron sensibles para la exploración de las estrategias utilizadas para llevar a cabo la tarea, sin embargo, podría ser de mayor utilidad explorar otros criterios fonológicos y semánticos que permitan contrastar nuestros resultados. Finalmente, nuestro estudio fue transversal, se sugiere la realización de estudios longitudinales en donde se profundice en el análisis de estrategias del TFV a lo largo del tiempo, enfatizando en las posibles diferencias con respecto a los pacientes que pudieran evolucionar a TNM.

Conclusión

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en aciertos y errores de ambos TFV. Sin embargo, los pacientes con TNL presentaron menor número de agrupaciones que los sujetos sanos en ambas modalidades, semántica y fonológica; respecto al tamaño de las agrupaciones, los pacientes con TNL alcanzaron agrupaciones más cortas que los participantes control, específicamente en TFVF. Por lo que la importancia del presente estudio cobra relevancia, ya que el análisis de las estrategias cualitativas según Troyer et al.¹⁴ utilizadas por los pacientes, aporta mayor información sobre los procesos

cognitivos subyacentes al resultado conductual. Aunque no hubo diferencias en el desempeño de las tareas, los pacientes con TNL utilizan menos estrategias para solucionar la tarea de manera exitosa, lo que podría indicar cambios sutiles del funcionamiento cognitivo relacionados con la condición.

Además, cualquier proceso de declive de los componentes cognitivos se debe tomar en consideración para un adecuado diagnóstico, por lo que el análisis cualitativo del TFV puede ser una herramienta útil y práctica para discriminar los procesos cognitivos del envejecimiento normal y el TNL. Es por ello que se propone incorporar el análisis de estrategias del TFV en las evaluaciones neuropsicológicas del TNL.

Referencias

1. American Psychiatric Association. DSM-5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Ed, Washington: American Psychiatric Association, 2013.
2. Fischer P, Jungwirth S, Zehetmayer S, Weissgram S, Hoenigschnabl S, Gelpi E, et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*. 2007;68,288-291. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252358.03285.9d>
3. Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild cognitive impairment in clinical practice: A review article. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2018;33(8):500-7. <https://doi.org/10.1177/1533317518791401>
4. Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin Geriatr Med*. 2014;30(3):421-42. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.04.001>
5. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*. 2009;302(4):385-393. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1064>
6. Mulet B, Sánchez-Casas R, Arrufat M, Figuera L, Labad A, Marcel R. Deterioro cognitivo ligero a la enfermedad de Alzheimer: tipologías y evolución. *Psicothema*. 2005;17(2):250-6.
7. Velázquez-Pérez L, Guerrero-Camacho J, Rodríguez-Agudelo Y, Alonso-Vilatel M, Yescas-Gómez P. Conversión de deterioro cognitivo leve a demencia. *Rev Ecuat Neurol*. 2008;17(1-3):25-32.
8. Villa RM, Calvillo M, Cabrera TDJ. *Neuropsicología Clínica Hospitalaria*, 1era Ed, México: Manual Moderno, 2017.
9. Padilla F, Delgado C. Fluidez verbal en el deterioro cognitivo ligero: Análisis cuantitativo y cualitativo. *Rev Psicol Logop*. 2016;1(2):14.
10. Ruiz J, Moratilla I, Llanero M. Fluidez verbal escrita en el envejecimiento normal con quejas subjetivas de memoria en el deterioro cognitivo leve. *An Psicol*. 2010;27(2):360-8.

11. Lezak M, Howieson D, Loring D. Neuropsychological Assessment, 4th Ed, Nueva York: Oxford University Press, 2004.
12. Santos I, Chiossi J, Soares A, Oliveira L, Chiar, B. Phonological and semantic verbal fluency: a comparative study in hearing-impaired and normal-hearing people. *CoDAS*. 2014;26(6):434-8. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20142014050>
13. Juncos-Rabadán O, Pereiro A, Facal D, Rodríguez N. Una revisión de la investigación sobre el lenguaje en el deterioro cognitivo leve. *Rev Logop Foniatr Audiol*. 2009;30(2):73-83.
14. Troyer A, Moscovitch M, Wincour G. Clustering and switching as two components of verbal fluency: Evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology*. 1997;11(1):138-146. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.11.1.138>
15. Velázquez-Cardoso J, Marosi-Holzberger E, Rodríguez-Agudelo Y, Yáñez-Tellez G, Chávez-Oliveros M. Estrategias de evocación en la prueba de fluidez verbal en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2014;29(3):139-145. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.03.007>
16. Troyer A, Moscovitch M. Cognitive processes of verbal fluency tasks. En AM Poreh, editor. *The quantified process approach to neuropsychological assessment*. 1st Ed, New York: Psychological Press; 2006. P. 143-60.
17. López-Higes R, Prados J, Del Río D, Galindo-Fuentes M. Fluidez verbal semántica de animales en el deterioro cognitivo leve de tipo amnésico. *Rev Neurol*. 2014;58(11):493-9. <https://doi.org/10.33588/rn.5811.2014048>
18. Murphy K, Rich J, Troyer A. Verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment are characteristic of Alzheimer's type dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006;12:570-4. <https://doi.org/10.1017/s1355617706060590>
19. O'Dowd B, Chalk J, Zubicaray G. Quantitative and qualitative impairments in semantic fluency, but not phonetic fluency, as a potential risk factor for Alzheimer's disease. *Brain Impair*. 2004;5(2):177-186. <https://doi.org/10.1375/brim.5.2.177.58249>
20. Price S, Kinsella G, Ong B, Storey E, Mullaly E, Phillips M, et al. Semantic verbal fluency strategies in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*. 2012;26(4):490. <https://doi.org/10.1037/a0028567>
21. Bertola L, Cunha-Lima M, Romano-Silva M, De Moraes E, Diniz B, Malloy-Diniz L. Impaired generation of new subcategories and switching in a semantic verbal fluency test in older adults with mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci*. 2014;6(141):1-6. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00141>
22. Nutter-Upham KE, Saykin AJ, Rabin LA, Roth RM, Wishart HA, Pare N, Flashman LA. Verbal fluency performance in amnesic MCI and older adults with cognitive complaints. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008;23(3):229-241. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2008.01.005>
23. Weakley A, Schmitter-Edgecombe M, Anderson J. Analysis of verbal fluency ability in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment. *Arch Clin Neuropsychol*. 2013;28(7):721-31. <https://doi.org/10.1093/arclin/act058>
24. Wajman J, Cecchini M, Bertolucci P, Mansur L. Quanti-cualitativos componentes de la prueba de fluidez verbal en controles cognitivos saludables, deterioro cognitivo leve, y subtipos de demencia. *Appl Neuropsychol Adult*. 2019;26(6):533-542. <https://doi.org/10.1080/023279095.2018.1465426>
25. López A, Calero M, Navarro E. Predicción del deterioro cognitivo en ancianos mediante el análisis del rendimiento en fluidez verbal y en atención sostenida. *Rev Neurol*. 2013;56:1-7. <https://doi.org/10.33588/rn.5601.2012281>
26. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Seúl:Asociación Médica Mundial; 2008.
27. Folstein M, Folstein S, McHugh P. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
28. Juva K, Sulkava R, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Valvanne J, Tilvis R. Usefulness of the Clinical Dementia Rating Scale in screening for dementia. *Int Psychogeriatr*. 1995;7(1):17-24. <https://doi.org/10.1017/s1041610295001815>
29. Mahoney F, Barthel D. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
30. Cannon D, Tiffany S, Coon H, Scholand M, McMahon W, Leppert M. The PHQ-9 as a brief assessment of lifetime major depression. *Psychol Assess*. 2007;19(2):247. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.19.2.247>
31. Brink TL, Yesavage JA, Lum O, Heersema PH, Adey M, Rose T. Escala de Depresión Geriátrica, 1era Ed, Madrid: Universidad Complutense, 1982.
32. Peña-Casanova J. Programa integrado de exploración neuropsicológica "Test Barcelona". Normalidad, semiología y patología neuropsicológica, 1era Ed, Barcelona: Masson, 1991.
33. Martínez-Cambor P. Ajuste de valor-p por contrastes múltiples. *Rev Chil Salud Publica*. 2012;16(3):225-232.
34. Tsantali E, Economidis D, Tsolaki M. Could language deficits really differentiate Mild Cognitive Impairment (MCI) from mild Alzheimer's disease? *Arch Gerontol Geriatr*. 2013;57(3) 263-270. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2013.03.011>
35. Véliz M, Riffó B, Arancibia B. Envejecimiento cognitivo y procesamiento del lenguaje: cuestiones relevantes. *RLA Rev Linguist Teór*. 2010;48(1):75-103. <https://doi.org/10.4067/S0718-48832010000100005>
36. Artiola L, Hermosillo D, Heaton R, Pardee R. Manual de normas y procedimientos para la batería neuropsicológica en español, 1era Ed, Arizona: M. Press Tucson, 1999.

37. Butman TJ, Allegri RF, Harris P, Drake M. Fluencia verbal en español. Datos normativos en Argentina. *Medicina*. 2000;60:561-564.
38. García E, Rodríguez C, Jiménez M, Hernández J, Díaz S. Test de Fluidez Verbal: datos normativos y desarrollo evolutivo en el alumnado de primaria. *Eur J Educ Psychol*. 2012;5(1):53-64.
39. Marino J, Mesas A, Zorza J. Control ejecutivo y fluidez verbal en población infantil: Medidas cuantitativas, cualitativas y temporales. *Interdisciplinaria*. 2011;28(2):245-260.
40. Nieto A, Galtier I, Barroso J, Espinosa G. Fluencia verbal en niños españoles en edad escolar: estudio normativo piloto y análisis de las estrategias organizativas. *Rev Neurol*. 2008;46(1):2-6. <https://doi.org/10.33588/rn.4601.2007390>
41. De Vega M, Robertson D, Glenberg A, Kaschak M, Rinck M. On doing two things at once: Temporal constraints on actions in language comprehension. *Mem Cognit*. 2004;32(7):1033-43. <https://doi.org/10.3758/bf03196879>
42. Riva D, Nichelli F, Devoti M. Developmental aspects of verbal fluency and confrontation naming in children. *Brain Lang*. 2000;71(2):267-84. <https://doi.org/10.1006/brln.1999.2166>
43. Sunila J, Lavya J, Rajashekhar B. Qualitative analysis of clustering on verbal fluency in young adults. *Lang India*. 2011;11(7):11-21.
44. Vivas L, Naveira L. Generación de agrupamientos semánticos en una tarea de fluidez verbal en pacientes víctimas de un Accidente Cerebro Vascular y controles sin patología cerebral. *Rev Chil Neuropsicol*. 2010;5(3):207-13.
45. Mufson EJ, Binder L, Counts SE, DeKosky ST, Toledo-Morrell L, Ginsberg SD, et al. Mild cognitive impairment: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2012;123(1):13-30. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0884-1>
46. Stephan B, Hunter S, Harris D, Llewellyn D, Siervo M, Matthews F, et al. The neuropathological profile of mild cognitive impairment (MCI): a systematic review. *Mol Psychiatry*. 2012;17(11):1056-76. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.147>
47. Raoux N, Amieva H, Legoff M, Auriacombe S, Carcaillon I, Letenneur I, et al. Clustering and switching processes in semantic verbal fluency in the course of Alzheimer's disease subjects: results from the PAQUID longitudinal study. *Cortex*. 2008;44:1188-96. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2007.08.019>
48. Bonilla-Santos J, Zea-Romero EY, González-Hernández A, Cala-Martínez DY. Marcadores cognitivos, biológicos, anatómicos y conductuales del deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer. Una revisión sistemática. *Rev Ecuat Neurol*. 2021;30(2):57-67. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol30200057>
49. Lepe-Martínez N, Cancino-Durán F, Tapia-Valdés F, Zambrano-Flores P, Muñoz-Veloso P, Gonzalez-San Martín I, et al. Desempeño en funciones ejecutivas de adultos mayores: Relación con su autonomía y calidad de vida. *Rev Ecuat Neurol*. 2020; 29(1):92-103.

Conflicto de Interés. Los autores declaramos que no existen conflictos de interés de ningún tipo respecto a la información que aquí se presenta. Todos los autores participaron en el diseño, análisis, redacción y versión final del escrito. Este material no ha sido publicado anteriormente y se propone para su publicación exclusivamente en esta Revista.

Rol de los canales de sodio voltaje dependientes en la fisiopatología de la neuralgia del trigémino

Role of voltage-dependent sodium channels in the pathophysiology of trigeminal neuralgia

Ronald de la Cruz-Rodríguez¹, Katharine Sernaque-Roca¹, Elías Aguirre-Siancas²

Resumen

La neuralgia del trigémino es un trastorno crónico grave que provoca dolor paroxístico y que disminuye dramáticamente la calidad de vida de quien la padece. Si bien se ha estudiado bastante la fisiopatología del mal, aún no están claros los procesos moleculares subyacentes; sobre todo, el rol que cumplen los canales de sodio voltaje dependientes en el desencadenamiento de las crisis dolorosas. La presente revisión busca compendiar y actualizar el importante rol que juegan los canales de sodio voltaje dependientes en la fisiopatología de la neuralgia del trigémino, haciendo énfasis en las alteraciones estructurales, funcionales y genéticas de dichos canales. Se concluye que la neuralgia del trigémino se relaciona con alteraciones, tanto congénitas como adquiridas, en la expresión de diversas isoformas de los canales de sodio voltaje dependientes.

Palabras clave: Canal de sodio, Dolor Facial, Neuralgia del Trigémino.

Abstract

Trigeminal neuralgia is a severe chronic disorder that causes paroxysmal pain and dramatically decreases the quality of life of its patients. Although the pathophysiology of this disease has been extensively studied, the underlying molecular processes are still unclear, especially the role of voltage-dependent sodium channels in the triggering of painful crises. The main objective of this review is to summarize and update the important role of voltage-dependent sodium channels in the pathophysiology of trigeminal neuralgia, emphasizing the structural, functional and genetic alterations of these channels. It is concluded that trigeminal neuralgia is related to both congenital and acquired alterations in the expression of various voltage-dependent sodium channel isoforms.

Keywords: Sodium channel, Facial Pain, Trigeminal neuralgia.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 3, 2022

Introducción

La neuralgia del trigémino (NT) se caracteriza por un dolor facial generalmente unilateral de episodios recurrentes a lo largo de las ramas del nervio trigémino.¹ La manifestación del dolor se describe como lancinante, agudo, repentino, superficial, similar a un choque eléctrico, de inicio y término brusco.^{2,3} Además, se acompaña de hiperalgnesia mecánica, química y térmica.⁴

El origen más común es la compresión nerviosa que sufre la raíz del ganglio trigeminal cercano a su punto de entrada en el ángulo pontocerebeloso, usualmente dicha compresión se debe a una prolongación arterial o venosa anormal, siendo los principales vasos involucrados: la arteria cerebelosa superior, la arteria cerebelosa ante-

roinferior, las venas pónicas y la arteria basilar.² Por otra parte, el hallazgo de ausencia de la compresión neurovascular en pacientes con NT o la presencia de compresión neurovascular en personas asintomáticas generó que se postulen una serie de teorías alternativas como el funcionamiento anormal de los canales iónicos.⁵ La alteración en la expresión de los canales de sodio, potasio y calcio podría aumentar la actividad neuronal de manera ectópica y espontánea, para así generar excitabilidad en el nervio y reducir el umbral de los nociceptores y de esta forma ser más sensibles a los estímulos de baja intensidad.³

Los canales de sodio voltaje dependiente (VGSC) son complejos proteicos glicosilados que atraviesan la membrana celular; estos canales se despolarizan rápidamente

¹Bachiller en odontología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de odontología. Lima, Perú.

²Doctor en neurociencias. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina. Lima, Perú.

Correspondencia:

Elías Aguirre-Siancas

Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Dirección: Av. Grau No 755. Lima-Perú.

E-mail: eaguirres@unmsm.edu.pe

aumentando la conductancia de Na⁺ en respuesta a estímulos nociceptivos, temperatura, tacto y propiocepción.⁶

En la actualidad, se conoce muy poco sobre la base molecular de la NT.⁵ Los cambios electrofisiológicos son inciertos, pero están acompañados con variaciones en la expresión de canales iónicos, de receptores y de neuropéptidos que podrían aumentar la excitación de las neuronas y generar la patología en el paciente.⁷ En diversos estudios se ha evaluado la relación entre los subtipos Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8 y Nav1.9 de los VGSC con la NT, debido a la participación de estos subtipos en otros dolores neuropáticos.⁸ Se ha encontrado que la expresión de algunos de estos subtipos de VGSC aumentan y otros disminuyen tras la lesión del nervio trigémino. Esta variación en la expresión, al parecer estaría implicada en el incremento de la generación y transmisión de potenciales de acción desencadenados por estímulos que normalmente serían subumbrales, y que activaría el dolor neuropático.^{9,10} Aunque varios estudios han aclarado algunos mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la NT, la base molecular sigue siendo difícil de alcanzar.^{4,11,12} Debido a ello la presente revisión tiene como objetivo dar una necesaria puesta al día sobre las implicaciones de los VGSC en la fisiopatología de la NT.

Neuralgia del trigémino

La NT es un dolor neuropático crónico que afecta a una o más ramas del nervio trigémino y causa dolor paroxístico entre el 91 y 99% de los casos; es decir un dolor profundo y de corta duración que puede presentarse al realizar actividades diarias como hablar, lavarse la cara y masticar e incluso este dolor puede propagarse más allá del área estimulada.^{13,14}

De acuerdo con su etiología la NT se divide en: 1) clásica, causada por compresión del nervio trigémino debido a un vaso sanguíneo; 2) secundaria, causada por esclerosis múltiple o tumor benigno en el ángulo pontocerebeloso; 3) e idiopática.¹³ Según la hipótesis de la ignición, el efecto principal de la compresión microvascular es inducir patología localizada de la raíz del trigémino. Esto hace que las neuronas aferentes del trigémino, tanto los axones lesionados como los somas axotomizados, sean hiperexcitables.¹⁵ Siguiendo la teoría clásica, Mingxing Liu refiere que el aumento de la presión sanguínea puede generar compresión neurovascular a nivel de la raíz intracraneal del V par craneal. Esta compresión podría ocasionar desmielinización, que mediante citoquinas proinflamatorias como TNF, IL-1, IL-6 induciría la expresión de los VGSC y canales mecanosensibles como Piezo 2. A su vez, estos canales mecanosensibles permitirían el flujo de Ca⁺⁺ hasta alcanzar el potencial que active los VGSC, los cuales generan potenciales de acción ectópicos, asociados a la alodinia e hiperalgesia en la NT.¹⁶

En una revisión sistemática se refiere que en un estudio epidemiológico realizado por Tallawy et al. en 13541 personas con edades comprendidas entre 37 y 52 años se encontró una prevalencia del 0.03% de la NT;¹⁷ sin embargo,

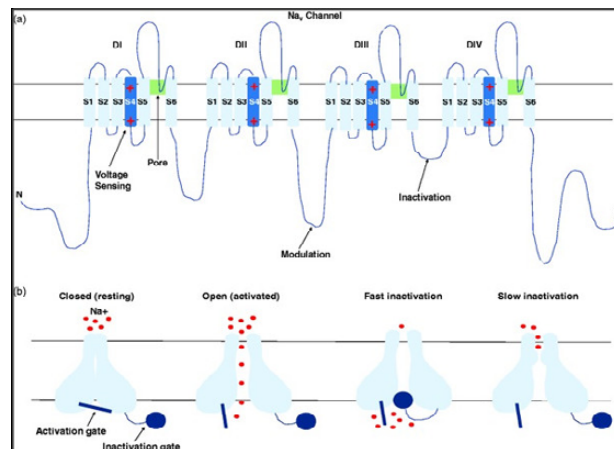
en el mismo trabajo nos dicen que Mueller et al. encontraron una prevalencia de 0.3% en una muestra de 3336 personas entre la edad de 42 y 67 años.¹⁷ Por otra parte, se ha reportado que la incidencia es mayor en las mujeres con una relación mujer-hombre de 2-3:1, además el porcentaje de afección de una sola rama (maxilar o mandibular) es cercana al 60%; el porcentaje de afección de las dos ramas es cercana al 35% y la afección de la rama oftálmica es menor al 4%.⁷

Canales de sodio voltaje dependiente: Estructura y Función

Los VGSC son complejos proteicos transmembranales encargados de la conducción de estímulos en diferentes partes del organismo y comprenden nueve isoformas que van desde Nav1.1 hasta Nav1.9. Estas isoformas se clasifican en sensibles a la tetrodotoxina (Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3, Nav1.4, Nav1.6 y Nav1.7) y resistentes a la tetrodotoxina (Nav1.5, Nav1.8 y Nav1.9).⁸ Aunque algunos indican que existen 10 subtipos de canales incluyendo al NavX.¹⁸

Los canales de sodio son canales heteromultiméricos que consisten en la unión de una o más subunidades.¹⁹ La subunidad α , de las diferentes isoformas de los VGSC, es codificada por genes que van desde SCN1A a SCN11A (núcleo supraquiasmático). Esta subunidad está compuesta por 2000 aminoácidos y representada estructuralmente por la unión de 4 dominios (DI hasta DIV). Cada dominio tiene 6 segmentos transmembranales (S1 hasta S6).^{20,21} La unión de los segmentos transmembranales S5 y S6 forma el poro por donde fluyen los iones Na⁺, como se puede observar en la Figura 1.

Figura 1. La estructura y los estados de los VGSC. (A): La subunidad α de los VGSC está formada por cuatro dominios (DI hasta DIV). Cada dominio está formado por 6 segmentos transversales (S1 hasta S6). El segmento S4 capta el voltaje necesario para la activación del canal y la unión de los segmentos S5 y S6 forma el poro que permite el flujo de Na⁺. (B): Los VGSC presentan tres estados diferentes: cerrado, abierto e inactivado. En su estado cerrado la compuerta de activación está bloqueando el canal e impide el flujo de iones; en su estado abierto la compuerta de activación deja de bloquear el paso de iones y se da el flujo de Na⁺; mientras que en su estado de inactivado el canal impide el flujo de Na⁺ al estar bloqueado por la compuerta de inactivación, pasando a su estado cerrado cuando el bloqueo del canal pasa de la compuerta de inactivación al de la compuerta de activación. Tomado de Hameed et al.²²



Además de las subunidades α , encontramos a las subunidades β que son consideradas como auxiliares de las primeras y están compuestas principalmente de tres partes: un dominio transmembrana independiente; un extremo C-terminal intracelular; y un extremo N-terminal extracelular.¹⁸ Las subunidades β son codificadas por genes que van desde SCN1B a SCN4B.²⁰ Por otra parte, las subunidades α son responsables de las funciones electrofisiológicas como la selectividad iónica, la resistencia a la tetrodotoxina y la sensibilidad y activación voltaje dependiente; dicha unidad solo muestra las características electrofisiológicas adecuadas cuando se co-expresa con la subunidad β ,¹⁸ la cual permite la fijación de las isoformas Nav a la célula y su intercomunicación con otras proteínas de anclaje, influyendo en su excitabilidad neuronal y en la expresión, cinética y farmacología de los VGSC.²⁰

Propiedades electrofisiológicas de los canales de sodio voltaje dependiente

Cada isoforma del VGSC se activa a un umbral de potencial específico, el cual induce el desplazamiento de S4 para abrir la compuerta de activación, permitiendo el flujo de Na⁺, lo cual inicia y mantiene la despolarización.²⁰ La repolarización es la fase siguiente del potencial de acción donde se da, por una parte, la inactivación de los VGSC y, por otra parte, la salida de iones potasio.^{20,21} La inactivación de los VGSC puede darse de forma rápida, debido a la veloz unión de los dominios DIII-DIV al segmento S4, o de forma lenta, debido a procesos relacionados con los aminoácidos que recubren el segmento S6.^{21,22} Asimismo, el flujo lento de los iones Na del canal Nav1.7 y su lenta inactivación, generan una corriente en rampa, la cual aumenta el potencial generado por estímulos sensoriales e inicia nuevos potenciales de acción.⁹ En tanto, la gran cantidad de flujo continuo de Na⁺ del canal de Nav1.8 y la rápida recuperación de su estado activado le permite aumentar la duración de los potenciales de acción.^{9,22}

Los canales Nav1.9 se activan e inactivan cerca del potencial de membrana en reposo.⁹ Estos canales generan flujos constantes de Na⁺, ello es debido al bloqueo lento y parcial de sus compuertas que permite mantener el potencial en meseta a voltajes subumbrales. Este flujo activa los nociceptores y produce potenciales de acción a un umbral reducido, que sobreexcita las neuronas y generan el dolor neuropático.⁴

Según el modelo computarizado de Hodgkin-Huxley modificado, se ha observado que el ingreso constante de estímulos nociceptivos en el ganglio trigeminal y el aumento en el flujo de sodio de los canales lentos de Nav1.8 producen un incremento en la actividad de la corteza somatosensorial generando y perpetuando el dolor de la NT.²³ Un estudio realizado por Tanaka et al, muestra los cambios biofísicos causados en el VGSC por la sustitución de la metionina 136 por valina en el segmento transmembrana

1 del dominio 1. Dichos autores sostienen que la sustitución genera un aumento significativo en las corrientes pico transitorias y resurgentes (confiere hiperexcitabilidad) del canal Nav1.6 y que también reduce el umbral para el potencial de acción en las neuronas del ganglio del trigémino, activando a las neuronas implicadas más rápidamente.¹

Neuralgia del trigémino relacionada con los canales de sodio voltaje dependiente

Las neuronas primarias craneofaciales sensoriales del ganglio del trigémino expresan el ARNm de las isoformas de Nav1.3, Nav1.8 y Nav1.9 y de las subunidades β 1, β 2 y β 3 durante el periodo embrionario. Esta expresión disminuye durante el desarrollo, a excepción de la expresión de la subunidad β 1, la cual aumenta.²⁴ Sin embargo, una lesión nerviosa puede alterar la expresión de dichas moléculas en los VGSC, variando así sus propiedades electrofisiológicas.¹⁰ Esto implica la modulación de las corrientes de sodio que contribuyen a la hiperexcitabilidad neuronal asociada a la generación de estados de dolor neuropático,¹⁹ en consecuencia, los canales de Nav cumplen un rol muy importante en la activación de dicho dolor.⁴

El dolor neuropático causado tras una lesión nerviosa puede estimular la producción de la proteína quinasa y esta proteína a su vez, estimula el incremento de la expresión del canal de Nav1.7. Además, se ha observado que en la fase aguda de la patología hay un incremento del canal de Nav1.8 en neuronas no lesionadas, mientras que en la fase crónica se ha encontrado un aumento de la expresión del canal de Nav1.8 en las neuronas lesionadas.²² La alodinia e hiperalgesia de la NT podrían ser causadas por la generación de potenciales de acción producidos por el incremento del canal de Nav1.3 en el nervio y ganglio del trigémino después de la lesión nerviosa. Al parecer ello es debido a que se ha encontrado un aumento de la expresión del ARNm de dicha isoforma del VGSC después de la lesión del nervio infraorbitario.²⁵

Wenhua Xu et al, encontraron 1.3 veces más la expresión del ARNm del canal de Nav1.3 y, por otro lado, una menor expresión del ARNm de los canales de Nav1.7, Nav1.8 y Nav1.9, además de un menor umbral al dolor mecánico en el ganglio trigémino después de la lesión y ligadura del nervio infraorbitario en ratas. Además, señalan que la variación en la expresión de estas isoformas alteraría el flujo de Na⁺ iniciando potenciales de acción involuntarios en la NT.⁹ A su vez, Mingxing Liu et al, indican que la lesión del nervio trigémino podría aumentar el nivel de IL-6 y este, a su vez, aumentar la expresión del canal de Nav1.3 en el nervio y ganglio del trigémino, los cuales desencadenarían potenciales de acción ectópicos e indeseables asociados a la alodinia e hiperalgesia de la NT. Esto, tras encontrar que la expresión del canal de Nav1.3 aumentaba en ratas inyectadas con IL-6 y, por otra parte, disminuye en ratas sometidas a lesión por constricción del nervio infraorbitario e inyectadas con Anti-IL-6.¹²

Figura 1. Canales de sodio voltaje dependiente relacionados a la fisiopatología de la Neuralgia del Trigémino*.⁹⁻¹¹

VGSC	Sensibles a la tetrodoxina		Resistentes a la tetrodoxina	
	Nav1.3	Nav1.7	Nav1.8	Nav1.9
Gen codificador	SCN3A	SCN9A	SCN10A	SCN11A
Voltaje de activación	-24	-25	-2	-54
Voltaje de inactivación	-70	-74	-36	-54
Propiedades electrofisiológicas	- Flujo continuo de iones Na - Activación, inactivación y reactivación rápida	- Flujo continuo de iones Na - Inactivación y reactivación lenta - Corriente en rampa	- Flujo continuo de iones Na - Activación rápida, inactivación lenta y reactivación rápida	- Flujo continuo de iones Na - Inactivación lenta y parcial - Corriente en meseta a nivel subumbral
Expresión fisiopatológica (tras lesión nerviosa)	- Incremento en el ganglio de trigémino, nervio trigémino y nervio infraorbitario de ratas; en el ganglio y nervio trigémino de hurones y en el tejido gingival de humanos.	- Disminuyó en el nervio y ganglio trigémino de ratas y en el tejido gingival de humanos. - Incremento en el nervio y ganglio del trigémino de hurones.	- Disminuyó en el nervio y ganglio del trigémino de ratas. - Incremento en el nervio y ganglio del trigémino de hurones.	- Incremento en el nervio y ganglio del trigémino de ratas.

*Se recalcan las principales características bioeléctricas, encontradas, de los subtipos de canales de sodio voltaje dependientes en la fisiopatología de la Neuralgia del Trigémino.

Luiz et al. demostraron la participación del canal de Nav1.9 en el desarrollo de la NT, al encontrar hiperalgesia mecánica y térmica en ratones homocigotos Nav1.9+/+ sometidos al modelo de lesión por constricción del nervio infraorbitario en comparación con ratones homocigotos Nav1.9-/-.⁴ Yoon et al, señalan que el aumento de la expresión de los canales Nav1.3, Nav1.7 y Nav1.9 y la reducción de la expresión de la proteína ácida fibrilar glial y fosforilada-p38 en el nervio y ganglio trigémino, pueden causar el dolor de la NT y este dolor puede contrarrestarse con la administración simple o doble de QX-314 (derivado de lidocaína cuaternaria impermeable a la membrana) inmediatamente después de la lesión del nervio.²⁶

En un modelo de lesión del nervio alveolar inferior en hurones se ha encontrado que el aumento de la expresión de canales resistentes a tetrodoxina en el nervio lesionado generaría potenciales de acción involuntarios, al encontrarse un aumento de la expresión de las isoformas Nav1.8 y Nav1.9 en el nervio alveolar lesionado y una reducción de las isoformas Nav1.3, Nav1.7 y Nav1.9 en el ganglio trigémino del lado lesionado; sin embargo, estos hallazgos pueden ser exclusivos de la especie o el modelo inducido, dado que otros dolores neuropáticos han mostrado diferentes expresiones de las isoformas Nav1.3, Nav1.7 y Nav1.8 en el nervio y ganglio lesionado.¹⁰ Por otro lado, Siqueira et al, encontraron un aumento de la expresión del canal de Nav1.3 y una disminución de la expresión del canal de Nav1.7 en el tejido gingival de personas que padecían NT; sin embargo, no presentaban alteraciones a nivel de la raíz del ganglio trigémino. Por ello, plantearon que la canalopatía (alteraciones a nivel de los genes que modulan la expresión de los canales de Nav) puede darse previo a la desmielinización y causar el dolor de la NT.¹¹ Por lo tanto,

los subtipos Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8 y Nav1.9 son las posibles isoformas del VGSC involucradas en la generación de la NT a través de la producción de potenciales de acción ectópicos asociados al aumento o disminución de su expresión, como se describe en la Tabla 1.

Neuralgia del trigémino relacionada con la genética

Las mutaciones pueden controlar la apertura, cierre e inactivación del canal y esto generar cambios físicos en sus propiedades, estando relacionadas las mutaciones de ganancia de función con neuropatías dolorosas; en cambio, las mutaciones con pérdida de función se relacionan con manifestaciones indoloras.²⁷ Las mutaciones que inactivan a los genes SCN9A y SCN11A que codifican a los canales de Nav1.7 y Nav1.9, respectivamente, generan insensibilidad congénita al dolor; mientras que las mutaciones de ganancia de función como la del gen SCN9A generan manifestaciones del dolor como la eritromelalgia hereditaria y el trastorno de dolor.⁷ Además, se ha encontrado que las mutaciones de ganancia de función del gen SCN8A del canal de Nav1.6 se ha relacionado con la posibilidad de sufrir NT.⁸

Según Di Stefano et al, la variante p.AA1a1304Thr del gen SCN10A puede causar NT, al expresarse como una mutación de ganancia de función que aumenta la expresión del canal de Nav1.8; esto debido a que fue una de las 41 variantes raras que encontraron, dichos investigadores, en el secuenciación del exoma completo de 11 personas con NT clásica e idiopática familiar.²⁸ Además, se ha reportado que los polimorfismos rs6746030 del gen SNC9a y rs6334 del gen NTRK1 se relacionan con trastornos dolorosos y reducción de la sensibilidad mecánica, respectivamente.^{29,30} Sin embargo, en un estudio realizado por Grazielle et al, no se encontró presencia de estos polimorfismos en personas

con o sin NT ni en los diferentes grados de severidad de la NT. Por lo tanto, señalan que estos polimorfismos podrían no estar relacionados con la causa de esta patología.³¹

Conclusiones

Aún la base molecular de la neuralgia del trigémino está en proceso de entendimiento; sin embargo, se sabe que la patología estaría relacionada con alteraciones, tanto congénitas como adquiridas, en la expresión de diversas isoformas de los canales de sodio voltaje dependientes. Dichas alteraciones generarían un incremento en la generación y transmisión de potenciales de acción desencadenados por estímulos que normalmente serían subumbrales. Se considera necesario profundizar en la temática abordada en el presente trabajo para elucidar mejor la fisiopatología de esta alteración en búsqueda de las mejores opciones terapéuticas para los pacientes.

Referencias

1. Tanaka BS, Zhao P, Dib-Hajj FB, Morisset V, Tate S, Waxman SG, et al. A Gain-of-Function Mutation in Nav1.6 in a Case of Trigeminal Neuralgia. *Mol Med*. 2016;22:338-48. <https://doi.org/10.2119/molmed.2016.00131>
2. Araya EI, Claudino RF, Piovesan EJ, Chichorro JG. Trigeminal Neuralgia: Basic and Clinical Aspects. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(2):109-19. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666191010094350>
3. Cazzato D, Maarbjerg S, Bendtsen L, Lauria G. Trigeminal Neuralgia: Channels, Pathophysiology, and Therapeutic Challenges. *Cluster Headache and other Trigeminal Autonomic Cephalgias*. 2020;209-19. https://doi.org/10.1007/978-3-030-12438-0_16
4. Luiz AP, Kopach O, Santana-Varela S, Wood JN. The role of Nav1.9 channel in the development of neuropathic orofacial pain associated with trigeminal neuralgia. *Mol Pain*. 2015;11:72. <https://doi.org/10.1186/s12990-015-0076-4>
5. Smith CA, Paskhover B, Mammis A. Molecular mechanisms of trigeminal neuralgia: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;200:106397. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106397>
6. Cardoso FC, Lewis RJ. Sodium channels and pain: from toxins to therapies. *Br J Pharmacol*. 2018;175(12):2138-57. <https://doi.org/10.1111/bph.13962>
7. Gambeta E, Chichorro JG, W. Zamponi G. Trigeminal neuralgia: An overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Mol Pain*. 2020;16:1744806920901890. <https://doi.org/10.1177/1744806920901890>
8. Kushnarev M, Pirvulescu IP, Candido KD, Knezevic NN. Neuropathic pain: preclinical and early clinical progress with voltage-gated sodium channel blockers. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(3):259-71. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1728254>
9. Xu W, Zhang J, Wang Y, Wang L, Wang X. Changes in the expression of voltage-gated sodium channels Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8, and Nav1.9 in rat trigeminal ganglia following chronic constriction injury. *Neuroreport*. 2016;27(12):929-34. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000632>
10. Davies SL, Loescher AR, Clayton NM, Bountra C, Robinson PP, Boissonade FM. Changes in sodium channel expression following trigeminal nerve injury. *Exp Neurol*. 2006;202(1):207-16. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.05.035>
11. Siqueira SRDT, Alves B, Malpartida HMG, Teixeira MJ, Siqueira JTT. Abnormal expression of voltage-gated sodium channels Nav1.7, Nav1.3 and Nav1.8 in trigeminal neuralgia. *Neuroscience*. 2009;164(2):573-7. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.08.037>
12. Liu MX, Zhong J, Xia L, Dou N-N, Li S-T. IL-6 contributes to Nav1.3 up-regulation in trigeminal nerve following chronic constriction injury. *Neurol Res*. 2020;42(6):504-14. <https://doi.org/10.1080/01616412.2020.1747719>
13. Cruccu G, Di Stefano G, Truini A. Trigeminal Neuralgia. *N Engl J Med*. 2020;383(8):754-62. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1914484>
14. Grasso G, Landi A, Alafaci C. A Novel Pathophysiological Mechanism Contributing to Trigeminal Neuralgia. *Mol Med*. 2016;22(1):452-4. <https://doi.org/10.2119/molmed.2016.00172>
15. Rappaport HZ, Devor M. Trigeminal neuralgia: The role of self-sustaining discharge in the trigeminal ganglion. *PAIN*. 1994;56(2):127-38. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)90086-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)90086-8)
16. Liu M, Zhong J. Mechanism underlying cranial nerve rhizopathy. *Med Hypotheses*. 2020;142:109801. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109801>
17. De Toledo IP, Conti Réus J, Fernandes M, Porporatti AL, Peres MA, Takaschima A, et al. Prevalence of trigeminal neuralgia: A systematic review. *J Am Dent Assoc* 1939. 2016;147(7):570-576.e2. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2016.02.014>
18. Wang J, Ou S-W, Wang YJ. Distribution and function of voltage-gated sodium channels in the nervous system. *Channels*. 2017;11(6):534-54. <https://doi.org/10.1080/19336950.2017.1380758>
19. Ma RSY, Kayani K, Whyte-Oshodi D, Whyte-Oshodi A, Nachiappan N, Gnanarajah S, et al. Voltage gated sodium channels as therapeutic targets for chronic pain. *J Pain Res*. 2019;12:2709-22. <https://doi.org/10.2147/JPR.S207610>
20. Bertrand D, Biton B, Licher T, Chambard JM, Lanneau C, Partiseti M, et al. Functional Studies of Sodium Channels: From Target to Compound Identification. *Curr Protoc Pharmacol*. 2016;75:9.21.1-9.21.35. <https://doi.org/10.1002/cpph.14>

21. Hargus NJ, Patel MK. Voltage-gated Na⁺ channels in neuropathic pain. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16(5):635-46. <https://doi.org/10.1517/13543784.16.5.635>
22. Hameed S. Nav1.7 and Nav1.8: Role in the pathophysiology of pain. *Mol Pain*. 2019;15:1-11. <https://doi.org/10.1177/1744806919858801>
23. Khodashenas M, Baghdadi G, Towhidkhah F. A modified Hodgkin–Huxley model to show the effect of motor cortex stimulation on the trigeminal neuralgia network. *J Math Neurosci*. 2019;9(1):4. <https://doi.org/10.1186/s13408-019-0072-5>
24. Thun J, Persson AK, Fried K. Differential expression of neuronal voltage-gated sodium channel mRNAs during the development of the rat trigeminal ganglion. *Brain Res*. 2009;1269:11-22. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.02.044>
25. Liu M, Zhong J, Xia L, Dou N, Li S. The expression of voltage-gated sodium channels in trigeminal nerve following chronic constriction injury in rats. *Int J Neurosci*. octubre de 2019;129(10):955-62. <https://doi.org/10.1080/00207454.2019.1595616>
26. Yoon JH, Son JY, Kim MJ, Kang SH, Ju JS, Bae YC, et al. Preemptive application of QX-314 attenuates trigeminal neuropathic mechanical allodynia in rats. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2018;22(3):331-41. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2018.22.3.331>
27. Kwong K, Carr MJ. Voltage-gated sodium channels. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;22:131-9. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.04.007>
28. Di Stefano G, Yuan JH, Cruccu G, Waxman SG, Dib-Hajj SD, Truini A. Familial trigeminal neuralgia—a systematic clinical study with a genomic screen of the neuronal electrogenosome. *Cephalalgia*. 2020;40(8):767-77. <https://doi.org/10.1177/0333102419897623>
29. Reimann F, Cox JJ, Belfer I, Diatchenko L, Zaykin DV, McHale DP, et al. Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(11):5148-53. <https://doi.org/10.1073/pnas.0913181107>
30. Li N, Duan G, Sun J, Guo S, Wang Q, Zheng H, et al. Associations between single-nucleotide polymorphisms in the NTRK1 gene and basal pain sensitivity in young Han Chinese women. *Neurosci Lett*. 2018;662:312-7. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.10.029>
31. Costa GMF, Rocha LPC, Siqueira SRDT de, Moreira PR, Almeida-Leite CM. No Association of Polymorphisms in Nav1.7 or Nerve Growth Factor Receptor Genes with Trigeminal Neuralgia. *Pain Med Malden Mass*. 2019;20(7):1362-9. <https://doi.org/10.1093/pm/pny191>

Genotipo polimórfico del gen MAOA y comportamiento antisocial en adolescentes y adultos varones

Polymorphic genotype of the MAOA gene and antisocial behavior in adolescent and adult males

Paul Jara-Ortega,¹ Fabian Jara-Crespo,² Nicolas Jara-Ortega³

Resumen

Estudios han demostrado la relación entre polimorfismos del gen MAOA y el desarrollo de comportamiento antisocial, pues varones con polimorfismos de baja actividad (MAOA-L), son más susceptibles a desarrollar comportamientos violentos que los varones con polimorfismos de alta actividad (MAOA-H). El objetivo del presente trabajo fue analizar la literatura científica disponible, sobre la relación del genotipo polimórfico de MAOA y el desarrollo de comportamiento antisocial en varones, considerando el ambiente, como modulador genotípico. Se realizó una revisión bibliográfica. Se seleccionaron artículos cuya muestra fuesen adolescentes y adultos varones con polimorfismos del gen MAOA. Se omitieron estudios en mujeres, revisiones, datos no publicados y modelos animales. Se analizaron 12 artículos: 10 estudios (83.4%) concluyeron que el genotipo MAOA-L más adversidades en la infancia, factores psicosociales o alcoholismo, tenían mayor riesgo de desarrollar comportamientos antisociales, 1 estudio (8.3%) concluyó que, el genotipo MAOA-H, asociado al consumo exagerado de alcohol y abuso durante la infancia, poseían mayor riesgo de cometer delitos y 1 estudio (8.3%), sugirió la inexistente relación entre el genotipo MAOA-SNPs y la violencia. Se concluye que, los varones con MAOA-L asociado a factores ambientales poseen mayor susceptibilidad de desarrollar comportamiento antisocial que los que poseen el genotipo MAOA-H.

Palabras clave: gen MAOA, comportamiento antisocial, varones

Abstract

Studies have shown the relationship between polymorphisms of the MAOA gene and the development of antisocial behavior, as men with low activity polymorphisms (MAOA-L) are more susceptible to develop violent behaviors than men with high activity polymorphisms (MAOA-H). The objective of the present work was to analyze the available scientific literature on the relationship of the polymorphic genotype of MAOA and the development of antisocial behavior in men, considering the environment as a genotypic modulator. A bibliographic review was carried out. Articles were selected whose sample consisted of male adolescents and adults with polymorphisms of the MAOA gene. Studies in women, reviews, unpublished data, and animal models were omitted. Twelve articles were analyzed: 10 studies (83.4%) concluded that the MAOA-L genotype plus childhood adversities, psychosocial factors, or alcoholism, had a higher risk of developing antisocial behaviors, 1 study (8.3%) concluded that the MAOA- genotype- H, associated with excessive alcohol consumption and abuse during childhood, had a higher risk of committing crimes and 1 study (8.3%) suggested the non-existent relationship between the MAOA-SNPs genotype and violence. We concluded that men with MAOA-L associated with environmental factors are more susceptible to develop antisocial behavior than those with the MAOA-H genotype.

Keywords: MAOA gene, antisocial behavior, males

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 3, 2022

Introducción

Con la presente revisión bibliográfica se pretende analizar la información científica disponible entre la relación del genotipo polimórfico de MAOA y el desarrollo de comportamiento antisocial, además de considerar el papel fundamental del factor ambiente, que puede modular el genotipo.

Contemporáneamente el estudio del comportamiento antisocial se enmarca en entender los patrones genéticos, neurofisiológicos, psicológicos y factores sociales, que detonan en un individuo, para desarrollar comportamientos aberrantes! Desde la perspectiva genética se conoce cuatro “genes candidatos,” denominados también

¹Licenciado en Ciencias Biológicas y Ambientales, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador

²Máster en Neuropsicología y Educación, Investigador independiente;

³Carrera de Psicología, Universidad Técnica Particular de Loja, Sede Quito, Ecuador

Correspondencia:

Paul Jara-Ortega

Provincia de Pichincha, Ciudad de Quito, Sector El Dorado

Código postal: 170136, 0987973411.

E-mail: jarapaul18@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2029-2891>

genes antisociales, cuyas variantes alélicas pueden provocar comportamientos de índole antisocial, ya que, la regulación neuroquímica cambia y por ende, puede afectar a las funciones cognitivas, conductuales y emocionales.^{2,3} Los genes candidatos son: DRD4, receptor de dopamina,^{2,4} SLC6A4, transportador de serotonina,⁵ COMT, encargado de la degradación de catecolaminas, cuya función principal es regular la dopamina⁶ y el gen MAOA, también llamado “gen guerrero”, que se encarga de metabolizar las aminos biógenas: dopamina, noradrenalina y serotonina.⁷

El gen MAOA, localizado en el cromosoma X, codifica la enzima mitocondrial monoamina oxidasa A (MAO-A), encargada de la catalización de aminos biógenas.⁷ Este gen posee dos tipos de polimorfismos de repetición en tándem de nucleótidos variables (VNTR),⁸ los cuales han sido designados como, uVNTR^{8,9} y dVNTR.^{8,10} En el caso del polimorfismo uVNTR, está constituido por la repetición de 30pb (pares de bases), presentes en 2, 3, 3.5, 4, 5^{8,9,11} o 6 copias,¹¹ localizadas a 1.2 kb “aguas arriba” del sitio inicial de transcripción,^{8,9} y en el caso del polimorfismo dVNTR, está constituido por 10pb, presentes en 8, 9, 10 y 11 copias, localizadas a 1.5kb “aguas arriba” del sitio ATG.^{8,10}

La actividad del gen MAOA, depende del número de copias del polimorfismo que estén presentes, así tenemos que, en el polimorfismo uVNTR, las copias 3.5 y 4 (alelos 2 y 3) poseen mayor actividad transcripcional, por lo cual se les denomina alelos de “alta actividad”,^{9,12,13} en cambio las copias de 2, 3 o 5 (alelos 1 y 4), poseen baja actividad transcripcional, denominándolas alelos de “baja actividad”.⁵ Con respecto al polimorfismo dVNTR, según un estudio de línea celular, la variante alélica de 9 copias, es la que posee mayor actividad transcripcional, es decir, con “alta actividad”, y la variante alélica de 10 copias, posee baja actividad transcripcional, es decir, es la variante alélica de “baja actividad”.¹⁰

El gen MAOA, ha sido estudiado extensamente,¹⁴ y se ha encontrado que, mayormente los varones con las variantes alélicas funcionales de “baja actividad” (MAOA-L) del polimorfismo uVNTR, son más susceptibles a desarrollar el síndrome de Brunner¹⁵⁻¹⁷ que los individuos con las variantes alélicas de “alta actividad” (MAOA-H).^{18,19} Igualmente, los varones con MAOA-L poseen mayor riesgo que los individuos con MAOA-H, de contraer trastorno de personalidad antisocial (TPA); o por sus siglas en inglés ASPD, o también desarrollar trastorno límite de personalidad (TLP) o por sus siglas en inglés (BPD), asimismo, desarrollar comportamiento impulsivo y agresivo,^{15,17,20} en muestras tanto clínicas y no clínicas.²⁰ También el estrés materno intenso y prolongado repercute en el neurodesarrollo del feto, pudiendo modular el comportamiento del infante y adolescente futuro a una hiper-vigilancia o alerta defensiva, inclusive desarrollar comportamientos agresivos o violentos.²¹

Un aspecto de suma importancia es que, existe una relación entre el genotipo y el ambiente, así lo demostró el primer estudio realizado sobre la interacción gen X ambiente,²² concluyendo que, existe una estrecha relación entre el genotipo polimórfico de MAOA y factores psicosociales, para el desarrollo de comportamiento antisocial. A partir de ese primer estudio; hoy en día, hay varios estudios donde consideran que la relación gen y ambiente proporcionan las variables detonantes para el desarrollo de comportamiento antisocial y psicopatologías como, trastorno de personalidad antisocial o trastorno límite de personalidad.²³⁻²⁷ El ambiente, hace referencia a las variables que, asociadas o no, a un genotipo polimórfico funcional, pueden afectar a la expresión del gen, por ejemplo, las variables de índole social: privación afectiva infantil, pobreza extrema, adversidades durante la infancia, como abuso físico o sexual, maltrato infantil, tabaquismo de las madres durante el embarazo, etc.²⁸ Además, de incluir la problemática del bullying que puede ocasionar una respuesta agresiva o violenta del niño o joven amedrentado física y psicológicamente.²⁹

Todo lo mencionado en conjunto, direcciona al mayor riesgo de que los individuos afectados con el genotipo polimórfico padezcan comportamiento antisocial o psicopatologías.²³⁻²⁹

Metodología

En el contexto metodológico se realizó una revisión bibliográfica, considerando los criterios de la declaración PRISMA (“Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses”).³⁰ Conjuntamente, para el análisis de la estructura de los artículos científicos, se tomó como referencia la escala CONSORT y la escala NOS.^{31,32}

Recolección de información

La información fue recolectada a partir de artículos científicos, seleccionados de las bases de datos electrónicas de Scopus y PubMed, publicados entre 2006 y 2020. Para ello se utilizó las palabras clave “MAOA gene AND antisocial behaviour” y en español, “gen MAOA AND comportamiento antisocial.”

Criterios de inclusión

Los criterios para elegir los artículos científicos, fueron aquellos documentos cuya muestra sean varones, adolescentes o adultos, con genotipos polimórficos del gen MAOA, además que posean comportamiento antisocial, consumo de alcohol, diagnosticados con trastorno de personalidad antisocial, trastorno límite de personalidad, asociado a delitos penales, o que hayan sufrido adversidades o abuso en su infancia. Además, considerando estudios transversales o longitudinales.

Criterios de exclusión

Se omitió el análisis de estudios escritos en otros

idiomas que no sean español o inglés, datos que no hayan sido publicados, estudios en modelos de animales, estudios en mujeres; y estudios de revisiones sistemáticas o bibliográficas.

Análisis de la búsqueda realizada

Con la primera búsqueda aplicando las palabras clave, en la plataforma Scopus se obtuvieron 123 artículos de resultados, y para la plataforma PubMed, se obtuvieron 80 artículos de resultados. Luego de revisar el título y abstract de los 203 artículos, se eligieron 43 artículos que tenían relación con el tópico del presente trabajo, luego se eliminaron 18 artículos duplicados, dejando un total de 25 artículos para revisarlos por completo, y corroborar si se ajustan o no, a los criterios de inclusión y a la temática específica. De los 25 artículos analizados completamente, se descartaron 13 artículos, que no cumplieron con los criterios de inclusión. Quedando un total de 12 artículos para el análisis cualitativo, ver Figura 1.

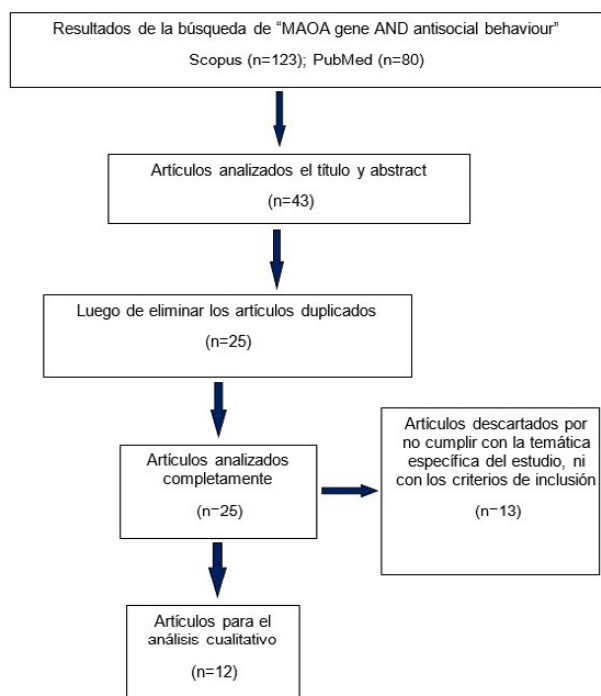


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos científicos sobre el gen MAOA y comportamiento antisocial.

Resultados

Se obtuvo un total de 12 artículos escritos en inglés,³³⁻⁴⁴ ver Tabla 1. Se cuantificó un total de 4519 individuos de muestra, siendo el mayor número de individuos de muestra 2574 individuos,³⁹ y 21 individuos el menor número de muestra.⁴²

De los 12 estudios seleccionados 10 estudios (83.4%),³³⁻⁴² concluyeron que, el genotipo de baja actividad del gen MAOA (MAOA-L) posee mayor predisposición al

desarrollo de comportamientos-conductas violentas o desarrollo de comportamiento antisociales: uso de armas, delitos, desarrollo de trastorno de personalidad antisocial, trastorno de personalidad antisocial con alcoholismo y trastorno límite de personalidad. Cabe mencionar que el desarrollo de comportamientos antisociales o violentos en sujetos con el genotipo MAOA-L depende de manera imperativa de la asociación directa o indirecta de adversidades durante la infancia, crianza, factores psicosociales inestables o dañinos, y de más factores que alteren la psique de los individuos.

En uno de los estudios se menciona que, los afroamericanos portadores del alelo de 2 repeticiones (MAOA-L), poseían mayor riesgo de cometer delitos como disparar y apuñalar, sin dejar de lado que la crianza inestable y factores psicosociales negativos a los que fueron expuestos los individuos juega un papel de suma importancia como detonante de un comportamiento aberrante.³⁹ Así también, en otro de los estudios, se describe que, en reos, donde su entorno de por sí ya es lleno de agresión y violencia, la adición epigenética, describe que la hipermetilación del promotor del gen MAOA se relaciona a los genotipos de baja actividad y por ende al desarrollo de trastorno de personalidad antisocial.⁴⁰

En cambio, un estudio (8.3%), concluyó que, el genotipo de alta actividad de MAOA (MAOA-H), asociado al consumo exagerado de alcohol y abuso físico durante la infancia, poseían mayor riesgo de cometer delitos.⁴³ Sin embargo, un estudio (8.3%), menciona que, no hubo relación entre el genotipo polimórfico de MAOA-SNPs, y la violencia. Aun considerando que los individuos estudiados sufrieron maltrato infantil, en el estudio asumen que la modulación de la expresión genética puede estar asociado a eventos más traumáticos.⁴⁴

El resultado de la revisión bibliográfica contempla y refuerza la evidencia de la relación intrínseca entre el genotipo y el ambiente (gen X ambiente); donde los factores psicológicos desde la perspectiva familiar (crianza, relaciones intra/interfamiliares), social-cultural, experiencias de cualquier índole y vivencias sexuales, pueden influir la expresión de los genes, cediendo así, los cambios aberrantes del comportamiento y de la conducta de individuos con o sin predisposición genética.

Discusión

De acuerdo a los resultados obtenidos de la revisión bibliográfica del presente trabajo, existe una tendencia mayoritaria (83,4% de los estudios analizados), donde, los varones con MAOA-L, asociado a adversidades durante la infancia, ya sea, maltrato físico, sexual, u otros factores psicosociales, poseen un mayor riesgo que los varones con MAOA-H con las mismas adversidades infantiles, de desarrollar comportamientos antisociales como: uso de armas, apuñalamiento, robo, vandalismo, delito penal, comportamiento criminal, agresiones e impulsividad, además, de desarrollar TPA o TLP.

Tabla 1. Estudios analizados sobre la relación entre genotipos polimórficos del gen MAOA y el desarrollo de comportamiento antisocial.

Estudio	Año	Muestra	Características del comportamiento antisocial/adversidades en la infancia	Técnica de recopilación de datos	Conclusiones
C ³⁰	2006	125	Comportamiento impulsivo asociado al consumo de alcohol, algunos con trastorno de personalidad antisocial y otras psicopatologías	Entrevista semi-estructurada de la evaluación de la genética en el alcoholismo para diagnosticar la dependencia del alcohol Análisis de MAO-A-uVNTR.	El genotipo de baja actividad del polimorfismo MAOA-uVNTR, asociado con la dependencia al alcohol, se relaciona al desarrollo de conductas impulsivas y antisociales.
N ³¹	2006	81	Diferentes grados de comportamiento desviado, asociado a actividad criminal	Entrevista para medir la criminalidad Análisis de MAO-A-uVNTR.	El alelo de baja actividad, en el promotor del gen MAOA-uVNTR y factores psicosociales interactúan para detonar comportamiento criminal en adolescentes.
T ³²	2009	174	Comportamiento violento	Entrevista DSM-III-R Cuestionario para analizar el grado de alcoholismo. Análisis de MAOA-LPR (obtenido a partir del polimorfismo VNTR).	Individuos antisociales, alcohólicos con MAOA-H, pueden ser controlados con psicofarmacología y con abstinencia de alcohol, en cambio los individuos alcohólicos, antisociales, con MAOA-L, pueden empeorar su comportamiento, por la asociación al alcoholismo.
F ³³	2011	398	Comportamiento antisocial, como robo, vandalismo, uso de armas, etc.	Verificación de reportes sobre abuso físico o sexual en la niñez, escala de tácticas de conflicto, instrumento basado en el SRDI, entrevista DSM-III-R, SRED y SCL-90, análisis de variables sociodemográficas. Análisis del gen MAOA-VNTR.	MAOA-VNTR de baja actividad (MAOA-L), asociado con el abuso infantil, aumenta el riesgo de desarrollar comportamiento antisocial.
F ³⁴	2012	399	Comportamiento antisocial, delito penal	Instrumento basado en el del SRDI, entrevista SRED, cuestionario sobre tabaquismo durante el embarazo, cuestionario sobre maltrato infantil. Análisis del genotipo MAOA-VNTR.	El alelo de MAOA-VNTR de baja actividad (MAOA-L), asociado con la exposición de adversidades en la infancia, aumenta el riesgo de desarrollar comportamiento antisocial.
A ³⁵	2014	99	Comportamiento criminal	Cuestionario para conocer los antecedentes criminales Análisis de MAOA-uVNTR.	El polimorfismo MAOA-uVNTR, de baja actividad (MAOA-L), asociado con las adversidades infantiles de los reos, puede predecir el comportamiento criminal y delictivo.
B ³⁶	2014	2574	Comportamiento antisocial, (disparar y apuñalar)	Cuestionario dicotómico para saber si los participantes dispararon o apuñalaron. Análisis del genotipo MAOA-uVNTR.	Los hombres afroamericanos que portaban el alelo de 2 repeticiones (MAOA-L), poseían más riesgo de desarrollar comportamientos delictivos, como disparar y apuñalar
Ch ³⁷	2015	86	Reos diagnosticados con trastorno de personalidad antisocial	Cuestionario DSM-IV-TR y entrevista SCID. Análisis de metilación del promotor del gen MAOA.	La hipermetilación del promotor del gen MAOA se relaciona con la baja actividad del mencionado gen, que se asocia al desarrollo de trastorno de personalidad antisocial.
K ³⁸	2017	61	Trastorno límite de personalidad y trastorno de personalidad antisocial	Entrevista DSM-IV, SCID-I y SCID-II, escala BIS-11, cuestionario CTQ-SF, listado PCL-R. Análisis del genotipo MAOA-VNTR.	El alelo de baja actividad (MAOA-L), de MAOA-VNTR, asociado al abuso infantil, modula la impulsividad en el trastorno límite de personalidad y en el trastorno de personalidad antisocial.
K ³⁹	2018	21	Trastorno de personalidad antisocial severo Comportamiento agresivo	Entrevista DMS-IV, SCID-I y SCID-II. Escaneo cerebral. Análisis de MAO-A-VNTR.	El genotipo polimórfico de MAO-A de baja actividad, puede afectar la conectividad corticoestriatal en pacientes con trastorno de personalidad antisocial, provocando agresividad.
Ti ⁴⁰	2010	174	Alcoholismo asociado a comportamiento impulsivo-delictivo, con trastorno de personalidad antisocial	Entrevista DSM-III-R Cuestionario para analizar el grado de alcoholismo Entrevista para conocer posible abuso físico durante la infancia Análisis de MAOA-LPR (obtenido del polimorfismo VNTR)	Los individuos portadores del alelo MAOA-H, (de alta actividad), tienen mayor riesgo de cometer delitos, luego de estar expuestos a alto consumo de alcohol y haber sufrido abuso físico durante la infancia.
O ⁴¹	2016	327	Los individuos sufrieron maltrato infantil	1era entrevista semiestructurada a los 15 años de edad, basada en el DISC. 2da entrevista a los 21 años de edad, aplicando La versión adaptada de Escalas de tácticas de conflicto, la adaptación del ACE y el cuestionario DSM-III-R y cuestionarios realizados por los investigadores. Análisis del gen MAOA a partir de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)	No se encontró una relación lineal entre el genotipo MAOA-SNPs y la violencia, asumiendo que la moderación genética se produce cuando los individuos alcanzan altos niveles de violencia.

Significado en inglés de las siglas descritas en negrita y cursiva: **DSM-III-R**: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd edn, revision); **SRDI**: Self-Report Delinquency Inventory; **SRED**: Self-Report Early Delinquency; **SCL-90**: 90-item Symptom Checklist; **DSM-IV-TR**: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn, text revision); **DISC**: Diagnostic Interview Schedule for Children; **ACE**: Adverse Childhood Experiences; **DSM-IV**: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn); **SCID-I**: Structural Clinical Interview for DSM, Axis I; **SCID-II**: Structural Clinical Interview for DSM, Axis II; **BIS-11**: Barratt Impulsiveness Scale-11; **CTQ-SF**: Childhood Trauma Questionnaire Short Form; **PCL-R**: Psychopathy Checklist-Revised.

La premisa anterior concuerda con un estudio de revisión sistemática de metaanálisis,⁴⁵ y también concuerda con un estudio de revisión bibliográfica.⁴⁶ Además, se debe mencionar que otros trabajos donde incluyen otras variables no contrastadas con el presente trabajo también concluyen que los varones con MAOA-L poseen mayor riesgo que los MAOA-H de desarrollar comportamiento antisocial.^{1,47-50}

Lo que se debe resaltar del presente trabajo son los dos estudios que no concuerdan con lo anteriormente mencionado, por un lado, tenemos el estudio, que menciona que el genotipo X ambiente con mayor riesgo de poseer comportamiento antisocial son los sujetos que poseen el MAOA-H;⁴³ pues, este resultado no es aislado o novedoso, ya que, los varones con MAOA-H, si poseen riesgo de desarrollar comportamiento antisocial, pero su riesgo no es tan alto como los sujetos que poseen el MAOA-L, es decir, no se puede descartar la asociación del genotipo MAOA-H X ambiente, y el desarrollo de comportamiento antisocial.⁵¹⁻⁵³ Así mismo, otro aspecto de importancia sobre los individuos portadores del genotipo MAOA-H es que poseen la tendencia de cometer errores en tareas de inhibición “Go – No Go” que puede provocar un comportamiento impulsivo, lo cual indica, una tendencia de poseer comportamientos antisociales.⁵⁴

En cambio, en otro estudio, se concluye que el polimorfismo MAOA-SNPs, no se relaciona a la violencia,⁴⁴ aquí se debe prestar atención, ya que, para el estudio consideraron otro tipo de polimorfismo, y no utilizaron el polimorfismo uVNTR de baja o alta actividad del gen MAOA que se asocia al desarrollo del comportamiento antisocial. Entonces, por más que los varones estudiados hayan sufrido maltrato infantil u otro tipo de adversidad, no iba a haber una relación entre el polimorfismo de un solo nucleótido (SNPs) y desarrollo de violencia o algo parecido. Posiblemente los sujetos estudiados ni siquiera poseían las variantes de baja o alta actividad del polimorfismo uVNTR, ya que, no se especifica, ni se da a conocer en el estudio.

Algo interesante que proponen los autores del estudio sobre polimorfismos SNPs,⁴⁴ es que, la moderación genética se produce cuando los individuos alcanzan niveles altos de violencia, es decir, la expresión genética se modula (epigenética), únicamente cuando los varones tienen episodios extremos de violencia, lo cual describe una relación ambiente X gen. Asumiendo así, que el desarrollo de comportamiento antisocial puede detonarse a partir de epigenética de un genotipo normal, con lo cual, posiblemente puede haber más polimorfismos relacionados al comportamiento antisocial. Por ello, la importancia del estudio realizado con SNPs, que, al no relacionarse al comportamiento violento, se puede descartar la influencia de esta clase de polimorfismos, sin dejar de lado la necesidad de seguir promoviendo el análisis de los diferentes polimorfismos que tiene el gen MAOA.

Otro aspecto de suma importancia relacionado a la conclusión de los autores del estudio de SNPs,⁴⁴ es la influencia

directa del comportamiento o conducta sobre la biología, donde acontecimientos violentos, ya sea, violencia sexual, violencia intrafamiliar, bullying,^{28,29} etc., pueden modular la expresión génica de aquellos individuos que poseen un genotipo normal.⁴⁷ Así mismo, existe casos donde los individuos poseen el polimorfismo de baja actividad del gen MAOA, es decir, con mayor probabilidad de detonar comportamientos antisociales, pero la sorpresa recae en que son personas que no demuestran o no se les diagnostican ningún rasgo de comportamiento antisocial, ya que su crianza y relaciones intra/inter personales también han modulado la expresión génica, lo cual indica la importancia del factor ambiental (psicosocial) en el desarrollo comportamental óptimo de los personas, y que con ello se puede delimitar y prevenir futuras personas violentas o antisociales.

La asociación de los estudios citados para la revisión bibliográfica sobre la relación comportamental antisocial con el gen MAOA, expone una mayor comprensión del desarrollo de una actividad de trastorno de personalidad antisocial que está sujeto al manual DSM-5 en la categoría de trastornos de control de impulsos, disruptivos y de conducta, que se relacionan y manifiestan por aspectos fisiológicos de la información genética humana, por perturbaciones inducidas de manera hereditaria, por experiencias-vivencias perturbadoras para individuos según características parentales desde la etapa preoperacional hasta las operaciones formales al comienzo de las adolescencia y afecciones de foco clínico inducidas por medicamentos.⁵⁵⁻⁵⁷

Dentro de estas características se pueden identificar múltiples factores que muestran las cualidades del porqué de un comportamiento o conducta determinada, ya sea esta interiorizada por el sujeto, puesto que su percepción es afectada y expresa una acción negativa en él, o el simple hecho del peso que tiene la vida social en su aprendizaje.⁵⁵⁻⁵⁷

Limitaciones del estudio

Las diferentes características del estudio están expuestas a limitaciones dentro del campo investigativo, veremos cada una de estas, como primer punto tenemos la consideración de estudios realizados netamente a varones, ya que la exposición de información de estudios hacia mujeres con respecto a la relación con el gen MAOA es casi nula, puesto que se verifico en muchos sitios web y libros sobre esta relación, pero la información no se refleja de manera concreta. Otro punto es la escasez de estudios e información sobre aspectos relacionados al gen MAOA con el comportamiento antisocial a nivel general. También otra limitación para el presente estudio fue el acceso libre a ciertos buscadores, con respecto a los artículos, pues son de paga, coartando información esencial para la investigación.

Aportes del estudio

Actualmente no existe una recopilación de información sobre la actividad del gen MAOA con respecto a

comportamiento agresivo-violento o conducta antisocial, por lo que la información expuesta es la manifestación de diferentes fuentes bibliográficas las cuales son muy limitadas y por este hecho expresa aspectos muy importantes en áreas como la neurogenética, neurobiología y psicología en estudios enfocados en la actividad genética en sujetos antisociales, teniendo como peculiaridad lo innato y adquirido dependiendo de factores bio-psico-sociales en la manifestación clínica.

Conclusiones

Con la presente revisión, se pudo analizar la información disponible sobre la relación de los genotipos polimórficos del gen MAOA y el desarrollo de comportamiento antisocial. Además, se pudo discernir qué, los varones que poseen la variante polimórfica de baja actividad del gen MAOA (MAOA-L), asociado a factores ambientales poseen mayor susceptibilidad a desarrollar comportamiento antisocial que los varones que poseen el genotipo de alta actividad (MAOA-H). También, se pudo evidenciar que otros polimorfismos como los SNPs, en varones que sufrieron maltrato infantil, no se relacionan con el desarrollo de comportamiento antisocial.

Un aspecto de suma importancia es seguir estudiando diferentes polimorfismos del gen MAOA y su relación con factores ambientales, ya que, el ambiente puede modificar la expresión génica, lo cual incide en que posiblemente ciertos genotipos sean más susceptibles al factor ambiental, detonando el desarrollo de psicopatologías, comportamientos aberrantes, agresivos o violentos en varones sanos, y por razones más obvias en varones con variantes polimórficas del gen MAOA.

Referencias

1. Gallardo-Pujol D, Forero CG, Maydeu-Olivares A, Andrés-Pueyo A. Desarrollo del comportamiento antisocial: factores psicobiológicos, ambientales e interacciones genotipo-ambiente. *Rev Neurol*. 2009;48(04). <https://doi.org/10.33588/rn.4804.2008084>
2. Martínez T. Genes antisociales y exención o atenuación de la responsabilidad criminal. *Gac int cienc forense* 2015; 17: 50-66.
3. Walsh A, Bolen JD. *The neurobiology of criminal behavior: Gene-brain-culture interaction*. Ashgate Publishing, Boise State University, USA, 2012
4. Barnes JC, Jacobs BA. Genetic risk for violent behavior and environmental exposure to disadvantage and violent crime: the case for gene-environment interaction. *J Interpers Violence*. 2013;28(1). <https://doi.org/10.1177/0886260512448847>
5. Ficks CA, Waldman ID. Candidate genes for aggression and antisocial behavior: a meta-analysis of association studies of the 5HTTLPR and MAOA-uVNTR. *Behav Genet*. 2014;44(5). <https://doi.org/10.1007/s10519-014-9661-y>

6. Drabant EM, Hariri AR, Meyer-Lindenberg A, Munoz KE, Mattay VS, Kolachana BS, Egan MF, Weinberger DR. Catechol O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(12). <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.12.1396>
7. Shih JC, Chen K, Ridd MJ. Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annu Rev Neurosci*. 1999; 22. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.197>
8. Manca M, Pessoa V, Lopez AI, Harrison PT, Miyajima F, Sharp H, Pickles A, Hill J, Murgatroyd C, Bubb VJ, Quinn JP. The Regulation of Monoamine Oxidase A Gene Expression by Distinct Variable Number Tandem Repeats. *J Mol Neurosci*. 2018;64(3). <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1044-z>
9. Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet*. 1998;103(3). <https://doi.org/10.1007/s004390050816>
10. Philibert RA, Wernett P, Plume J, Packer H, Brody GH, Beach SR. Gene environment interactions with a novel variable Monoamine Oxidase A transcriptional enhancer are associated with antisocial personality disorder. *Biol Psychol*. 2011;87(3). <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.04.007>
11. Huang YY, Cate SP, Battistuzzi C, Oquendo MA, Brent D, Mann JJ. An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase a gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(8). <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300455>
12. Deckert J, Catalano M, Syagailo YV, Bosi M, Okladnova O, Di Bella D, Nöthen MM, Maffei P, Franke P, Fritze J, Maier W, Propping P, Beckmann H, Bellodi L, Lesch KP. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter allele in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet*. 1999;8(4). <https://doi.org/10.1093/hmg/8.4.621>
13. Youdim MB, Edmondson D, Tipton KF. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(4). <https://doi.org/10.1038/nrn1883>
14. Philibert RA, Gunter TD, Beach SR, Brody GH, Madan A. MAOA methylation is associated with nicotine and alcohol dependence in women. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B(5). <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30778>
15. Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, van Oost BA. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*. 1993;262(5133). <https://doi.org/10.1126/science.8211186>
16. Brunner HG, Nelen MR, van Zandvoort P, Abeling NG, van Gennip AH, Wolters EC, Kuiper MA, Ropers HH, van Oost BA. X-linked borderline mental retardation with prominent behavioral disturbance: phenotype, genetic localization, and evidence for disturbed

- monoamine metabolism. *Am J Hum Genet.* 1993;52(6).
17. Schmidt LG, Sander T, Kuhn S, Smolka M, Rommelspacher H, Samochowiec J, Lesch KP. Different allele distribution of a regulatory MAOA gene promoter polymorphism in antisocial and anxious-depressive alcoholics. *J Neural Transm (Vienna).* 2000;107(6). <https://doi.org/10.1007/s007020070069>
 18. Costa PT, McCrae RR. Revised NEO personality inventory (NEOPI-R) and NEO five-factor inventory (NEO-FFI). *Psychological Assessment Resources: Odessa FL,1992.*
 19. Reti IM, Xu JZ, Yanofski J, McKibben J, Uhart M, Cheng YJ et al. Monoamine oxidase A regulates antisocial personality in whites with no history of physical abuse. *Comprehensive Psychiatry.* 2011;52(2). <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.05.005>
 20. Kolla NJ, Vinette SA. Monoamine Oxidase A in Antisocial Personality Disorder and Borderline Personality Disorder. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2017;4(1). <https://doi.org/10.1007/s40473-017-0102-0>
 21. Brachetti E, Ruperti E, Irigoyen S, Brito F. Efectos del Estrés Materno Intenso y Prolongado Durante el Embarazo y su Repercusión Sobre el Neurodesarrollo del Feto. Effects of Intense and Prolonged Maternal Stress During Pregnancy and its Impact on the Neurodevelopment of the Fetus. *Rev. Ecuat. Neurol.* 2020; 29(2). <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol29200023>
 22. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science.* 2002;297(5582). <https://doi.org/10.1126/science.1072290>
 23. Massey SH, Hatcher AE, Clark CAC, Burns JL, Pine DS, Skol AD, Mroczek DK, Espy KA, Goldman D, Cook E Jr, Wakschlag LS. Does MAOA increase susceptibility to prenatal stress in young children? *Neurotoxicol Teratol.* 2017; 61. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2017.01.005>
 24. Zhang Y, Ming QS, Yi JY, Wang X, Chai QL, Yao SQ. Gene-Gene-Environment Interactions of Serotonin Transporter, Monoamine Oxidase A and Childhood Maltreatment Predict Aggressive Behavior in Chinese Adolescents. *Front Behav Neurosci.* 2017;1. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00017>
 25. Holz N, Boecker R, Buchmann AF, Blomeyer D, Baumeister S, Hohmann S, Jennen-Steinmetz C, Wolf I, Rietschel M, Witt SH, Plichta MM, Meyer-Lindenberg A, Schmidt MH, Esser G, Banaschewski T, Brandeis D, Laucht M. Evidence for a sex-dependent MAOA_x childhood stress interaction in the neural circuitry of aggression. *Cereb Cortex* 2016;26(3). <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu249>
 26. Choe DE, Shaw DS, Hyde LW, Forbes EE. Interactions Between Monoamine Oxidase A and Punitive Discipline in African American and Caucasian Men's Antisocial Behavior. *Clin Psychol Sci.* 2014;2(5). <https://doi.org/10.1177/2167702613518046>
 27. Gorodetsky E, Bevilacqua L, Carli V, Sarchiapone M, Roy A, Goldman D, Enoch MA. The interactive effect of MAOA-LPR genotype and childhood physical neglect on aggressive behaviors in Italian male prisoners. *Genes Brain Behav* 2014;13. <https://doi.org/10.1111/gbb.12140>
 28. Castro, E. Violencia y Agresividad: La visión del Neurólogo. *Rev. Ecuat. Neurol.* 2002; 11(3).
 29. Bonilla J, González A, Bonilla G. Características Neuroendocrinas del Trauma Temprano y su Relación con el Bullying. *Neuroendocrine Characteristics Of Early Trauma And Its Relation To Bullying.* *Rev. Ecuat. Neurol.* 2017; 26(3).
 30. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)* 2010;135(11). <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
 31. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med.* 2010; 18. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-18>
 32. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in metaanalyses. University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada, 2000.
 33. Contini V, Marques FZ, Garcia CE, Hutz MH, Bau CH. MAOA-uVNTR polymorphism in a Brazilian sample: further support for the association with impulsive behaviors and alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006; 141B (3). <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30290>
 34. Nilsson KW, Sjöberg RL, Damberg M, Leppert J, Ohrvik J, Alm PO, Lindström L, Orelund L. Role of monoamine oxidase A genotype and psychosocial factors in male adolescent criminal activity. *Biol Psychiatry.* 2006;59(2). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.024>
 35. Tikkanen R, Sjöberg RL, Ducci F, Goldman D, Holi M, Tiihonen J, Virkkunen M. Effects of MAOA-genotype, alcohol consumption, and aging on violent behavior. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33(3). <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00853.x>
 36. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ, Miller AL, Kennedy MA. MAOA, abuse exposure and antisocial behaviour: 30-year longitudinal study. *Br J Psychiatry.* 2011;198(6). <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.086991>
 37. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ, Miller A, Kennedy MA. Moderating role of the MAOA genotype in antisocial behaviour. *Br J Psychiatry.* 2012;200(2). <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.093328>
 38. Armstrong TA, Boutwell BB, Flores S, Symonds M, Keller S, Gangitano DA. Monoamine oxidase A genotype, childhood adversity, and criminal behavior in an incarcerated sample. *Psychiatr Genet.* 2014;24(4). <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000033>

39. Beaver KM, Barnes JC, Boutwell BB. The 2-repeat allele of the MAOA gene confers an increased risk for shooting and stabbing behaviors. *Psychiatr Q*. 2014;85(3). <https://doi.org/10.1007/s11126-013-9287-x>
40. Checknita D, Maussion G, Labonté B, Comai S, Tremblay RE, Vitaro F, Turecki N, Bertazzo A, Gobbi G, Côté G, Turecki G. Monoamine oxidase A gene promoter methylation and transcriptional downregulation in an offender population with antisocial personality disorder. *Br J Psychiatry*. 2015;206(3). <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.144964>
41. Kolla NJ, Meyer J, Sanches M, Charbonneau J. Monoamine Oxidase-A Genetic Variants and Childhood Abuse Predict Impulsiveness in Borderline Personality Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017;15(4). <https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.4.343>
42. Kolla NJ, Dunlop K, Meyer JH, Downar J. Corticostriatal Connectivity in Antisocial Personality Disorder by MAO-A Genotype and Its Relationship to Aggressive Behavior. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;21(8). <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy035>
43. Tikkanen R, Ducci F, Goldman D, Holi M, Lindberg N, Tiihonen J, Virkkunen M. MAOA alters the effects of heavy drinking and childhood physical abuse on risk for severe impulsive acts of violence among alcoholic violent offenders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010;34(5). <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01157.x>
44. Ouellet-Morin I, Côté SM, Vitaro F, Hébert M, Carboneau R, Lacourse É, Turecki G, Tremblay RE. Effects of the MAOA gene and levels of exposure to violence on antisocial outcomes. *Br J Psychiatry*. 2016;208(1). <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.162081>
45. Byrd AL, Manuck SB. MAOA, childhood maltreatment, and antisocial behavior: meta-analysis of a gene-environment interaction. *Biol Psychiatry*. 2014;75(1). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.004>
46. Eme R. MAOA and male antisocial behavior: A review. *Aggress Violent Behav* 2013 18(3). <https://doi.org/10.1016/J.AVB.2013.02.001>
47. González-Tapia MI, Obsuth I. "Bad genes" & criminal responsibility. *Int J Law Psychiatry*. 2015; 39. <https://doi.org/10.1016/j.ijlp.2015.01.022>
48. Godar SC, Fite PJ, McFarlin KM, Bortolato M. The role of monoamine oxidase A in aggression: Current translational developments and future challenges. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016; 69. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.01.001>
49. Kolla NJ, Bortolato M. The role of monoamine oxidase A in the neurobiology of aggressive, antisocial, and violent behavior: A tale of mice and men. *Prog Neurobiol*. 2020;194. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101875>
50. Iofrida C, Palumbo S, Pellegrini S. Molecular genetics and antisocial behavior: where do we stand? *Exp Biol Med (Maywood)*. 2014;239(11). <https://doi.org/10.1177/1535370214529508>
51. Dorfman HM, Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW. Neurobiological mechanisms for impulsive-aggression: the role of MAOA. *Curr Top Behav Neurosci*. 2014; 17. https://doi.org/10.1007/7854_2013_272
52. Aslund C, Nordquist N, Comasco E, Leppert J, Orelund L, Nilsson KW. Maltreatment, MAOA, and delinquency: sex differences in gene-environment interaction in a large population-based cohort of adolescents. *Behav Genet*. 2011;41(2). <https://doi.org/10.1007/s10519-010-9356-y>
53. Sjöberg RL, Nilsson KW, Wargelius HL, Leppert J, Lindström L, Orelund L. Adolescent girls and criminal activity: role of MAOA-LPR genotype and psychosocial factors. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144B (2). <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30360>
54. Passamonti L, Fera F, Magariello A, Cerasa A, Gioia MC, Muglia M, Nicoletti G, Gallo O, Provinciali L, Quattrone A. Monoamine oxidase-a genetic variations influence brain activity associated with inhibitory control: new insight into the neural correlates of impulsivity. *Biol Psychiatry*. 2006;59(4). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.027>
55. American Psychiatric Association. Guía de consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5™. Trastornos de la personalidad Grupo B: Trastorno de personalidad antisocial, 2013
56. Quiroga E, Errasti, J. Tratamientos psicológicos eficaces para los trastornos de personalidad. *Psicothema*. 2001;13(3).
57. Davidson, K.M, Tyrer, P. Cognitive therapy for antisocial and borderline personality disorders. Single case study series. *British Journal of Clinical Psychology*. 1996;35(3). <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1996.tb01195.x>

Relación entre el desarrollo psicomotor y funciones ejecutivas en la primera infancia de niños/as de 3 a 5 años

Relationship between psychomotor development and executive functions in early childhood of children from 3 to 5 years old

Neivith Jara-Fuentes,¹ Nancy Lepe-Martínez²

Resumen

El desarrollo psicomotor se entiende como la maduración del sistema nervioso central, el que va progresando a medida que el niño va cursando etapas de manera lineal y sistematizada. En relación con las funciones ejecutivas, estas se conocen como una serie de procesos mentales que permiten gestionar y coordinar los pensamientos, las respuestas emocionales y el comportamiento. El objetivo principal de investigación fue, analizar la relación entre el desarrollo psicomotor y funciones ejecutivas en niños entre 3 y 5 años. Para ello, se efectuó un estudio bibliográfico de revisión sistemática sobre el desarrollo psicomotor y las funciones ejecutivas en niños de 3 a 5 años de los últimos 10 años. Asimismo, se consideró la base de datos Scielo, y se utilizó la técnica de observación para la extracción de la información y se manipuló como instrumento de recolección de datos, fichas bibliográficas. Los hallazgos encontrados, detallan que el desarrollo psicomotor y las funciones ejecutivas tienen relación, dado a que presentan un valor predictor, en ciertos déficits del desarrollo infantil. Se puede concluir que el lenguaje, desarrollo social y motricidad se encuentran asociados a los procesos cognitivos, como la inhibición y memoria de trabajo. En este sentido, se cree relevante que, en este rango etario, dado lo temprano del desarrollo psicomotor y funciones ejecutivas, se forme a las educadoras de párvulos en esta temática para que puedan generar planes de intervención temprana adaptados para la promoción y prevención de ciertos déficits en el desarrollo de la primera infancia.

Palabras clave: Desarrollo Psicomotor, Funciones Ejecutivas, Primera infancia, Funciones cognitivas superiores

Abstract

Psychomotor development is understood as the maturation of the central nervous system, which progresses as the child goes through stages in a linear and systematized manner. In relation to executive functions, these are known as a series of mental processes that allow managing and coordinating thoughts, emotional responses, and behavior. The main objective of the research was to analyze the relationship between psychomotor development and executive functions in children between 3 and 5 years old. For this, a bibliographical systematic review study was carried out on psychomotor development and executive functions in children aged 3 to 5 years in the last 10 years. Likewise, the Scielo database was considered, and the observation technique was used to extract the information and bibliographic records were manipulated as a data collection instrument. The findings found that psychomotor development and executive functions are related, given that they have a predictive value in certain child development deficits. It can be concluded that language, social development, and motor skills are associated with cognitive processes, such as inhibition and working memory. In this sense, it is considered relevant that, in this age range, given the early psychomotor development and executive functions, nursery educators must be trained in this subject so that they can generate early intervention plans adapted for the promotion and prevention of certain deficits in early childhood development.

Keywords: Psychomotor Development, Executive Functions, Early Childhood, Higher Cognitive Functions

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 3, 2022

Introducción

El desarrollo psicomotor se entiende como la maduración del sistema nervioso central, el cual se va desarrollando a medida que el niño va cursando etapas de manera lineal y sistemática; dentro de este proceso evolu-

cionan algunas áreas como el lenguaje, cognición, social y motora, las que se desarrollan durante los primeros años vida. En este sentido, se refiere al lenguaje como “un sistema de comunicación simbólico, convencional y arbitrario, que está regido por un conjunto de reglas.”¹

¹Magister en Educación Especial y Psicopedagogía. Sala de Estimulación Temprana, Departamento de Salud de Pelluhue, Pelluhue, Chile.

²Doctora en Psicología. Universidad Católica del Maule, Facultad de Ciencias de la Educación, Departamento de Diversidad e Inclusividad Educativa, Talca, Chile.

Correspondencia:

Nancy Lepe-Martínez

Avenida San Miguel N° 3605,

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

E-mail: nlepe@ucm.cl

Básicamente es un tipo de interacción que tiene la existencia de signos y señales que pueden ser palabras, vocalizaciones, gestos, imágenes y todo tipo de representación que se pueda compartir entre los participantes.² Otra área es la cognición. Ésta se encuentra ligada al desarrollo de la memoria, adquisición de nuevos conceptos y la habilidad de control mediante el aspecto motor.³ También existe el área Afectivo o Socioemocional, la que hace realización a un lazo afectivo con otra persona, que se manifiesta por la proximidad del tipo de apego. Asimismo, se refleja con comportamientos como sonrisa, agrado, interés.⁴ Por último, tenemos el área motor o motricidad, la se define como el reflejo de todos los movimientos del ser humano, estos movimientos se desarrollan en los periodos de edad de 0 a 6 años. Sin embargo, la motricidad se divide en fina (movimientos más específicos, de músculos más pequeños, manos, ojos, dedos, etc.) y gruesa (movimientos que involucran músculos más grandes, entre ellos piernas, brazos, abdomen y espalda).⁵

En relación a las funciones ejecutivas, estas se conocen como “una serie de procesos que gestionan y coordinan las demás funciones cognitivas, las respuestas emocionales y comportamentales, especialmente ante problemas novedosos”.⁶ Considerando el concepto anterior, es necesario destacar que las funciones ejecutivas se dividen en procesos madurativos, dependientes de la edad, entre ellos, los más conocidos y usados por los evaluadores en edades tempranas son: Inhibición,⁷ la que se entiende como función ejecutiva principal, dado a que tiene la capacidad de suspender respuestas mecánicas, la que conllevan a la facultad de tener respuestas dominantes. Memoria de trabajo,⁸ según el autor Baddeley⁹ menciona que es un sistema de capacidad limitada, que almacena y manipula temporalmente la información necesaria para realizar tareas o procesos mentales complejos de la cognición humana, como lo son el aprendizaje, la comprensión y el razonamiento. Este proceso se inicia aproximadamente a los 8 meses de edad, cuando se comienza el hito del desarrollo de representación de objetos.¹⁰ Por último, la autorregulación, la habilidad que se logra cuando las personas desarrollan capacidades cognitivas de mayor complejidad y funcionan como un sistema de control y regulación.¹¹

Atendiendo a estas consideraciones, se puede vislumbrar, que la teoría ha mencionado la importancia del desarrollo Psicomotor y las funciones ejecutivas. Sin embargo, es necesario conocer si existe algún vínculo predictor entre ambas variables, además de ello es importante indagar y conocer si existe relación con ciertos déficits que presenta el desarrollo infantil, considerando que algunos autores,¹² mencionan que son conceptos independientes, pero que tienen una estrecha relación entre sí. Otros autores,¹³ interpretan que las dificultades motoras en los procesos oculo-motor y viso-espacial en edades tempranas, son predictores de alteraciones en las funciones

ejecutivas. Asimismo, estas afirmaciones dan a entender qué tan relacionadas se encuentran las dos variables expuestas anteriormente, o más bien si presentan algún vínculo predictor de algún déficit en el desarrollo infantil.

Por ello, esta investigación tiene como objetivo general, analizar la relación entre el desarrollo psicomotor y funciones ejecutivas en niños entre 3 y 5 años, mediante una revisión sistemática de los últimos tiempos.

Materiales y método

Se realizó una revisión sistemática, puesto que es un estudio integrativo, observacional, retrospectivo, ya que, combina estudios que examinan la misma pregunta.¹⁴ Esta exposición tiene como objetivo principal, analizar la relación entre el desarrollo psicomotor y funciones ejecutivas en niños entre 3 y 5 años.

La primera variable del desarrollo psicomotor se define, como un proceso evolutivo, multidimensional e integral, en donde el infante va adquiriendo un conjunto de habilidades en forma progresiva y en una secuencia determinada, producto de la maduración del sistema nervioso central.¹⁵ Este estudio, analizará las investigaciones de manera sistemática y se utilizará una jerarquización de bases de datos, luego, se implementará el uso de instrumento de transcripción de fichas bibliográficas.

En relación a la segunda variable de estudio, las funciones ejecutivas se definen “una serie de procesos que conducen a las demás funciones cognitivas a la coordinación de respuestas emocionales, y comportamentales, especialmente cuando existen problemas nuevos.”¹⁶ Al igual que la variable anterior, se analizarán las investigaciones de manera sistemática y se utilizará una jerarquización de bases de datos, luego de ello, se implementará el uso del instrumento de transcripción de fichas bibliográficas.

Técnicas e instrumentos

Se utilizó la técnica de observación, dado a que es un proceso cuya función primera e inmediata es recoger información sobre el objeto que se toma en consideración. Esta recogida implica una actividad de codificación: la información bruta seleccionada se traduce mediante un código para ser transmitida a alguien uno mismo u otros.¹⁷

Además de ello, se realizó una planilla de jerarquización, la que tenía como indicadores el buscador, fecha de búsqueda, ecuación, números de resultados, resultados relevantes, país, años, muestra, edad. Por último, para unir las ideas de los diversos autores, se aplicó el instrumento de transcripción de fichas bibliográficas, que permiten el registro e identificación de las fuentes de información, así como la compilación de datos o evidencias.¹⁸

Procedimiento de búsqueda bibliográfica

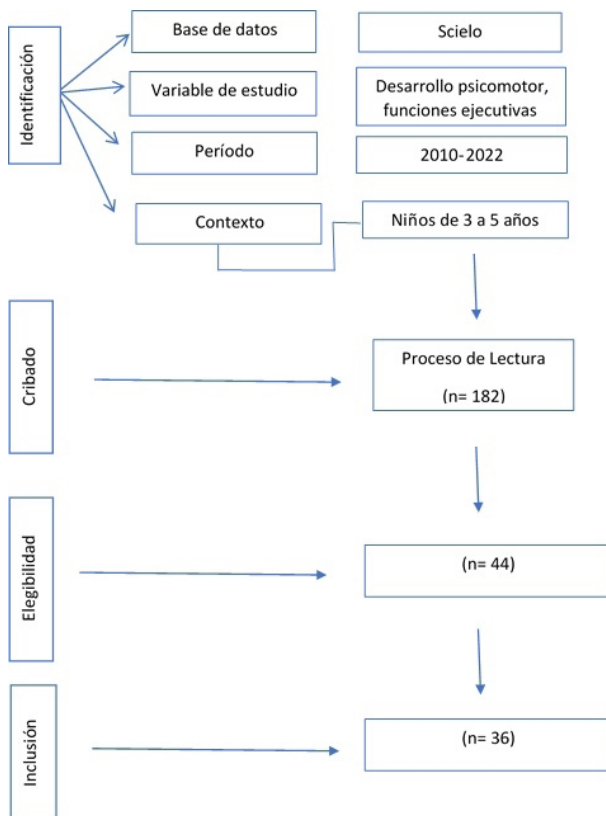
La base de datos utilizada fue Scientific Electronic Library Online o Biblioteca Científica Electrónica en

Línea, Scielo, (<https://scielo.org/>), Iniciativa de la fundación para el apoyo de la investigación del Estado de Sao Paulo Brasil. Esta búsqueda de artículos tuvo 2 variables de pesquisa: Desarrollo Psicomotor y Funciones ejecutivas. El proceso de selección de estudios se basó en las sugerencias descritas por Liberati,¹⁹ seguido de las cuatro fases del flujograma denominado PRISMA. La figura 1 muestra todo el proceso desarrollado. En la primera etapa se identificó un total de (n=182) estudios los que fueron considerados como posibles investigaciones potenciales para la sistematización. En la segunda etapa (pesquisa) se procedió a la lectura total de los resúmenes y su metodología. En la tercera etapa se identificó los estudios elegibles los que pasaron a ser incluidos (n=44). Además, se incluyeron las investigaciones con las palabras claves, Desarrollo Psicomotor, Niños y Funciones Ejecutivas, que procedían a tener las edades de 3 años y 5 años, los que al final se redujeron a (n=36) estudios en total. Por último, se incorporaron textos de idioma inglés, español, portugués y se excluyeron estudios inferiores al año 2010.

Criterios de inclusión

- Dentro de la investigación se incluyeron artículos comprendidos entre 2010 y 2022.
- Se consideraron a artículos publicados en niños de 3 a 5 años.

Figura 1. Grafica procedimiento de búsqueda bibliográfica.



Fuente: Prisma Liberati, et al. (2009)

- Se utilizó solo la base de datos Scielo.
- Se incluyeron estudios de idioma inglés, español y portugués.

Criterios de exclusión

En la recopilación de información no se consideraron estudios publicados anterior al año 2010.

Resultados

En relación con el desarrollo psicomotor se interpreta como un proceso sucesivo, en donde intervienen varias áreas de manera integral, estas extensiones se conocen con el nombre de motricidad, lenguaje, cognición y emocional. De este modo, para que el desarrollo psicomotor sea pleno y eficaz se deben considerar factores como la genética, entorno familiar, nivel socioeconómico, entre otros elementos que determinan un logro esperado en el aprendizaje infantil.²⁰

En este sentido, cuando los factores que determinan el progreso del aprendizaje se ven afectados por influencias socioeconómicas, puede desencadenar alteraciones en el neurodesarrollo, tales como, déficits emocionales, comportamentales, de aprendizaje, menores oportunidades y morbilidad en la adultez.²¹

Sumando otra consideración al desarrollo psicomotor afectado, un estudio señala que existiría una mayor segregación cuando el niño presenta alteraciones en este ámbito.¹⁹ Aunado a ello, la evidencia muestra que cuando existe un problema de salud, tanto como desnutrición, caries y alteración energética nutricionales aguda en menores de 5 años, estos niños mostrarían dificultades en su desarrollo psicomotor.²²⁻²⁵

En este sentido, cuando la detección de ciertos déficits del desarrollo infantil es oportuna, es posible a través de la estimulación generar y/o promover la neuroplasticidad, la que conlleva a un compromiso preventivo o de intervención temprana que posibilita minimizar falencias en el aprendizaje y adquirir un mayor manejo cognitivo en los infantes.²⁶

Funciones ejecutivas

En relación a las funciones ejecutivas se expresa que son un conjunto de procesos cognitivos que se desarrollan desde edades tempranas.²⁷ Los procesos cognitivos en edades tempranas son memoria de trabajo e inhibición, así pues, estas habilidades son independientes, pero se relacionan entre sí.²⁸ La memoria de trabajo se percibe alrededor de los 8 meses de edad, con la representación de objetos. Asimismo, la inhibición se desarrolla alrededor de los 18 meses de edad, cuando el niño se resiste a la distracción de estímulos no relacionados con la tarea en la que se encuentra.

Por último, se encuentra la autorregulación; esta habilidad permite el control total de las etapas anteriores, dado a que logra el control de impulsos y la regulación de

su comportamiento. Este proceso se desarrolla alrededor de los dos años independientemente de su género, condición socioeconómica y tipo de escuela.²⁹

Al respecto de los déficits de las funciones ejecutivas, existen factores que desencadenan una alteración, entre estos elementos está el entorno familiar; esto quiere decir que cuando el niño presenta escasez de materiales de estimulación, tendrá un rendimiento más bajo en los resultados de ciertos tests, como el EC-HOME (Observación domiciliar para la medición del medio ambiente. Inventory - Primera infancia).³⁰ Otro factor que influye en el desarrollo de las funciones ejecutivas es el nivel socioeconómico, dado que los niños que presentan un menor nivel financiero tienden a tener bajas puntuaciones en el control inhibitorio,³¹ esto generalmente asociado a menor estimulación familiar y ambiental.

Finalmente, la teoría nos muestra que cuando existe una deficiencia en las funciones ejecutivas, los niños son incapaces de resolver problemas por sí solos, un ejemplo de ello son los trastornos que presentan los preescolares en la memoria de trabajo y síntomas de TDH y la relación de la inhibición y el trastorno de la conducta disruptiva.³²

Relación entre el desarrollo psicomotor y funciones ejecutivas

En cuanto a la relación entre el desarrollo psicomotor y las funciones ejecutivas se menciona que los principales estudios, estos tienen argumentos bastante confiables que indicarían una relación a través de un vínculo predictor.

Al respecto del desarrollo psicomotor, este madura a medida que el niño va creciendo, lo que también permite el desarrollo del control inhibitorio, este se desenvuelve con el aumento del desarrollo social, y se concreta alrededor de los 8 años de edad con la habilidad de respetar normas y reglas morales.²⁹ Así mismo, este proceso cognitivo de inhibición se desarrolla alrededor de los 18 meses de edad, cuando el niño se resiste a la distracción del entorno.⁶

Por otra parte, la memoria de trabajo y el lenguaje presentan altos niveles de correlación en niños bilingües, estos tienden a tener mejor desempeño en las funciones ejecutivas que los hace tener mayor rendimiento académico.³³ Asimismo, cuando el lenguaje se ve afectado o presenta un trastorno específico del lenguaje, tiende a tener procesos cognitivos descendidos, tales como atención, flexibilidad, control inhibitorio, planificación y memoria de trabajo.³⁴

Por otro lado, se encuentran los procesos cognitivos, que se relacionan con las actividades de control motor y mental,⁹ dado que existe alta relación entre las áreas motoras, desarrollo conceptual y los procesos cognitivos,³ incluso la relación no es tan solo con el área motora, sino también con procesos cognitivos y el lenguaje.³² Del mismo modo, la falta de estimulación temprana provoca alteraciones en los procesos cognitivos, y se demuestra el déficit en el procesamiento de la lingüística y en el

procesamiento numérico.³³ Otros autores mencionan que, existen correlaciones débiles y moderadas en el control inhibitorio, memoria de trabajo durante la primera infancia. Sin embargo, esta correlación aumentaría con la edad y el nivel educativo. Además de ello, esta investigación permitió encontrar hallazgos débiles en relación con la lingüística, pero altamente significativos.³⁵

En consecuencia, las funciones ejecutivas deben ser valoradas como un área específica y diferenciada a la evaluación del desarrollo psicomotor, puesto que son variables independientes, que se correlacionan en ciertas etapas.¹¹

Discusión

Los hallazgos encontrados en esta investigación permitieron analizar la relación entre el desarrollo psicomotor y las funciones ejecutivas, además de definir la existencia de un vínculo predictor entre las dos variables de estudio.

Con respecto al desarrollo psicomotor, este es la maduración del sistema nervioso central y la interacción con medio, que se desarrolla en edades tempranas.¹⁴ Además de ello, este proceso puede presentar retraso en ciertas áreas como en el lenguaje, cuando el nivel socioeconómico de los padres es bajo,²² lo cual se puede relacionar con falta de estimulación social y ambiental. También, otro factor que desencadena retraso en el desarrollo son los problemas de salud como la desnutrición.³⁵ Es por ello, que se requiere una detección oportuna a problemas del desarrollo que permiten potenciar la neuroplasticidad,³² y lograr un mayor nivel cognitivo.²⁴ Por último, los hallazgos señalan que el desarrollo psicomotor si tiene relación con procesos cognitivos.¹¹

En relación con las funciones ejecutivas, estos son procesos cognitivos que se inician en edades tempranas.²⁸ Esto concuerda con la teoría de Anderson (2001), quien asegura que los procesos cognitivos se desarrollarían más intensamente en la primera infancia. Asimismo, estos procesos pueden verse afectados por el nivel socioeconómico de los padres y los escasos de juguetes que permitirían su desarrollo.^{26,27} Los factores anteriores no tan solo afectan el desarrollo cognitivo sino también el desarrollo psicomotor de los infantes.¹⁸

Por otra parte, un estudio demostró que a medida que el niño crece y madura también desarrolla la capacidad de control inhibitorio y el aumento al desarrollo social.²⁹ Sin embargo, otros autores señalan algo diferente, puesto que la inhibición y el trastorno de la conducta disruptiva tienen relación directa, lo que conlleva a tener problemas sociales.²⁵

En cuanto, a la relación del desarrollo psicomotor y las funciones ejecutivas, los resultados demuestran que existe una estrecha concordancia y un vínculo predictor entre ambas variables de estudio, lo que confirma la teoría de ciertos autores.¹²⁻³² Ejemplos de ellos son la relación entre el lenguaje y el desarrollo cognitivo.^{32,33} Por otro lado,

la concordancia entre el área motora y la cognición en la primera infancia.³ Por último, el desarrollo de la inhibición y el aumento del desarrollo social en los preescolares.²⁹

Estos hallazgos muestran la existencia de una relación, pero con procesos diferentes en ciertas áreas del desarrollo psicomotor y procesos cognitivos de las funciones ejecutivas. una relación positiva entre estos factores implicarían un mejor rendimiento académico en los niños.³⁵

De acuerdo a todo lo planteado anteriormente, es importante debatir que el desarrollo psicomotor debería incorporar a las funciones ejecutivas como un área más para ser evaluada dentro del desarrollo infantil y así complementar la valoración en su totalidad,¹¹ ya que el test utilizado por el ministerio de salud de Chile en el programa de la niñez, solo contempla las áreas del lenguaje, motricidad, cognición y socioemocional,²³ sin considerar directamente los procesos involucrados de las funciones ejecutivas, generando de esta manera una brecha entre el nivel de desarrollo psicomotor que posee un niño y el nivel de desarrollo cognitivo que obtiene mediante la realización del test.

Conclusiones

En relación al objetivo general de esta investigación “analizar la relación entre el desarrollo psicomotor y funciones ejecutivas en niños de 3 a 5 años,” se concluye que el desarrollo psicomotor es un proceso lineal y sistemático que permite el desarrollo pleno en los niños menores de 5 años. Asimismo, las funciones ejecutivas son una serie de procesos que ayudan a las demás fases a la madurez intelectual y comportamental. De acuerdo con lo señalado anteriormente, se concluye a través del análisis de los estudios, que estas dos variables presentan relación y vínculo predictor en ciertos déficits del desarrollo infantil.

Con relación al primer objetivo específico “determinar el desarrollo psicomotor en niños de 3 a 5 años,” se puede concluir que es un proceso sucesivo que presenta varias áreas, como el lenguaje, motricidad, cognición y desarrollo socioemocional, las que por diversos factores se pueden ver afectadas o alteradas, dependiendo del nivel socioeconómico de los padres y dificultades de salud como la desnutrición, caries y alteración energética.

En cuanto al segundo objetivo específico “determinar el desarrollo de las funciones ejecutivas en niños entre 3 a 5 años de edad,” se concluye que es una serie de procesos cognitivos que se inician en edades tempranas, aproximadamente desde los 8 meses de edad con la memoria de trabajo, 18 meses inhibición y a los 24 meses la autorregulación. Estos factores pueden verse alterados según el ambiente que el niño se encuentre inmerso. Por lo demás, cuando los niños presentan ciertas alteraciones en las funciones ejecutivas, pueden presentar signos de trastorno específico del lenguaje, conductas disruptivas y falencias académicas, las que se asocian a la inhibición, memoria de trabajo, atención y planificación.

En cuanto al tercer objetivo “comparar el nivel de las funciones ejecutivas y desarrollo psicomotor de niños de 3 a 5 años,” se concluye que el lenguaje, desarrollo social y motricidad se encuentran asociados a los procesos cognitivos, como la inhibición y memoria de trabajo, de los cuales, ambas variables de estudio se desarrollan en edades tempranas, además de tener áreas que componen un proceso. Por otro lado, las dos pueden verse alteradas, provocando dificultades de aprendizaje y rendimiento académico. Asimismo, estas conceptualizaciones se afectan por factores como el nivel socioeconómico de los padres, sumado a problemas de salud en cuanto al desarrollo psicomotor y funciones ejecutivas ligadas a dificultades de salud mental.

En cuanto a la hipótesis que guió este estudio “altos niveles de desarrollo psicomotor se relacionan con altos niveles de desarrollo de las funciones ejecutivas” se concluye que, sí existe relación predictora en ciertos déficits del desarrollo infantil, dado a que los procesos cognitivos están altamente relacionados con las áreas del desarrollo psicomotor. Sin embargo, se destaca que estos términos son independientes el uno del otro, pero se debiesen considerar en una valoración infantil de manera igualitaria.

Finalmente, en relación a las Educadoras de Párvulos es importante capacitarlas para el desarrollo de estas habilidades, debido a que son nociones desconocidas en el ámbito de la educación parvularia. De este modo estas conceptualizaciones permitirán el desarrollo de un conocimiento diferenciado que lograría apoyar la inclusión en ciertos establecimientos de educación y de salud, tales como, la sala de clases, salas de estimulación temprana, centros de estimulación temprana, entre otros. Por último, se espera que investigaciones como estas puedan aportar a la realización de una estrategia de trabajo que posibilite la creación de planes de intervención temprana adaptados para la promoción y prevención de ciertos déficits en el desarrollo de la primera infancia.

Referencias

1. Granada M, Pellizzari E. Manual de componentes del lenguaje: niveles fonológico, morfosintáctico, semántico y pragmático. Talca, Chile: Ediciones UCM, 2009.
2. Higuera M, J & Ocirc & Kaufmann F. Intervención en Autismo, la práctica del modelo ACME. Madrid, España: GiuntiEOS; 2019.
3. Campos L. Importancia del desarrollo motor en relación con los procesos evolutivos del lenguaje y la cognición en niños de 3 a 7 años de la ciudad de Barranquilla. Salud Uninorte. 2010; 26 (1): p. 65-76.
4. Román Sacón J, Calle Contreras P. Estado de desarrollo psicomotor en niños sanos que asisten a un centro infantil en Santo Domingo, Ecuador. Enfermería: cuidados humanizados, 2017, vol. 6, no 2, p. 49-65. <https://doi.org/10.22235/ech.v6i2.1467>

5. Rincón Díaz MA, Rey Anacona CA. Adaptación y evaluación de las propiedades psicométricas del brief-p en preescolares colombianos. *CES Psicología*. 2017; 10 (1): 48-62. <https://doi.org/10.21615/cesp.10.1.4>
6. Mainville M, et al. Inhibition development: Comparison of neuropsychological and eye tracking measures. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento*, 2015, vol. 7, no 1, p. 00-00.
7. Rojas-Barahona C. Funciones ejecutivas y educación: Comprendiendo habilidades clave para el aprendizaje. Ediciones UC, 2017.
8. Cadavid-Ruiz N, et al. Age related changes in the executive function of Colombian children. *Universitas Psychologica*, 2016, vol. 15, no SPE5, p. 1-10. <https://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.upsy15-5.arce>
9. Caffarena Barcenilla C, Rojas-Barahona, C. La autorregulación en la primera infancia: avances desde la investigación. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 2019, vol. 28, no 2, p. 37-49.
10. Oiberman A, Paolini C, Mansilla, M. Escala Argentina de Inteligencia Sensorio-motriz (EAIS): percentiles nacionales. *Interdisciplinaria*, 2012, vol. 29, no 2, p. 271-286.
11. Benítez YR, et al. Desarrollo psicomotor y alteraciones cognitivas en escolares con alteraciones del neurodesarrollo. *RCNN*, 2013, vol. 3, no 2, p. 111-116.
12. Beltrán O. Revisiones sistemáticas de la literatura. *Revista colombiana de gastroenterología*, 2005, vol. 20, no 1, p. 60-69.
13. Delgado V, Contreras S. Desarrollo psicomotor primeros años. Santiago: Editorial Mediterráneo, 2015..
14. Fabbri M. Las técnicas de investigación. La observación Buenos Aires: s/f; 1998.
15. Robledo C. Técnicas y procesos de investigación científica Santiago: s/f; 2006.
16. Liberati et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: : Explanation and Elaboration. *PLOS Medicine*. 2009; 6(7): p. 1-27. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>
17. Schönhaut L, et al. Desarrollo psicomotor en niños de nivel socioeconómico medio-alto. *Revista chilena de pediatría*, 2010, vol. 81, no 2, p. 123-128. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062010000200004>
18. Pérez, L. Concepciones cognitivas del desarrollo motor humano. *Revista de psicología general y aplicada: Revista de la Federación Española de Asociaciones de Psicología*, 1995, vol. 48, no 1, p. 47-57.
19. Docampo Santaló L, et al. Alteración energética nutrimental aguda en menores de cinco años. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 2011, vol. 15, no 2, p. 299-311.
20. Leiva M, Valdés M. Modelo estadístico para predecir el puntaje de desarrollo psicomotor de niños de 4 a 5 años de edad en función del nivel socioeconómico. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 2016, vol. 87, no 1, p. 22-27.
21. Paolini C, Oiberman A, Mansilla M. Desarrollo cognitivo en la primera infancia: influencia de los factores de riesgo biológicos y ambientales. *Subjetividad y procesos cognitivos*, 2017, vol. 21, no 2, p. 162-183.
22. Núñez L, Sanz J, Mejía G. Caries dental y desarrollo infantil temprano: Estudio piloto. *Revista chilena de pediatría*, 2015, vol. 86, no 1, p. 38-42.
23. Espósito A, Korzeniowski C, Santini Bertoldi, M. Normas preliminares del Test de Desarrollo Psicomotor (TEPSI) para niños argentinos de 3 y 4 años. *Liberabit*, 2018, vol. 24, no 1, p. 9-27. <https://doi.org/10.24265/liberabit.2018.v24n1.02>
24. Araujo Jiménez E, et al. Executive function deficits and symptoms of disruptive behaviour disorders in preschool children. *Universitas Psychologica*, 2014, vol. 13, no 4, p. 1267-1277. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.UPSY13-4.efds>
25. González Osornio M, Ostrosky F. Estructura de las funciones ejecutivas en la edad preescolar. *Acta de investigación psicológica*, 2012, vol. 2, no 1, p. 509-520.
26. Martins N, et al. The Family Environment Assessment: Study of the use the EC-HOME in Brazilian Sample. *Trends in Psychology*, 2017; 25(4): p. 1-13. <https://doi.org/10.9788/TP2017.4-19>
27. Lozano Gutiérrez A, Ostrosky F. Efecto Del Nivel Socioeconómico En El Control Inhibitorio Durante La Edad Preescolar. *Acta De Investigación Psicológica*, 2012, Vol. 2, No 1, P. 521-531.
28. Aleixo Reis R, Rodrigues Sampaio L. Funções executivas, habilidades sociais e comportamento distributivo na infância, *Avances en Psicología Latinoamericana*, 2018, vol. 36, no 3, p. 511-525. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/apl/a.5983>.
29. Castro-Castiblanco Y, Zuluaga-Valencia J. Evaluación de atención, memoria y flexibilidad cognitiva en niños bilingües. *Educación y educadores*, 2019, vol. 22, no 2, p. 167-186. <https://doi.org/10.5294/edu.2019.22.2.1>
30. Lepe-Martínez N, et al. Funciones ejecutivas en niños preescolares con y sin trastorno del lenguaje. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 2017, vol. 26, no 3, p. 197-202.
31. Garibotti G, et al. Desarrollo psicomotor infantil y su relación con las características sociodemográficas y de estimulación familiar en niños de la ciudad de Bariloche, Argentina. *Archivos argentinos de pediatría*, 2013, vol. 111, no 5, p. 384-390. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2013.384>

32. Ramírez-Benítez Y, Bernal-Ruiz F. Prevalencia de niños preescolares con alteraciones cognitivas en la provincia de Cienfuegos. *Revista Cubana de Pediatría*, 2020, vol. 92, no 3, p. 1-18.
33. Santos I, Roazzi A, Melo M. Consciência Fonológica E Funções Executivas: Associações Com Escolaridade E Idade. *Psicologia Escolar e Educacional*, 2020, vol. 24. <https://doi.org/10.1590/2175-35392020212628>
34. Suárez Sanabria N, García Paz C. Implicaciones de la desnutrición en el desarrollo psicomotor de los menores de cinco años. *Revista chilena de nutrición*, 2017, vol. 44, no 2, p. 125-130. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182017000200002>
35. Castro Zuluaga S, Suarez Giraldo M. Determinantes sociales en lactancia materna exclusiva en el municipio de Pereira 2018 (Tesis de grado). Pereira: Universidad Libre Pereira; 2018.

Perspectiva histórica y actualidad de los síndromes antigangliósidos

Historical perspective and current scenarios of the antiganglioside syndrome

Lara Mauri-Fábrega

Resumen

Los síndromes antigangliósidos constituyen un espectro clínico amplio. Su conocimiento ha evolucionado desde las descripciones clásicas puramente clínicas hacia un desarrollo amplio de la inmunopatología subyacente a estos procesos y sus posibilidades de tratamiento.

En el presente trabajo se lleva a cabo una revisión bibliográfica, analizando dicha evolución desde la perspectiva histórica hasta nuestros días en cuatro niveles: clínico, topográfico, inmunológico y terapéutico. Se analizan de forma crítica nociones topográficas e inmunológicas ya conocidas, pero poco integradas aún en la práctica clínica habitual. Se debate la necesidad de establecer una nomenclatura unificada para estos síndromes estratificada en dos niveles: el clínico y el inmunológico. Finalmente, se revisan las líneas terapéuticas presentes y en desarrollo en la actualidad.

Palabras clave: Gangliósidos. Inmunopatología. Nodopatías, Polineurorradiculopatía aguda. Síndrome de Bickerstaff. Síndrome de Miller-Fisher. Síndrome de Guillain-Barré.

Abstract

The antiganglioside syndromes constitute a large clinical spectrum. Its knowledge has evolved from the classical pure clinical descriptions to a wide development of the immunopathology underlying these processes and its possibilities of treatment.

In this work we realize a bibliographical review analyzing its evolution from a historical perspective to date at four levels: clinical, topographic, immunologic, and therapeutic. We analyze critically well-known topographical and immunologic notions that are scarcely integrated in daily clinical practice. We debate about the need of establish a new nomenclature for these syndromes in two levels: clinical and immunologic. Finally, we review the current and under development therapeutic lines.

Key words: Gangliosides. Immunopathology. Nodopathies. Acute polyneuroradiculopathy. Bickerstaff syndrome. Miller-Fisher syndrome. Guillain-Barré syndrome.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 3, 2022

Introducción

El síndrome anti-GQ1b fue introducido por Odaka y su grupo en 2001 siendo el primero de los síndromes antigangliósidos definidos en términos inmunológicos.^{1,2} En este trabajo analizamos la evolución histórica de los síndromes antigangliósidos hasta la actualidad, revisamos conceptos clásicamente aceptados y reforzamos la idea de que es necesaria una clasificación unificada basada en conceptos actualizados.

Material y método

Se buscaron en Pubmed los siguientes términos en inglés: síndrome de Guillain-Barré y gangliósidos. Como

filtros adicionales se aplicaron “revisiones” y “texto completo.” Se obtuvieron 1665 y 1407 resultados respectivamente. Por su mayor interés científico, se incluyeron 25 resultados para su análisis. Se añadieron 7 artículos encontrados a través de citaciones de artículos inicialmente seleccionados (artículos “hijos”). En conjunto, 31 artículos objeto de la presente revisión.

Resultados

1. Hitos clínicos

En 1859, Jean Baptiste Octave Landry de Thézillat, médico francés, describió diez casos de debilidad de curso agudo y patrón ascendente. Más tarde, en 1876, Karl

Freiderich Otto Westphal acuñó formalmente el término de “parálisis aguda ascendente” en cuatro pacientes que fallecieron finalmente de insuficiencia respiratoria. En 1892, William Osler hizo una cuidadosa descripción del síndrome, reseñando que los pacientes que lo presentaban habían sufrido un cuadro febril y/o infeccioso previamente. Lo denominó “polineuritis febril aguda.”¹ Fue en 1916 cuando Georges Guillain, Jean-Alexandre Barré y André Strohl, publicaron los primeros casos de “parálisis aguda arrefléxica con incremento de proteínas en líquido cefalorraquídeo,” el clásico síndrome de Guillain-Barré (SGB).³

En 1951, Ewing Robert Bickerstaff y Philip Cyril Powter Cloake describieron la triada oftalmoplejía, ataxia y alteración del nivel de conciencia. Lo hicieron de forma independiente y sin vincular esta triada al SGB.^{4,5}

Finalmente, en 1956, Charles Miller-Fisher describió la última de las triadas clásicas, oftalmoplejía, ataxia y arreflexia agudas, dándole nombre al síndrome que continúa ostentando hasta la actualidad.⁶

Sin embargo, Guillain se adelantó a sus colegas Bickerstaff y Fisher, siendo pionero en intuir que todos estos síndromes eran variantes de una misma entidad. En un simposio celebrado en Bélgica en 1938 describiría variantes como³ “la forma inferior,” “la forma mixta espinal y mesencefálica” y “la forma mesencefálica pura.” Éstas últimas corresponderían al síndrome de Miller-Fisher y al síndrome de Bickerstaff respectivamente.^{1,3}

En 1981 Asbury y su grupo establecieron formalmente los primeros criterios clínicos diagnósticos para el SGB.⁶ Dichos criterios se revisaron y actualizaron en 2014 por el grupo holandés de Rotterdam, quienes establecieron los denominados criterios de Brighton.⁷

Progresivamente se han descrito nuevos síndromes que se han sumado a las formas clásicas. Entre 2014 y 2019, surgieron diferentes clasificaciones que incluían todas las variantes clínicas, desde las formas clásicas hasta las más anecdóticas (tabla I), y en las que se propone como nomenclatura emplear el síndrome de Guillain-Barré como concepto “paraguas” indicando en un subíndice la variante clínica específica de la que se trata. Por ejemplo, “síndrome de Guillain-Barré, variante Miller-Fisher”⁸

Tabla 1. Variantes clínicas reconocidas del síndrome de Guillain-Barré y sus respectivas frecuencias estimadas.⁸

Variante	Frecuencia (% total del SGB)
Sensitivo-motora clásica	30-85 %
Motora pura	5-70%
Sensitiva pura	<1%
Paraparética	5-10
Faringo-braquio-braquial	<5%
Diparesia facial con parestesias	<5%
Síndrome de Miller-Fisher	5-25 %
Síndrome Bickerstaff	<5%

No existen criterios clínicos cerrados para ninguna de estas variantes debido al grado de solapamiento entre ellas, lo que condiciona una predisposición hacia otras posibles formas de clasificación. Los estudios complementarios habituales sirven de apoyo al diagnóstico siempre que exista una sospecha fundamentada y sin ser diagnósticos en sí mismos.

2. Hitos topográficos

Paralelamente a la descripción de las variantes sindrómicas han surgido conocimientos que cuestionan conceptos tradicionales. En primer lugar, la verdadera localización donde tienen lugar estos procesos.

En el caso de las variantes periféricas, existe un rechazo cada vez más patente a la categorización topográfica de los cuadros periféricos en desmielinizantes o axonales. En 1988 y 2015, Hadden y Rajabally respectivamente, proponían diferentes criterios para el diagnóstico neurofisiológico de las formas periféricas en desmielinizantes o axonales.^{9,10} Eran criterios estáticos, basados en un único estudio. Entre 2014 y 2018 Uncini y su grupo propusieron una clasificación basada en la verdadera localización donde ocurren estos fenómenos autoinmunes, los dominios nodales fundamentalmente.¹¹ El rechazo a la clasificación tradicional se basa en el hecho que los gangliósidos son parte de la mielina y del axón predominando en este último, dato que es conocido ya desde los años noventa. Conforman el anclaje entre ambos a nivel de los dominios nodales, donde se concentran fundamentalmente y donde ocurren realmente estos fenómenos. Siendo este escenario, la clasificación clásica de Hadden y Rajabally en formas axonales o desmielinizantes está abocada a caer en desuso, por ser incorrecta y porque ambos patrones neurográficos pueden estar justificados por una disfunción nodal-paranodal. Uncini y su grupo comenzaron a referirse a este grupo de entidades, en el que no únicamente se encuentran los síndromes antigangliósidos, en términos de “nodo-paranodopatías.” Asimismo, introdujeron el concepto de “fallo de conducción reversible,” estableciendo la necesidad de estudios seriados para establecer el pronóstico. Según este nuevo paradigma, los clásicos patrones axonales no tendrían por defecto un peor pronóstico, como se comprueba con frecuencia en la práctica clínica habitual. Por el contrario, la reversibilidad sería inversamente proporcional a la presión inmunológica y únicamente podría establecerse mediante sucesivos estudios.¹² Sin embargo, la realidad es que en la práctica clínica habitual estos conceptos no han sedimentado aún, y con frecuencia se sigue empleando la clasificación dicotómica de formas desmielinizantes o axonales.

No hay que olvidar que existen signos clínicos en estos síndromes que no se explican únicamente por una disfunción nodal. Esto es debido a la presencia de gangliósidos a nivel del terminal presináptico de la placa motora y de los husos neuromusculares. En el primero de ellos, el ataque de los anticuerpos produce un fallo en

la transmisión neuromuscular por la liberación masiva de cuantos de acetilcolina, es decir, por agotamiento. En 2009, Liu y su grupo proponían este mecanismo como principal responsable en la oftalmoparesia atribuida a estos síndromes, dada la alta concentración de gangliósidos en los terminales presinápticos de los nervios oculomotores con respecto a otros nervios.^{13,14} En el caso de los husos, se presupone un bloqueo de la transmisión aferente como principal responsable de los cuadros de ataxia. Se trata de una hipótesis por exclusión, ya que no se ha podido demostrar origen cerebeloso, cordonal posterior o sensitivo para este síntoma hasta la fecha.¹⁵

En el caso de las variantes centrales, se cuestiona el motivo por el que tienden invariablemente a la recuperación completa en comparación con las periféricas, en las que el 15% de los casos queda con secuelas, con el agravante de que la concentración de gangliósidos en el sistema nervioso central es tres veces mayor que en el periférico. Esto se atribuye a la alta eficiencia de la barrera hematoencefálica (BHE) con respecto a la hemato-nerviosa.¹⁶ El área postrema se postula como área de filtración de los autoanticuerpos al sistema nervioso central por ser la BHE más vulnerable a este nivel. Este fenómeno viene estudiándose sobre todo en la neuromielitis óptica desde los años noventa, pero en la variante de Bickerstaff tan sólo se tiene evidencia parcial.¹⁷ Otra hipótesis acerca del acceso de los gangliósidos al sistema nervioso central es la de la endocitosis y transporte retrógrado de los mismos a nivel del terminal presináptico de la placa motora. Este fenómeno fue propuesto por Cunningham y su grupo en 2016.¹⁸

3. Hitos inmunológicos

Pero no sólo cabe reconsiderar los conceptos topográficos hasta ahora expuestos. El segundo punto de inflexión surge de los conocimientos emergentes sobre inmunopatología. El entendimiento creciente sobre estos fenómenos autoinmunes nos predispone cada vez más hacia una clasificación centrada en los antígenos diana, los gangliósidos.¹⁹ Los gangliósidos son una familia de glicoesfingolípidos ampliamente distribuidos por el sistema nervioso, donde su presencia es entre unas 10-30 veces mayor que en el resto de tejidos. Su nomenclatura está determinada por su composición estructural, determinada a su vez por los experimentos originales desarrollados por Svennerholm en 1980. Los gangliósidos están estructuralmente constituidos por una ceramida (ácido graso más esfingosina), un oligosacárido y un ácido siálico. Su nomenclatura está determinada por su composición estructural. La letra G se refiere simplemente a la sigla de su propio nombre, gangliósido, porque se aislaron por primera vez a nivel ganglionar. Se han descrito en torno a unos 200 subtipos diferentes aproximadamente hasta la fecha. Los sufijos M, D, T y Q indican el número de ácidos siálicos que contiene cada molécula (mono, di tri o

tetra). Los sufijos numéricos son menos intuitivos. Hacen referencia a la longitud de la cadena glucídica que se une a la ceramida. Se rigen por la regla 5-X, donde X es el número de azúcares y será un número entero con signo positivo. Por ejemplo, si X es igual 4, los gangliósidos se denominarán GM1, GD1 o GT1; si X es igual a 3 los gangliósidos se denominarán GM2, GD2 o GT2; y si X es igual a 2 los gangliósidos se denominarán GM3, GD3 o GT3. Finalmente, el subíndice “b” se añade a aquellos gangliósidos con al menos un grupo disialosil (enlace de dos ácidos siálicos) unido a una galactosa interna. Por defecto, el subíndice “a” se añade cuando no hay tal grupo dialosil, sino que en su defecto, es un único ácido siálico el que se une a la galactosa (gráfico I).²⁰

Los ácidos siálicos son el elemento diferencial de los gangliósidos con respecto a otros glicoesfingolípidos. Deben su nombre al término “saliva” porque se identificaron por primera vez en la mucina salivar bovina en 1955. Son azúcares de nueve carbonos cargados negativamente que se unen lípidos y proteínas. Se han descrito más de 80 tipos de ácidos siálicos en la naturaleza. Sin embargo, el ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac) y el ácido N-glicolilneuramínico (Neu5Gc) son, con diferencia, los ácidos siálicos más abundantes en el sistema nervioso. Su función dentro de la estructura de los gangliósidos es divergente. Por un lado, proveen de una sólida protección contra agentes microbiológicos externos gracias a que sus cargas negativas se exponen en la superficie de la membrana repeliendo la unión de células o macromoléculas. Por contra, algunos virus, bacterias y parásitos han aprendido a explotarlos como sus receptores.²⁰

Los gangliósidos-like son moléculas que guardan similitud estructural con los gangliósidos. Se encuentran fundamentalmente en la superficie de microorganismos. De todos los agentes patógenos implicados en estos síndromes, el mejor conocido es el *C. jejuni*, por ser el más frecuentemente responsable (en torno al 40% de los casos), y aquél en cuya investigación más se ha profundizado. Hay que destacar, a tal efecto, los innumerables trabajos del profesor Yuki y su grupo, llevados a cabo desde finales de los años ochenta hasta la fecha. Fueron pioneros en proponer una nomenclatura estructurada en dos niveles: 1) el clínico, basado en las diferentes variantes sindrómicas, y 2) el inmunológico, basado en los autoanticuerpos contra los antígenos diana. En cuanto a las vacunas como moléculas gangliósidos-like, tan solo la de rabia inactivada y la de la gripe A han demostrado formalmente guardar una relación causal con estos síndromes. Queda esperar a los resultados de estudios en curso para el caso de la vacuna contra el SARS-CoV2.^{21,22}

Los anticuerpos antigangliósidos fueron descritos por primera vez en el encéfalo de ratones en 1972. Su presencia se mide en suero, aunque el LCR puede contener pequeñas cantidades procedentes de la circulación sistémica.¹²

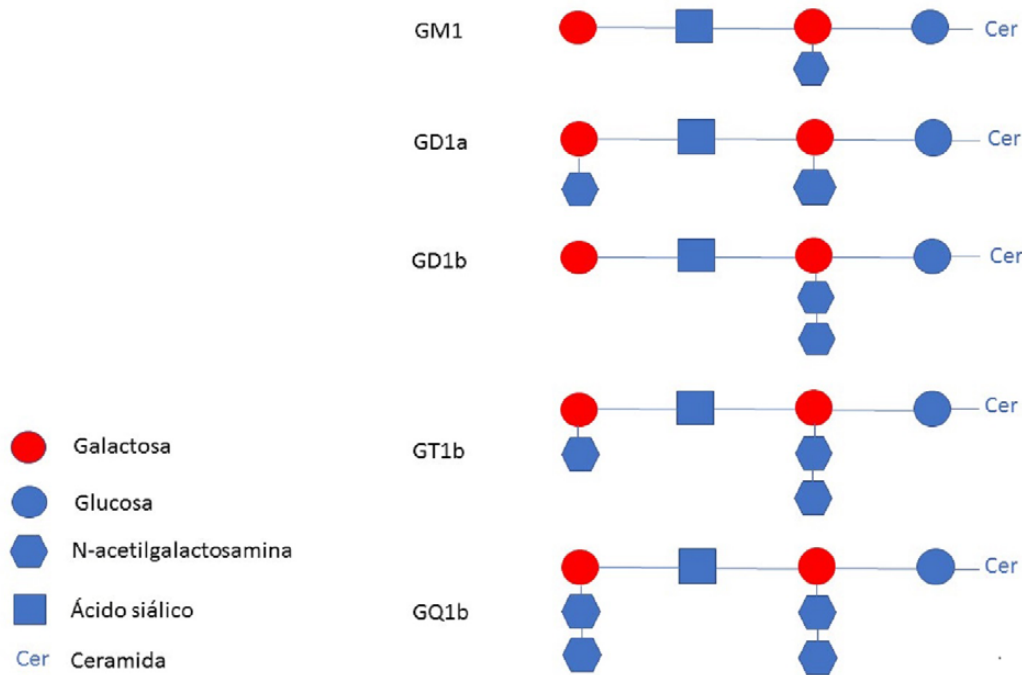


Gráfico 1. Estructura molecular de algunos de los gangliósidos más importantes del cerebro humano.

Tabla 2. Localización principal de los gangliósidos asociados a los síndromes antigangliósidos.²⁵

Gangliósido	Principal localización
GM1	Sustancia blanca, hipotálamo, raíces dorsales, terminal presináptico placa motora
GD1a	Sustancia gris, bulbo olfatorio, sustancia negra, terminal presináptico placa motora
GD1b	Sustancia gris, sustancia blanca medular, epítálamo
GT1a	Dominios nodales (axón y mielina)
GT1b	Globus pallidum, raphe magnus
GM3	Endotelio
GQ1b	Dominios nodales (axón y mielina), terminal presináptico placa motora

La teoría fundamental sobre la fisiopatología de los síndromes antigangliósidos está consensuada por la mayoría de los autores ya desde los años noventa. Se produce una reacción cruzada entre los gangliósidos y las moléculas gangliósidos-like, de manera que los autoanticuerpos se unen a los gangliósidos propios desencadenando la activación de la vía clásica del complemento y la destrucción local.^{23,24}

A lo largo de sucesivas décadas, se ha desentrañado paulatinamente el papel de cada gangliósido por separado. Hoy conocemos que cada gangliósido tiene una distribución más o menos definida en el sistema nervioso (tabla II).²⁵ Ello acota el espectro clínico para cada autoanticuerpo en concreto, no exento de cierto grado de solapamiento (tabla III).^{26,27}

Tabla 3. Síndromes neurológicos asociados a los diferentes gangliósidos en su forma simple o en forma de complejos.^{25,26}

Síndrome antigangliósido	Gangliósido o complejo gangliósido asociado
Neuropatía idiopática desmielinizante aguda (de sus siglas en inglés, AIDP)	GT1b (50% de los casos)
Neuropatía motora axonal aguda (de sus siglas en inglés, AMAN)	GM1, GM1a, GD1a, Anti-GM1GalNAc-GD1a, Anti-GM1/GA1
Paraparéctica	GM1, GM1a, GM1b, GD1a, GD1b
Neuropatía sensitivo-motora axonal aguda (de sus siglas en inglés, AMSAN)	GM1, GM1a, GM1b, GD1a
Faringocervicobraquial	GT1a
Diparesia facial con/sin parestesias	GT1a
Sensitiva pura	GD1b, GM2
Miller-Fisher	GQ1b, GT1a
Síndrome de Bickerstaff	GQ1b

No obstante, aunque disponemos de una teoría globalmente aceptada para estos síndromes, existen otros muchos factores también integrantes en su fisiopatología cuyo peso específico resta aún por delimitar. Únicamente destacar el novedoso papel de los complejos de gangliósidos, el cual cobra cada vez más relevancia en las diferentes líneas de investigación. La conformación de estos complejos genera nuevos epítopos que inducen una mayor, o excepcionalmente menor, reactividad inmunológica que cada gangliósido en sí mismo de forma aislada. La dificultad para detectar estos complejos radica

es que se requiere de glycoarrays, los cuales son capaces de identificar complejos de anticuerpos en un 53% de los casos con respecto al 13% detectable mediante técnicas habituales. Los complejos que mayor reactividad provocan están conformados por GQ1b o GT1a junto con algún otro gangliósido. Se cree que este es el principal mecanismo implicado en las denominadas “formas desmielinizantes” en las que no se ha demostrado la implicación de un gangliósido específico aislado.²⁶

4. Hitos terapéuticos

Las terapias empleadas para el tratamiento de estos síndromes también han sufrido una evolución paralela al conocimiento de su fisiopatología. El recambio plasmático se empleó por primera vez en 1959 en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica y en 1978 en el del SGB. Posteriormente, se confirmaría su eficacia mediante ensayos clínicos controlados (nivel de evidencia A, clase II). Su efecto terapéutico se atribuye a la eliminación de inmunoglobulinas, interleuquinas, citoquinas y otros factores proinflamatorios circulantes como los del sistema del complemento.²⁸

Las inmunoglobulinas intravenosas se emplearon por primera vez en el SGB en 1988. Su equivalencia en cuanto a eficacia con respecto al recambio plasmático se evidenció en 1992 (nivel de evidencia A, clase I). Se hipotetiza que las inmunoglobulinas modulan el sistema inmune de diversas maneras: inhibiendo la vía del complemento, modulando los linfocitos T, suprimiendo el papel de los macrófagos, etc. Si bien, la razón última por la que estos dos tratamientos son eficaces no está bien establecida. En la actualidad, las inmunoglobulinas intravenosas son la primera línea de tratamiento en los países desarrollados por su menor tasa de efectos secundarios con respecto al recambio plasmático. Ensayos clínicos en los que se combina tratamiento con inmunoglobulinas y recambio plasmático han fracasado a la hora de demostrar su beneficio en relación con cada uno de estos tratamientos de forma independiente.²⁸

Los corticoides se usaron por primera vez en 1952 con aparente éxito entonces, manteniéndose su uso durante casi dos décadas. Posteriormente se llegó a la conclusión de que eran ineficaces para el tratamiento del SGB, desaconsejándose formalmente su uso (nivel de evidencia A, clase I).²⁸

Las terapias centradas en el sistema de complemento como principal elemento inmunológico implicado conocido han sido también objeto de desarrollo. El mensilato de nafamostat se ha propuesto como tratamiento del SGB. Se ha usado en Japón como terapia contra la coagulación intravascular diseminada o la pancreatitis aguda sin efectos adversos reseñables. Se trata de un inhibidor sintético de las serinproteasas del sistema del complemento, principal responsable del daño nervioso en estos procesos. Sin embargo, esta propuesta no ha contado con

el apoyo de la industria farmacéutica hasta la fecha y no ha continuado desarrollándose.²⁹ Los anticuerpos monoclonales contra el sistema de complemento anti-CR1 (microcept) y anti-C5 (eculizumab) se probaron sin éxito en un modelo murino. Actualmente, existe un ensayo clínico en fase II en torno al anticuerpo monoclonal ANX005 (inhibidor de C1q) administrado en combinación con inmunoglobulinas endovenosas. La situación actual de este ensayo es que faltan por aclarar aspectos con relación a la combinación terapéutica y modificaciones de dosis para poder proseguir con el mismo.³⁰

Ha habido tímidos intentos de emplear otros fármacos inmunomoduladores como son el interferón alfa, la azatriopina, el metrotexate, la ciclosporina, el rituximab o el alentuzumab. Ninguno de ellos ha demostrado eficacia significativa, por lo que no se consideran una alternativa terapéutica.²⁸ Recientemente se están proponiendo nuevas dianas terapéuticas que tienen por objetivo limitar el tránsito de leucocitos a través de la BHE y hemato-nerviosa. Existen varios estudios incipientes en marcha, los cuales aún se están desarrollando en modelos animales.^{31,32}

Conclusiones

Como en otros ámbitos de la neurología, es necesario llevar a cabo revisiones periódicas del estado de conocimiento de un tema conforme se amplían las investigaciones al respecto. Se trata de ser rigurosos en los conceptos que se manejan habitualmente.

En el presente trabajo, se revisa la evolución histórica de los síndromes antigangliósidos y se actualizan conceptos y se plantea la necesidad de llevar a cabo una nueva clasificación estratificada en dos niveles: clínico e inmunológico. Puede que en un futuro a medio plazo comencemos a hablar en términos de “síndrome de Guillain-Barré, variante Miller-Fisher” o “síndrome de Guillain-Barré, variantes anti-GQ1b y GT1a.”

Serán necesarias ulteriores consensos para unificar conceptos y avanzar hacia terapias más efectivas en el futuro.

Referencias

1. Goodfellow JA, Willison HJ. Guillain-Barré syndrome: A century of progress. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12(12):723-31. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.172>.
2. Odaka M. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70(1): 50–55. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.1.50>
3. Guillain G, Barré J, Strohl A. Sur un syndrome de radiculo-névrite avec hypoalbuminémie du liquide céphalo-rachidien sans reaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des reflexes tendineux. *Bull Soc Méd Hop Paris*. 1916;40:1462–70.

4. Bickerstaff ER. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J* 1951. 1951;2(4723):77–81.
5. Bickerstaff ER. Brain-stem encephalitis: further observations on a grave syndrome with benign prognosis. *Br Med J*. 1957;1(5032):1384–7.
6. Fisher CM. An unusual variant of acute idiopathic polyneuropathy (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956;255 (2): 57-65. 1956;255(2):56–65.
7. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of Current Diagnostic Criteria for Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol*. 1990;27 Suppl:S21-4. <https://doi.org/10.1002/ana.410270707>.
8. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N. Guillain-Barré and Miller-Fisher syndromes. New diagnostic classification. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(9):537-44. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.138>.
9. Hadden RDM, Cornblath DR, Hughes RAC, J Zielasek, H P Hartung, K V Toyka, A V Swan. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. *Ann Neurol*. 1998;44(5):780-8. <https://doi.org/10.1002/ana.410440512>.
10. Rajabally YA, Durand MC, Mitchell J, Orlikowski D, Nicolas G. Electrophysiological diagnosis of Guillain-Barré syndrome subtype: Could a single study suffice? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(1):115-9. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307815>.
11. Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodo-paranodopathy: Beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. 2013;124(10):1928-34. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.03.025>
12. Uncini A, Vallat JM. Autoimmune nodo-paranodopathies of peripheral nerve: The concept is gaining ground. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(6):627-35. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317192>
13. Cutillo G, Saariaho AH, Meri S. Physiology of gangliosides and the role of antiganglioside antibodies in human diseases. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(4):313-22. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0388-9>.
14. Liu JX, Willison HJ, Pedrosa-Domellöf F. Immunolocalization of GQ1b and related gangliosides in human extraocular neuromuscular junctions and muscle spindles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3226-32. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-3333>
15. Kuwabara S, Asahina M, Nakajima M, Mori M, Fukutake T, Hattori et al. Special sensory ataxia in Miller Fisher syndrome detected by postural body sway análisis. *Ann Neurol*. 1999;45(4):533-6. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199904\)45:4<533::aid-ana19>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199904)45:4<533::aid-ana19>3.0.co;2-h).
16. Goodfellow JA, Willison HJ. Antiganglioside, anti-ganglioside-complex, and antiglycolipid-complex antibodies in immune-mediated neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(5):572-80. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000361>.
17. Hartung H-P, Toyka KV. T-cell and macrophage activation in experimental autoimmune neuritis and Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1990;27 Suppl:S57-63. <https://doi.org/10.1002/ana.410270716>.
18. Cunningham ME, McGonigal R, Meehan GR, Barrie JA, Yao D, Halstead SK et al. Anti-ganglioside antibodies are removed from circulation in mice by neuronal endocytosis. *Brain*. 2016;139(Pt 6):1657-65. <https://doi.org/10.1093/brain/aww056>.
19. Yuki N. Guillain-Barré syndrome and anti-ganglioside antibodies: A clinician-scientist's journey. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2012;88(7):299-326. <https://doi.org/10.2183/pjab.88.299>.
20. Svennerholm L. Ganglioside designation. *Adv Exp Med Biol*.1980;125:11. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-7844-0_2.
21. Wakerley BR, Yuki N. Infectious and noninfectious triggers in Guillain-Barré syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(7):627-39. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2013.811119>.
22. Finsterer J. Neurological side effects of SARS CoV 2 vaccinations. *Acta Neurol Scand*. 2022;145(1):5-9. <https://doi.org/10.1111/ane.13550>.
23. Kaida K, Ariga T, Yu RK. Antiganglioside antibodies and their pathophysiological effects on Guillain-Barré syndrome and related disorders: a review. *Glycobiology*. 2009;19(7):676-92. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwp027>.
24. Meri S, Pangburn MK. Discrimination between activators and nonactivators of the alternative pathway of complement: regulation via a sialic acid/polyanion binding site on factor H. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87(10):3982-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.10.3982>.
25. Uncini A, Kuwabara S. The electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes: Where do we stand? *Clin Neurophysiol*. 2018;129(12):2586-93. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.09.025>.
26. Van Sorge NM, van der Pol WL, Jansen MD, van den Berg LH. Pathogenicity of anti-ganglioside antibodies in the Guillain-Barré syndrome. *Autoimmun Rev*. 2004;3(2):61-8. [https://doi.org/10.1016/S1568-9972\(03\)00089-2](https://doi.org/10.1016/S1568-9972(03)00089-2).
27. Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:576–583. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302824>
28. Liu S, Dong C, Ubogu EE. Immunotherapy of Guillain-Barré syndrome. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(11):2568-2579. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1493415>

29. Phongsisay V, Susuki K, Matsuno K, Yamahashi T, Okamoto S, Funakoshi K, et al. Complement inhibitor prevents disruption of sodium channel clusters in a rabbit model of Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol.* 2008;15;205(1-2):101-4. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.09.016>
30. Halstead SK, Zitman FMP, Humphreys PD, Greenshields K, Verschuuren JJ, Jacobs BC, et al. Eculizumab prevents anti-ganglioside antibody-mediated neuropathy in a murine model. *Brain.* 2008;131(5):1197–208. <https://doi.org/10.1093/brain/awm316>.
31. Muller WA. Leukocyte-endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response. *Trends Immunol.* 2003;24(6):327-34. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(03\)00117-0](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(03)00117-0).
32. Man S, Ubogu EE, Ransohoff RM. Inflammatory cell migration into the central nervous system: A few new twists on an old tale. *Brain Pathol.* 2007 Apr;17(2):243-50. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00067.x>.

Perfiles cognitivos-lingüísticos en personas mayores con Deterioro Cognitivo Leve, Demencia Vascular, Demencia con Cuerpos de Lewy y Enfermedad de Parkinson

Cognitive-linguistic profiles in older people with Mild Cognitive Impairment, Vascular Dementia, Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease

Caterine Malpu–Wiederhold, MSc.¹, Camila Farías–Ulloa², Igor Cigarroa, Ph.D.³, Diana Martella, Ph.D.⁴, Camila Foncea–González⁵, Teresa Julio–Ramos⁵, Carolina Méndez–Orellana, Ph.D.², David Toloza–Ramírez, MSc.^{6,7}

Resumen

Introducción: Existe una amplia heterogeneidad de síntomas neuropsicológicos reportados en el envejecimiento patológico. La investigación actual se ha enfocado en la enfermedad de Alzheimer y demencia Frontotemporal; sin embargo, aún no se ha profundizado en los perfiles cognitivos-lingüísticos del Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y otras formas de demencia. **Objetivo:** Caracterizar los perfiles cognitivos-lingüísticos en personas mayores con DCL, demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy, y Enfermedad de Parkinson. **Metodología:** La revisión de literatura se realizó bajo los criterios y diagrama de flujo establecidos en la declaración PRISMA, considerando estudios de las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, entre los años 2000 y 2020. **Resultados:** La búsqueda dio como resultado 49 artículos finales. Los hallazgos sugieren declives significativos en personas mayores con DCL, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson a nivel de memoria, función ejecutiva, atención, y habilidades visuoespaciales/visuoconstructivas. Sin embargo, también se reportan declives lingüísticos a nivel de fluidez verbal (semántica y fonológica) y en habilidades tanto sintáctico-gramaticales como discursivas. **Conclusión:** Estos perfiles cognitivos-lingüísticos podrían ser una herramienta de utilidad en la práctica clínica para mejorar los procesos de evaluación neuropsicológica precoz e incluso, determinar diagnósticos diferenciales entre estos cuadros clínicos.

Palabras clave: Disfunción cognitiva, Demencia, Cognición, Deterioro Lingüístico, Evaluación Neuropsicológica.

Abstract

Introduction: There is a wide heterogeneity of neuropsychological symptoms reported in pathological ageing. Current research has focused on patients with Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. However, still no detailed knowledge of the cognitive-linguistic profiles in patients with Mild Cognitive Impairment (MCI) and other forms of dementia. **Objective:** To characterize cognitive and linguistic profiles in older people with MCI, vascular dementia, Lewy body dementia, and Parkinson's disease. **Methods:** The present study followed the PRISMA guidelines and included studies from the PubMed, Scopus, and Web of Science databases, published between 2000 and 2020. **Results:** 49 articles were included in this literature review for critical analysis. Older people with MCI, vascular dementia, Lewy body dementia, and Parkinson's disease shows a significant decline in the following cognitive domains: memory, executive function, attention, and visuospatial/visuoconstructive skills. However, linguistic symptoms are also reported, especially the deficit in verbal fluency (semantic and phonological) and syntactic-grammatical and discursive skills. **Conclusion:** This literature review characterized cognitive-linguistic profiles in older people with MCI, vascular dementia, Lewy body dementia, and Parkinson's disease. These profiles could be helpful in clinical practice to improve early neuropsychological assessment processes and even determine differential diagnoses between these clinical conditions.

Keywords: Cognitive Dysfunction, Dementia, Cognition, Language Impairment, Neuropsychological Assessment.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 3, 2022

¹Programa de Magister en Gerontología Clínica, Universidad Mayor, Temuco, Chile.

²Carrera de Fonoaudiología, Departamento Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

³Escuela de Kinesiólogía, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Chile.

⁴Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias Sociales y Humanas, Universidad Loyola, Campus Sevilla, Sevilla, España.

⁵Laboratorio del Lenguaje, Rehabilitación y Estimulación (LARES), Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁶Exercise and Rehabilitation Sciences Institute, School of Speech Therapy, Faculty of Rehabilitation Sciences, Universidad Andres Bello, Santiago, 7591538, Chile.

⁷Centro Interdisciplinario de Neurociencias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Correspondencia:

David Toloza Ramírez

Fernández Concha 700, Las Condes, Santiago, Chile.

Tel.: +569 57892900

E-mail: david.toloza@me.com

Introducción

El envejecimiento considera diversos cambios que afectan la calidad de vida, siendo los cerebrales y cognitivos de interés en investigación.^{1,2} La disminución persistente en el volumen de los lóbulos frontal y temporal son comunes, repercutiendo en la función ejecutiva, la velocidad del procesamiento, la memoria, la atención, el lenguaje y por ende, en los mecanismos de neuroplasticidad.³⁻⁵

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es un estadio intermedio entre el envejecimiento normal y patológico pero que no afecta la independencia en las actividades diarias.⁶⁻⁸ A nivel mundial, afecta a personas de 60 años y más, con una prevalencia anual de 13.2/1.000 habitantes.⁶ Líneas de investigación,^{6,9} señalan que un diagnóstico tardío de DCL está asociado a el progreso hacia estadios de demencia avanzada dentro de los próximos 5 años de diagnosticado el cuadro.

Si bien el déficit en memoria es característico en el DCL de tipo amnésico y amnésico multidominio, también se han reportado declives en las habilidades visuoespaciales, la atención, el funcionamiento ejecutivo y el lenguaje (p.e., DCL no amnésico de dominio único).^{8,10} La gravedad y el tiempo de expresión del perfil neurocognitivo, son claves para determinar el progreso a demencia tipo Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia por cuerpos de Lewy y/o demencia Vascular.

Las demencias son uno de los mayores desafíos para la salud pública a nivel mundial¹¹ debido al deterioro cognitivo significativo, las manifestaciones conductuales y la heterogeneidad de éstas.^{12,13} Los cuadros de demencia más frecuentes y estudiados son la demencia tipo Alzheimer (EA) y la demencia frontotemporal;¹⁴ no obstante, también se imponen otros por su alta prevalencia como la demencia por cuerpos de Lewy (DPCL), la enfermedad de Parkinson (EP) asociada a demencia, y la demencia vascular (DV).¹⁵⁻¹⁶

La DPCL constituye una forma común de demencia, y en algunos casos asociada a EP y EA. Su prevalencia fluctúa alrededor del 5% y hasta un 30% del total de casos de demencia.¹⁷ Neuropatológicamente se caracteriza por alteraciones en la corteza cerebral, en los núcleos del tronco encefálico y en partes del prosencéfalo, debido a la formación de fijaciones neuronales de proteínas de filamento anormalmente fosforiladas, agregadas con α -sinucleína y ubiquitina.^{18,19} Desde una perspectiva neuropsicológica, los declives característicos involucran la memoria, atención, funcionamiento ejecutivo y habilidades visuoespaciales; sin embargo, también se reportan dificultades lingüísticas y comunicativas.²⁰

Cabe destacar, que se han reportado algunas similitudes con otros cuadros clínicos. La pérdida neuronal colinérgica en sujetos con DPCL justifica el deterioro cognitivo y emocional, como ocurre en la EA mientras que la disminución de neuronas dopaminérgicas expresaría déficits similares a EP. Estas similitudes, dificultan el diagnóstico certero y diferencial entre EA y EP, lo cual repercute en las intervenciones terapéuticas.²¹

Por su parte, la EP es un cuadro neurodegenerativo con alta prevalencia junto a la EA, siendo su curso clínico variable.²² Clásicamente, las asociaciones en EP guardan relación con dificultades motoras; sin embargo, durante etapas iniciales, un 30–40% de los sujetos puede presentar DCL asociado a EP;²³ impactando en la calidad de vida y las tasas de mortalidad.²⁴ La memoria de trabajo y las funciones ejecutivas serían las habilidades con mayor afectación; mientras que la atención, las funciones visuoespaciales y la fluidez verbal semántica, tendrían menor deterioro.²⁵ No obstante, Smith & Caplan (2018)²³ destacan que los déficits lingüísticos (a nivel de sintaxis y gramática) serían claves para el progreso del cuadro.

Desde otra perspectiva, la DV es la segunda causa de demencia con una prevalencia del 15–30%.²⁶ Sengupta et al. (2019)²⁷ establecen una heterogeneidad en la DV, destacando que los declives cognitivos no sólo involucran la memoria, sino también el lenguaje. Si bien, el compromiso lingüístico requiere mayor investigación en la DV, hallazgos sugieren dificultades en el reconocimiento, nominación y en la repetición de las palabras; declives similares reportados en EA.²⁸

El diagnóstico neuropsicológico en el DCL y estas formas de demencias son un desafío para los profesionales de salud en etapas iniciales. La etiología multifactorial, y los síntomas cognitivos-lingüísticos que se superponen, promueven mayor investigación para mejorar la identificación de sintomatología neuropsicológica certera en este grupo de pacientes. Si bien, la investigación se ha enfocado principalmente en la EA y demencia frontotemporal²⁹ aún se debe profundizar en la sintomatología cognitiva-lingüística reportada en estas demencias. Por tanto, el objetivo de la presente revisión de la literatura es caracterizar los perfiles cognitivos-lingüísticos en personas mayores con DCL, DPCL, DV y EP. Los hallazgos permitirán a los diferentes profesionales de salud ligados al trabajo con esta población, mejorar los procesos de detección, evaluación, diagnóstico y posterior tratamiento en estos pacientes.

Metodología

La presente revisión de literatura se realizó considerando los criterios y diagrama de flujo establecidos en la declaración PRISMA.³⁰

Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios

La búsqueda de referencias bibliográficas considero las bases de datos Pubmed, Scopus y Web of Science. La búsqueda estuvo limitada a artículos publicados entre los años Enero 2000 y Diciembre 2020. La sintaxis general de la búsqueda fue: [aging] AND [cognitive function] AND [language impairment] OR [mild cognitive impairment] OR [dementia] OR [vascular dementia] OR [parkinson disease] OR [lewy bodies dementia], todos los términos adaptados a cada base de datos.

Selección de estudios y criterios de inclusión/exclusión

No se aplicaron criterios de exclusión por género. Los artículos seleccionados para efecto de filtrado por título y resumen debían cumplir con los siguientes criterios de inclusión: ser estudios de cohorte y revisiones sistemáticas con reporte de evaluación neuropsicológica para cognición y lenguaje, estudios exclusivamente en idioma inglés (dicho idioma concentra el mayor número de publicaciones en el área), y reportar participantes con diagnóstico clínico de DCL, DV, DPCL y/o EP, desde los 60 años de edad cronológica. Se excluyeron documentos editoriales, protocolos o tesis, estudios en animales, pacientes con otras formas de demencia (p.e., demencias mixtas) y con antecedentes de delirium o patología psiquiátrica (p.e., esquizofrenia).

Extracción de datos

Inicialmente con el objetivo de eliminar artículos duplicados, se procedió a importar los estudios a software Mendeley versión 1.19.4. Posteriormente, dos revisores aplicaron los criterios de inclusión/exclusión a todos los títulos y resúmenes. Consecuentemente, se seleccionaron aquellos artículos que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos; siendo recuperados los documentos a texto completo cuando las decisiones no se podían tomar sólo a partir del título y el resumen. El proceso de selección de artículos fue realizado por dos investigadores en forma independiente (C.M.W y D.T.R); no obstante, un tercer investigador (C.M.O) confirmó la selección para evitar discrepancias.

Se proporcionó una síntesis narrativa de los hallazgos a partir de los estudios incluidos, presentando las principales características de estos en la Tabla 1. La síntesis realizada resume las características generales de los estudios, considerando antecedentes de la población analizada, promedio y rango de edad, así como los instrumentos y medidas utilizadas (Tabla 1). Adicionalmente, en la Tabla 2 se presenta el resumen de los principales hallazgos cognitivos-lingüísticos para los cuadros de DCL, DV, DPCL y EP.

Estrategia para la síntesis de datos

Resultados

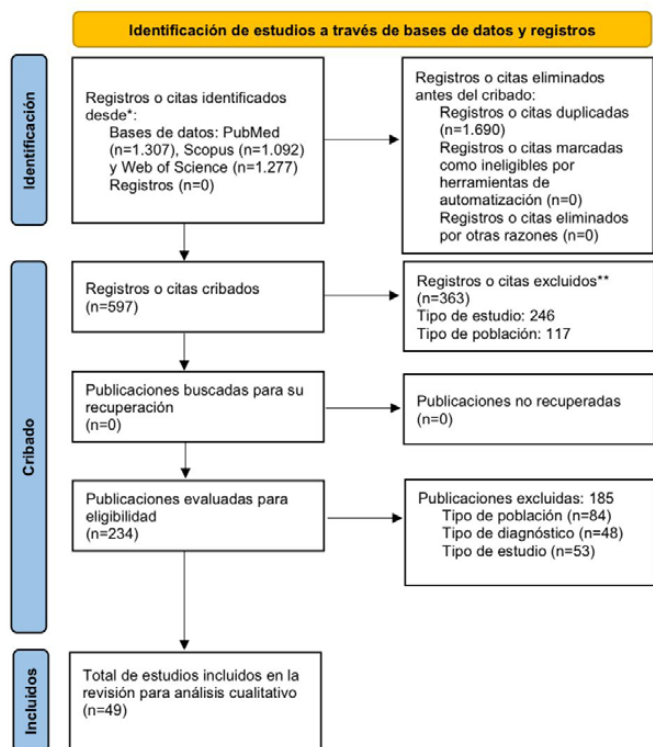
Búsqueda de literatura

El proceso paso a paso de selección de artículos se ilustra en el diagrama de flujo establecido por la declaración PRISMA (Figura 1). En total, se identificaron títulos y resúmenes de 3.676 artículos, de los cuales 1.690 fueron descartados por ser duplicados. Posteriormente, al aplicar los criterios de inclusión y exclusión, 363 artículos fueron descartados; 246 de ellos fueron excluidos por el criterio de tipo de estudio y 117 por tipo de población. De los 597 artículos seleccionados, 185 fueron excluidos por criterios de inclusión/exclusión, quedando 234 artículos evaluados a texto completo para su elegibilidad. De los 185 artículos excluidos, 84 estudios fueron descartados por el criterio de población, 48 estudios por criterio de diagnóstico, y 53 estudios por criterio de tipo de estudio. Finalmente, 49 artículos fueron incluidos en esta revisión de literatura para análisis exhaustivo.

Características generales de los artículos

En la Tabla 1 se muestran las características generales de los 49 estudios totales incluidos:^{19-21,23,24,27,31-73} en la presente revisión de literatura. De ellos, el 84% corresponde a artículos originales y un 16% a artículos de revisión. Considerando el rango de años de publicación, el mayor número de estudios se concentra en los años 2020 (8 artículos), 2018 (7 artículos) y 2016 (6 artículos); en contraste, los años con menor número de publicación comprenden el rango de 2004 a 2006 con un artículo cada uno. La muestra total fue de 4.868 personas mayores, siendo la edad promedio de 71,0 años, con un rango etario de mayor prevalencia entre 60–80 años.

En cuanto a los instrumentos/medidas de evaluación utilizados, se reporta el uso frecuente de Mini Mental State Examination (MMSE) y la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA Test) para el DCL tipo amnésico, no amnésico, vascular, y asociado a EP.



*Considera, si es factible, informar del número de registros identificados de cada base de datos o registro buscado (en lugar del número total de todas las bases de datos/registros).

**Si se utilizaron herramientas de automatización, indicar cuántos registros fueron excluidos por los investigadores y cuántos fueron excluidos por herramientas de automatización.

Gráfico 1. Diagrama de flujo PRISMA.

Gráfico 1. Cuadro resumen características generales estudios analizados. Parte 1.

Título	Autores	Tipo Artículo	Año	Población	Promedio Edad (años)	Rango edad (años)			Instrumentos Medidas
						60 -70	7 -80	81 o +	
Comparing the neuropsychological profiles of mild dementia with Lewy bodies and mild Alzheimer's disease ³¹	Xu Y, Chen K, Zhao Q, Guo Q.	Artículo original (estudio comparativo)	2018	37 sujetos con DPCL leve, 48 sujetos con EA leve y 80 personas mayores sanas.	68,5	✓	-	-	RAVLT MES EBPM BNT VFT DST ST MMSE
Neuropsychological profile of dementia with Lewy bodies ²¹	Oda H, Yamamoto Y, Maeda K.	Artículo de revisión	2009	Población con DPCL.	-	-	-	-	-
Cognitive profile in prodromal dementia with Lewy bodies ³²	Kemp J, Philippi N, Phillippis C, Demuynck C, Albasser T, Martin-Hunyadi C, Schmidt-Mutter C, Cretin B, Blanc F.	Artículo original (estudio comparativo)	2017	37 sujetos con DPCL en etapa prodrómica y 29 personas mayores sanas.	68	✓	✓	-	RL/RI-16 DMS-48 DST FAB TMT (A-B) FLE DSST ONT FSE ROCF VOSP PBB Mini-SEA RME
Regional Structural Hippocampal Differences Between Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease ³³	de Schipper LJ, Hafkemeijer A, van der Grond J, Marinus J, Henselmans JML, van Hilten JJ.	Artículo original (estudio comparativo)	2019	14 sujetos con DPCL y 62 sujetos con EP.	72,5	✓	✓	-	MDS-UPDRS (part III) SENS-PD MMSE SCOPA-COG SCOPA-P VBM MRI
Sentence processing in Lewy body spectrum disorder: the role of working memory ²⁴	Gross RG, McMillan CT, Chandrasekaran K, Dreyfuss M, Ash S, Avants B, Cook P, Moore P, Libon DJ, Siderowf A, Grossman M.	Artículo original (estudio comparativo)	2012	16 sujetos con EP, 17 sujetos con demencia leve (8 con EP y 9 con DPCL), y 12 personas mayores sanas.	71	✓	✓	-	MMSE DRS UPDRS ST DSR Trails B DR P&P MRI
Cognitive fluctuations in connection to dysgraphia: a comparison of Alzheimer's disease with dementia Lewy bodies ³⁴	Onofri E, Mercuri M, Donato G, Ricci S.	Artículo original (estudio comparativo)	2015	30 sujetos con EA, 26 sujetos con DPCL, y 30 sujetos con EA (en edades tempranas).	79,5	✓	✓	-	MMSE UPDRS CAF PQ
A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia ¹⁹	Metzler-Baddeley CA.	Artículo de revisión	2007	Población con DPCL, EP y EA.	-	-	-	-	-
Nonamnestic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies ³⁵	Ferman TJ, Smith GE, Kantarci K, Boeve BF, Pankratz VS, Dickson DW, Graff-Radford NR, Wszolek Z, Van Gerpen J, Uitti R, Pedraza O, Murray ME, Aakre J, Parisi J, Knopman DS, Petersen RC.	Artículo original (estudio comparativo)	2013	337 sujetos con DCL no amnésico, DPCL y EA.	73,3	✓	✓	-	MMSE CDR UPDRS UAQ MSQ ESS MFS
Narrative Organization Deficit in Lewy Body Disorders Is Related to Alzheimer Pathology ³⁶	Grossman M, Irwin DJ, Jester C, Halpin A, Ash S, Rascovsky K, Weintraub D, McMillan CT.	Artículo original (estudio comparativo)	2017	56 sujetos con DPCL y 15 personas mayores sanas.	69,4	✓	-	-	UPDRS MMSE BNT VFT PVLT MRI
Prodromal Dementia with Lewy Bodies: Clinical Characterization and Predictors of Progression ³⁷	van de Beek M, van Steenoven I, van der Zande JJ, Barkhof F, Teunissen CE, van der Flier WM, Lemstra AW.	Artículo original (estudio comparativo)	2020	73 sujetos con DPCL prodrómica y 124 sujetos con EA prodrómica.	68	✓	-	-	MMSE GDS DAD NPI
The Cognitive Profile of Mild Cognitive Impairment Due to Dementia with Lewy Bodies-An Updated Review ³⁸	Hemminghyth MS, Chwiszczuk LJ, Rongve A, Breiwe MH.	Artículo de revisión	2020	Población con DPCL.	-	-	-	-	-

Gráfico 1. Cuadro resumen características generales estudios analizados. Parte 2.

Título	Autores	Tipo Artículo	Año	Población	Promedio Edad (años)	Rango edad (años)			Instrumentos Medidas
						60-70	70-80	80+	
Neurocognitive Deficits Distinguishing Mild Dementia with Lewy Bodies from Mild Alzheimer's Disease are Associated with Parkinsonism ³⁹	Brønnick K, Breitung MH, Rongve A, Aarsland D.	Artículo original (estudio comparativo)	2016	113 sujetos con EA probable y 77 sujetos con probable DPCL.	75,8	✓	✓	-	UPDRS NPI FIS CDR MMSE CVLT-II ST VFT TMT
Lewy Body Dementias: Dementia with Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia ⁴⁰	Gomperts SN.	Artículo de revisión	2016	Población con DPCL y con demencia por EP.	-	-	-	-	-
Differences in cognitive profiles between Lewy body and Parkinson's disease dementia ⁴¹	Martini A, Weis L, Schifano R, Pistonesi F, Fiorenzato E, Antonini A, Biundo R.	Artículo original (estudio comparativo)	2020	18 sujetos con DPCL y 21 sujetos con demencia en EP.	72,7	✓	✓	-	MMSE MOCA PDQ-8 BDI-II STAI Y-1 STAI Y-2
Communication impairment in Parkinson's disease: Impact of motor and cognitive symptoms on speech and language ²³	Smith KM, Caplan DN	Artículo de revisión	2018	Población con EP.	-	-	-	-	-
Cognitive impairment in Parkinson's disease is multifactorial: A neuropsychological study ⁴²	Smith CR, Cullen B, Sheridan MP, Cavanagh J, Grosset KA, Grosset DG.	Artículo original (estudio observacional)	2020	45 sujetos con DCL asociado a EP.	69,1	✓	✓	-	MOCA IQCODE UPDRS KBNA WAIS-IV RBANS IQCODE
Verbal adynamia in parkinsonian syndromes: behavioral correlates and neuroanatomical substrate ²⁰	Magdalinou NK, Golden HL, Nicholas JM, Witoonpanich P, Mummery CJ, Morris HR, Djamshidian A, Warner TT, Warrington EK, Lees AJ, Warren JD.	Artículo original (estudio comparativo)	2018	18 sujetos con demencia por EP, 7 sujetos con Parálisis Supranuclear progresiva (PSP) y 7 sujetos con Síndrome Corticobasal (SCB).	70,3	✓	✓	-	MMSE UPDRS NART RMT VOSP WASI BNT GNT PALPA
Parkinson's Disease Dementia and Dementia with Lewy Bodies Have Similar Neuropsychological Profiles ⁴³	Aldridge GM, Birnschein A, Denburg NL, Narayanan NS.	Artículo original (estudio comparativo)	2018	22 sujetos con DPCL y 25 sujetos con demencia por EP.	72	✓	✓	-	WAIS-III BVRT RAVLT WMS-RW BNT TMT (A-B) GDS
Cognitive decline profiles differ in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies ⁴⁴	Smirnov DS, Galasko D, Edland SD, Filoteo JV, Hansen LA, Salmon DP.	AO (estudio comparativo)	2020	29 sujetos con demencia por EP, 58 sujetos con DPCL y 174 sujetos con EA.	73,6	✓	✓	-	CDR DRS POD UDPRS WAIS-R WMS BNT (30 ITEMS) TMT (A-B) VLLT CDT CERAD
Cognitive Profiles of Patients with Mild Cognitive Impairment or Dementia in Alzheimer's or Parkinson's Disease ⁴⁵	Hildebrandt H, Fink F, Kastrup A, Haupts M, Eling P.	Artículo original (estudio comparativo)	2013	20 personas mayores sanas, 29 sujetos con DCL asociado a EP, 25 sujetos con DCL tipo amnésico, 34 sujetos con EA y 15 sujetos con demencia por EP.	71,1	✓	✓	-	CERAD MMSE BNT LPS 50+ ZVT WMS MWI BDI
Clinical and Neuropsychological Differences between Mild Parkinson's Disease Dementia and Dementia with Lewy Bodies ⁴⁶	Petrova M, Mehrabian-Spasova S, Aarsland D, Raycheva M, Traykov L.	Artículo original (estudio comparativo)	2015	27 sujetos con demencia por EP y 24 sujetos con DPCL con Parkinsonismo.	69,1	✓	✓	-	FCSRT TMT (A-B) MCST WAIS ST BNT MMSE UPDRS

Gráfico 1. Cuadro resumen características generales estudios analizados. Parte 3.

Título	Autores	Tipo Artículo	Año	Población	Promedio Edad (años)	Rango edad (años)			Instrumentos Medidas
						60 -70	7 -80	81 o +	
Dementia with Lewy Bodies versus Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia: A Comparison of Cognitive Profiles ⁴⁷	Park KW, Kim HS, Cheon SM, Cha JK, Kim SH, Kim JW.	Artículo original (estudio comparativo)	2011	10 sujetos con DPCL, 76 sujetos con EA y 17 sujetos con demencia por EP.	70,2	✓	✓	-	MRI MMSE CDR B-ADL DST BNT RCFT SVLT ST COWAT
Detecting Mild Cognitive Deficits in Parkinson's Disease: Comparison of Neuropsychological Tests ⁴⁸	Hoogland J, van Wanrooij LL, Boel JA, Goldman JG, Stebbins GT, Dalrymple-Alford JC, Marras C, Adler CH, Junque C, Pedersen KF, Mollenhauer B, Zabetian CP, Eslinger PJ, Lewis SJG, Wu RM, Klein M, Rodríguez-Oroz MC, Cammisuli DM, Barone P, Biundo R, de Bie RMA, Schmand BA, Tröster AI, Burn DJ, Litvan I, Filoteo JV, Geurtsen GJ, Weintraub D; IPMDS Study Group "Validation of Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease".	Artículo de revisión	2018	Población con EP sin demencia y personas mayores.	-	-	-	-	TMT ST WAIS-IV WMS HVLT RAVLT CVLT-II MWCST BNT JOLO MMSE MOCA MDRS
Pragmatic Language Disorder in Parkinson's Disease and the Potential Effect of Cognitive Reserve ⁴⁹	Montemurro S, Mondini S, Signorini M, Marchetto A, Bambini V, Arcara G.	Artículo original (estudio comparativo)	2019	47 sujetos con EP y 45 personas mayores sanas.	71,2	✓	✓	-	APACS CRIq MOCA UPDRS-III H&Y TT DSB SET
Disentangling the Role of Working Memory in Parkinson's Disease ⁵⁰	Salmi J, Ritakallio L, Fellman D, Ellfolk U, Rinne JO, Laine M.	Artículo original (estudio comparativo)	2020	52 sujetos con EP y 54 personas mayores sanas.	65,5	✓	-	-	UPDRS PDQ-39 SPDDS TELE TICS-m WMQ BRIEF- A GDS LARS
Predict cognitive decline with clinical markers in Parkinson's disease (PRECODE-1) ⁵¹	Wilson H, Pagano G, Yousaf T, Polychronis S, De Micco R, Giordano B, Niccolini F, Politis M.	Artículo original (estudio comparativo)	2020	294 sujetos con EP, clasificados en grupos con DCL asociado a EP y sin DCL asociado a EP.	61,2	✓	-	-	MOCA MDS-UPDRS GDS SCOPA-AUT ESS RBDQ UPSIT HVLT-R H&Y SDMT BJLO
Neuropsychological Profiles in Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's and Parkinson's Diseases ⁵²	Hessen E, Stav AL, Auning E, Selnes P, Blomsø L, Holmeide CE, Johansen KK, Eliassen CF, Reinvang I, Fladby T, Aarsland D.	Artículo original (estudio comparativo)	2016	13 sujetos con DCL asociado EP, 19 sujetos con DCL tipo amnésico asociado a EA y 25 personas mayores sanas.	65,8	✓	-	-	RAVLT RCFT TMT (B) COWAT D-KEFS ST UPDRS-III H&Y MRI MMSE
Semantic Function in Mild Cognitive Impairment ⁵³	Taler V, Monetta L, Sheppard C, Ohman A.	Artículo original (estudio comparativo)	2020	38 sujetos con DCL y 41 personas mayores sanas.	74,5	✓	✓	-	MOCA P&P CVLT-II BNT WCST WMS-III ST FAS

Gráfico 1. Cuadro resumen características generales estudios analizados. Parte 4.

Título	Autores	Tipo Artículo	Año	Población	Promedio Edad (años)	Rango edad (años)			Instrumentos Medidas
						60 -70	7 -80	81 o +	
Mild cognitive impairment and its management in older people ⁵⁴	Eshkoor SA, Hamid TA, Mun CY, Ng CK.	Artículo de revisión	2015	Población con DCL.	-	-	-	-	-
Connected speech and language in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A review of picture description tasks ⁵⁵	Mueller KD, Hermann B, Mecollari J, Turkstra LS.	Artículo de revisión	2018	Población con DCL y EA.	-	-	-	-	-
Vocabulary Size in Speech May Be an Early Indicator of Cognitive Impairment ⁵⁶	Aramaki E, Shikata S, Miyabe M, Kinoshita A.	Artículo original (estudio comparativo)	2016	8 sujetos con DCL y 14 personas mayores sanas.	78,7	✓	✓	-	HDS-R Pruebas de vocabulario Pruebas de escritura
Deterioration of semantic associative relationships in mild cognitive impairment and Alzheimer Disease ⁵⁷	Caputi N, Di Giacomo D, Aloisio F, Passafiume D.	Artículo original (estudio comparativo)	2016	19 sujetos con DCL tipo amnésico, 16 sujetos con EA, 20 sujetos con EA de tipo moderada y 20 personas mayores sanas.	71,4	✓	✓	-	MMSE RAVLT RPM WVRT
Patterns of semantic memory impairment in Mild Cognitive Impairment ⁵⁸	Joubert S, Felician O, Barbeau EJ, Didic M, Poncet M, Ceccaldi M	Artículo original (estudio comparativo)	2008	20 sujetos con DCL tipo amnésico y 20 personas mayores sanas.	73,3	✓	✓	-	MMSE TMT (A-B) WAIS – III BVRT
Episodic, but not semantic, autobiographical memory is reduced in amnesic mild cognitive impairment ⁵⁹	Murphy KJ, Troyer AK, Levine B, Moscovitch M.	Artículo original (estudio comparativo)	2008	17 sujetos con DCL tipo amnésico y 18 personas mayores sanas.	75,2	✓	✓	-	MMSE HVL-R GDS HADS BVMT-R BNT TMT
The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease ⁶⁰	Joubert S, Brambati SM, Ansado J, Barbeau EJ, Felician O, Didic M, Lacombe J, Goldstein R, Chayer C, Kergoat MJ.	Artículo original (estudio comparativo)	2010	15 sujetos con DCL tipo amnésico, 16 sujetos con EA temprana y 16 personas mayores sanas.	73,1	✓	✓	-	MMSE RL/RI TMT SVT WMS BNT VOSP VBM FCSRT
Working memory binding and episodic memory formation in aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's dementia ⁶¹	van Geldorp B, Heringa SM, van den Berg E, Olde Rikkert MG, Biessels GJ, Kessels RP.	Artículo original (estudio comparativo)	2015	26 adultos jóvenes, 18 adultos de mediana edad y 25 personas mayores. 27 sujetos con EA, 19 sujetos con DCL y 25 personas mayores sanas.	72,8	✓	✓	-	NART MMSE WMS – III TMT RAVLT VOSP
Multiple cognitive deficits in amnesic mild cognitive impairment ⁶²	Kramer JH, Nelson A, Johnson JK, Yaffe K, Glenn S, Rosen HJ, Miller BL.	Artículo original (estudio comparativo)	2006	22 sujetos con DCL tipo amnésico, 33 sujetos con EA leve y 35 sujetos sanos.	73,8	✓	✓	-	MMSE CDR SVT BNT RAVLT CVLT TMT GDS
Detecting subtle changes in visuospatial executive function and learning in the amnesic variant of mild cognitive impairment ⁶³	Papp KV, Snyder PJ, Maruff P, Bartkowiak J, Pietrzak RH.	Artículo original (estudio comparativo)	2011	62 sujetos con DCL tipo amnésico y 94 personas mayores sanas.	68,7	✓	✓	-	MMSE RAVLT ROCF WMS MRI GMLT
Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment ⁶⁴	Brandt J, Aretouli E, Neijstrom E, Samek J, Manning K, Albert MS, Bandeen-Roche K.	Artículo original (estudio comparativo)	2009	124 sujetos con DC (36 amnésico dominio único; 45 amnésico multidominio; 26 no amnésico dominio único y 17 no amnésico multidominio) y 68 personas mayores sanas.	75,2	✓	✓	-	MMSE BNT WMS-R CDT ADL-PI CDR RNG TTT D-KEFS Stroop Test HBT PMT D-KEFS Tower Test D-KEFS Sorting Test VCAT SBAT IGT EJT

Tabla 1. Cuadro resumen características generales estudios analizados. Parte 5.

Título	Autores	Tipo Artículo	Año	Población	Promedio Edad (años)	Rango edad (años)			Instrumentos Medidas
						60 -70	7 -80	81 o +	
									TMT BTA
The overall impairment of core executive function components in patients with amnesic mild cognitive impairment: a cross-sectional study ⁶⁵	Zheng D, Dong X, Sun H, Xu Y, Ma Y, Wang X.	Artículo original (estudio transversal)	2012	34 sujetos con DCL amnésico y 36 personas mayores sanas.	67,7	✓	-	-	MMSE MRI B-ADL CDR MOCA GDS RAVLT
Pattern of cognitive deficits in vascular dementia ²⁷	Sengupta P, Ganguly J, Pal S, Ghosal M.	Artículo original (estudio observacional)	2019	50 sujetos con DV.	63,5	✓	-	-	MMSE KCSB DST CDT TMT GO/NO-GO Test MRI
Cerebral gray matter volume reduction in subcortical vascular mild cognitive impairment patients and subcortical vascular dementia patients, and its relation with cognitive deficits ⁶⁶	Li M, Meng Y, Wang M, Yang S, Wu H, Zhao B, Wang G.	Artículo original (estudio comparativo)	2017	31 sujetos con DCL vascular (subcortical), 29 sujetos con DV subcortical y 31 sujetos sanos.	63,4	✓	-	-	MRI SPM8-VBM8 CDR MMSE MOCA B-ADL HIS NPI GDS TMT RAVLT SDMT VFT
Magnetic Resonance Imaging and Neuropsychological Correlates of Subcortical Vascular Dementia ⁶⁷	Paul MA, War FA, Sharma V, Kushwaha S.	Artículo original (estudio exploratorio)	2018	12 sujetos con DV subcortical.	-	✓	✓	-	MRI FAB RAVLT FS NPI
Cognitive variations among vascular dementia subtypes caused by small-, large-, or mixed-vessel disease ⁶⁸	Ying H, Jianping C, Jianqing Y, Shanquan Z.	Artículo original (estudio exploratorio)	2016	402 sujetos con DV (283 con DV de vasos pequeños, 97 con DV de vasos grandes, y 22 con DV de compromiso mixto de vasos).	69,3	✓	-	-	MRI MMSE DSFT CHMS WMS WMS-R WAB TMT (B) NPI
Subcortical vascular dementia: integrating neuropsychological and neuroradiologic data ⁶⁹	Price CC, Jefferson AL, Merino JG, Heilman KM, Libon DJ.	Artículo original (estudio comparativo)	2005	69 sujetos con demencia, de los cuales 34 cursaban con EA.	78	✓	✓	-	MRI MMSE GDS WMS-MC CVLT
Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia ⁷⁰	Graham NL, Emery T, Hodges JR.	Artículo original (estudio comparativo)	2004	19 sujetos con DV subcortical, 19 sujetos con EA y 19 personas mayores sanas.	68,6	✓	-	-	MMSE WAIS CRD ACE CBI MRI FAS VOSP ST RMT TEA
Limitations in differentiating vascular dementia from Alzheimer's disease with brief cognitive tests ⁷¹	Matioli MN, Caramelli P.	Artículo original (estudio comparativo)	2010	15 sujetos con DV leve, 15 sujetos con EA y 30 personas mayores sanas.	72,7	✓	✓	-	RMI MMSE GDS NEUROPSI HIS FAS CDT

Gráfico 1. Cuadro resumen características generales estudios analizados. Parte 6.

Título	Autores	Tipo Artículo	Año	Población	Promedio Edad (años)	Rango edad (años)			Instrumentos Medidas
						60-70	7-80	81 o +	
The contribution of medial temporal lobe atrophy and vascular pathology to cognitive impairment in vascular dementia ⁷²	Bastos-Leite AJ, van der Flier WM, van Straaten EC, Staekenborg SS, Scheltens P, Barkhof F.	Artículo original (estudio exploratorio)	2007	590 sujetos con DV.	72,5	✓	✓	-	MRI MMSE ADAS SDMT DBT DCT VFT
The Dementia Rating Scale (DRS) in the diagnosis of vascular dementia ⁷³	Porto CS, Caramelli P, Nitrini R.	Artículo original (estudio exploratorio)	2007	12 sujetos con DV, 56 sujetos con EA, y 60 personas mayores sanas.	69,2	✓	-	-	MRI MMSE BCSB WMS-R RAVLT WAIS HVOT BNT WCST FAS TMT (A-B) MAC-Q IQCODE DRS

*Nota: -: No reportado. ü: Pertenece. RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test. MES: Memory and Executive Screening. EBPM: Event-based Prospective Memory Test. BNT: Boston Naming Test. VFT: Verbal Fluency Test. DST: Digit Span Test. ST: Stroop Test. MMSE: Mini Mental State Examination. RL/RI-16: The French version of the Free and Cued Selective Reminding Test. DMS-48: The Delayed Matching to Sample-48 items. FAB: Frontal Assessment Battery. TMT: Trail Making Test (parts A and B). FLE: Formal Lexical Evocation. DSST: Digit Symbol Substitution Test. ONT: Oral Naming Test (of 80 pictures). FSE: Formal Semantic Evocation. ROCF: Rey-Osterrieth Complex Figure Test. VOSP: Visual Object and Space Perception Battery. PBB: Praxis Brief Battery. Mini-SEA: Mini-Social Cognition & Emotional Assessment Test Battery. RME: French version of the Reading the Mind in the Eyes Test. MDS-UPDRS: The Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor scale. SENS-PD: Severity of Non-dopaminergic Symptoms in Parkinson's Disease. SCOPA-COG: Scales for Outcomes in Parkinson's disease-COGnition. SCOPA-P: Scales for Outcomes in Parkinson's disease- Psychiatric. VBM: Voxel-Based Morphometry. MRI: Magnetic Resonance Imaging. DRS: Dementia Rating Scale. DSR: Digit Span Reverse. DR: Delayed recall. P&P: Pyramids and Palm Trees Test. CAF: Clinician assessment of fluctuation. PQ: Cognition Test. CDR: Clinical Dementia Rating scale. UAQ: Unctonal Activities Questionnaire. MSQ: Mayo Sleep Questionnaire. ESS: Epworth Sleepiness Scale. MFS: Mayo Fluctuations Scale. PVLT: Philadelphia Verbal Learning Test delayed recall. GDS: Geriatric Depression Scale. DAD: Disability Assessment for Dementia. NPI: Neuropsychiatric Inventory. FIS: Fluctuation Inventory Scale. CVLT-II: California Verbal Learning Test II. ST: Silhouette test. MOCA: Montreal Cognitive Assessment. PDQ-8: Parkinson's Disease Questionnaire. BDI-II: Beck Depression Inventory. STAI Y-1: State-Trait Anxiety Inventory forms. IQCODE: Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly. KBNA: Kaplan-Baycrest Neurocognitive Assessment. WAIS-IV: Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition. RBANS: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. PANDA: Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment. NART: National Adult Reading Test. RMT: Recognition Memory Test. WASI: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence. GNT: Graded Naming Test. PALPA: Psycholinguistic Assessment of Language Processing in Aphasia. BVRT: Benton Visual Retention Test. WMS-RW: Wechsler Memory Scale-Logical Memory subtest. POD: Pfeffer Outpatient Disability. VLLT: Verbal List Learning Test. CDT: Clock drawing Test. CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease test. LPS 50+: Leistungsprüfsystem (the German version of the FAS test). ZVT: Zahlenverbindungsstest (which is similar to the Trail Making Test, Version A). MWI: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (multiple choice vocabulary intelligence test). FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test. MCST: Modified Card Sorting Test. B-ADL: Barthel Activities of Daily Living. RCFT: Rey Complex Figure Test. SVLT: Seoul Verbal Learning Test. COWAT: Controlled Oral Word Association Test. HVL: Hopkins Verbal Learning Test. MWCST: Modified Wisconsin Card Sorting Test. JOLO: Judgement of Line Orientation. MDRS: Mattis Dementia Rating Scale. APACS: Assessment of Pragmatic Abilities and Cognitive Substrates. CRiQ: Cognitive Reserve Index questionnaire. H&Y: Hoehn y Yahr scale. TT: Token Test. DSB: Digit Span Backward. SET: Story-Based Empathy Task. SPDDS: Self-assessment Parkinson's Disease Disability Scale. TELE: Telephone Screening Protocol. TICS-m: Telephone Interview for Cognitive Status-modified. WMQ: Working Memory Questionnaire. BRIEF- A: Behavior Rating Inventory of Executive Function. LARS: Lille Apathy Rating Scale. SCOPA-AUT: Scales for Outcomes in Parkinson's disease—autonomic. RBDQ: REM sleep behaviour disorders (RBD) screening Questionnaire. UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test. SDMT: Symbol Digit Modalities Test. BJLO: Benton Judgement of Line Orientation. D-KEFS: Delis-Kaplan Executive Function System. WCST: Wisconsin Card Sorting Test. Wechsler - III: Wechsler Adult Intelligence Scale - III. FAS: fluency tasks, animal, and letter. HDS-R: Hasegawa Dementia Scale. RPM: Raven Progressive Matrix. WVRT: Wepman's Visual Recognition Test. HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale. BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised. SVT: Stroop-Victoria Test. GMLT: Groton Maze Learning Test. ADL-PI: Activities of Daily Living - Prevention Instrument. RNG: Random Number Generation. TTT: Tinker Toy Test. HBT: Hayling and Brixton Tests. PMT: Porteus Maze Test. VCAT: Verbal Concept Attainment Test. SBAT: Stanford Binet Absurdities Test. IGT: Iowa Gambling Test. EJT: Experimental Judgment Test. BTA: Brief Test of Attention. KCSB: Kolkata Cognitive Screening Battery. SPM8-VBM8: Statistical Parametric Mapping 8-Voxel-Based Morphometry 8. HIS: Hachinski ischemic scale. FS: Focal signs. ACE-III: Addenbrooke's Cognitive Examination (III). SLB: Sydney Language Battery. IFS: INECO Frontal Screening. DSFT: Digit Span Forward Test. CHMS: Choynowski's Memory Scale. WAB: Western Aphasia Battery. KCTB: Kolkata Cognitive Test Battery. WMS-MC: Wechsler Memory Scale-Mental Control Subtest. CBI: Cambridge behavioural inventory. TEA: Test of Everyday Attention. NEUROPSI: Neuropsychological Test Battery. ADAS: Alzheimer's Disease Assessment Scale. DBT: Digits Backward Test. DCT: Digit Cancellation Task. BCSB: Brief Cognitive Screening Battery. HVOT: Hooper Visual Organization Test. MAC-Q: Memory Complaint Questionnaire.

Por otra parte, para DV, DPCL y EP se reporta mayor frecuencia en la utilización de pruebas como Clock Drawing Test, WAIS Logical Memory: Delayed Recall, Verbal Fluency, Magnetic Imaging Resonance y Clinical Dementia Rating Scale.

La Tabla 2 resume las características cognitivas-lingüísticas para cada cuadro clínico. En el DCL (considerando sus subtipos) se evidencia declive a nivel de memoria, función ejecutiva y lenguaje con deterioro fonológico y semántico que repercute en la fluidez verbal. En cuanto a los cuadros de demencia, en DV existe compromiso a nivel de memoria, orientación, atención, funciones ejecutivas, y praxis-gnosis;

sumado a declives lingüísticos en fluidez semántica y fonológica. Por su parte, en DPCL se reporta deterioro significativo en tareas atencionales, mnésicas, visuoespaciales y funcionamiento ejecutivo; mientras que el lenguaje impreciso con dificultades en fluidez verbal (semántica y fonológica), además de alteraciones sintáctico-gramaticales y discursivas. Finalmente, en la EP cuando evoluciona a demencia predomina el compromiso en la función ejecutiva, habilidades visuoespaciales y memoria; además de déficits lingüísticos en la producción y procesamiento sintáctico-gramatical, en la fluidez verbal y en el uso de verbos.

Tabla 2. Cuadro características cognitivas-lingüísticas. Parte 1.

Ref.	DCL		DV		DPCL		EP	
	Cognición	Lenguaje	Cognición	Lenguaje	Cognición	Cognición	Lenguaje	Cognición
(31)	-	-	-	-	↓A ↓ME ↓FE HVE	↓FVS	-	-
(21)	-	-	-	-	↓A ↓ME ↓FE ↓HVC	-	-	-
(32)	-	-	-	-	↓FE ↓MVI ↓MVE ↓HVC ↓MT ↓P	↓EVL ↓DEN ↓EVS	-	-
(33)	-	-	-	-	↓C	-	-	-
(24)	-	-	-	-	↓MT	↓PO	↓MT	↓PO
(34)	-	-	-	-	↓A ↓MS	↓E ↓DEN	-	-
(19)	-	-	-	-	↓HVC ↓POE ↓A ↓FE ↓MT ↓ME ↓MS	-	↓HVC ↓POE	-
(35)	-	-	-	-	↓A ↓HVE ↓M	↓LE	-	-
(36)	-	-	-	-	-	↓HN	-	-
(37)	-	-	-	-	↓A ↓FE ↓HVE ↓M	-	-	-
(38)	-	-	-	-	↓A ↓FE ↓HVE	-	-	-
(39)	-	-	-	-	↓A ↓FE ↓HVC ↓MVE	↓FV	-	-
(40)	-	-	-	-	↓A ↓FE ↓HVE ↓MCP	-	↓FE ↓HVE M	-
(41)	-	-	-	-	↓A ↓HVE	↓LE ↓FS	↓A ↓HVE	↓LE
(23)	-	-	-	-	-	-	↓MVE ↓MT ↓PLA	↓SIN ↓FV
(42)	-	-	-	-	M ↓FE	↓LE	↓HVE ↓FE ↓M ↓A	↓LE
(20)	-	-	-	-	-	-	↓MT ↓ME	↓EXP ↓FV ↓REC ↓O
(43)	-	-	-	-	↓FE ↓HVE	↓AV	↓FE ↓HVE	↓AV
(44)	-	-	-	-	↓FE ↓HVE ↓M	↓LE	↓FE ↓HVE ↓M	↓LE
(45)	↓ME	-	-	-	-	-	↓HVC ↓A	↓LE
(46)	-	-	-	-	↓A ↓FE ↓HVC	-	↓A ↓FE ↓HVC	-
(47)	-	-	-	-	↓A ↓ME ↓FE ↓HVE	-	↓A ↓ME ↓FE ↓HVE	-
(48)	-	-	-	-	-	-	↓A ↓ME ↓FE ↓HVE	↓LE
(49)	-	-	-	-	-	-	↓C	↓PRAG ↓D ↓HN ↓I
(50)	-	-	-	-	-	-	↓MT (AS)	-
(51)	-	-	-	-	-	-	↓MVE ↓VP ↓MT ↓HVE ↓A	↓FS
(52)	-	-	-	-	-	-	↓FE	-
(53)	-	↓SEM ↓FON ↓DEN ↓REC	-	-	-	-	-	-
(54)	↓ME ↓MCP	-	-	-	-	-	-	-
(55)	-	↓SEM ↓SIN	-	-	-	-	-	-
(56)	↓C	↑VA	-	-	-	-	-	-
(57)	-	↓SEM	-	-	-	-	-	-
(58)	-	↓SEM ↓FV ↓DEN	-	-	-	-	-	-
(59)	↓MAE ↑MAS	-	-	-	-	-	-	-
(60)	-	↓SEM ↓DEN ↓REC	-	-	-	-	-	-
(61)	↓ME ↓MT	-	-	-	-	-	-	-
(62)	↓M ↓FE	↓FV	-	-	-	-	-	-
(63)	↓HVE ↓MT ↓FE	-	-	-	-	-	-	-
(64)	↓PLA ↓RP ↓MT	-	-	-	-	-	-	-
(65)	↓FE ↓MT ↓CI ↓FC	-	-	-	-	-	-	-
(27)	-	-	↓M ↓A ↓FE	-	-	-	-	-
(66)	-	-	↓M ↓A ↓FE	↓LE	-	-	-	-
(67)	-	-	↓FE ↓FC ↓CI ↓M ↓P ↓G ↓HVC	-	-	-	-	-

Tabla 2. Cuadro características cognitivas-lingüísticas. Parte 2.

Ref.	DCL		DV		DPCL		EP	
	Cognición	Lenguaje	Cognición	Lenguaje	Cognición	Cognición	Lenguaje	Cognición
(68)	-	-	↓FE ↓HVE ↓M ↓OTE ↓CAL ↓PA ↓P ↓G	↓LE	-	-	-	-
(69)	-	-	↓M ↓FE ↓HVC	↓LE	-	-	-	-
(70)	-	-	↓MS ↓FE ↓A ↓HVE	-	-	-	-	-
(71)	-	-	↓MD	↓FS ↓FF	-	-	-	-
(72)	-	-	↓FE	-	-	-	-	-
(73)	-	-	↓FE ↓PLA ↓VP ↓A	-	-	-	-	-

*Nota: Ref.: Referencia. -: No reportado. ↓: declive. ↑: mejora. A: Atención. ME: Memoria episódica. FE: Funciones ejecutivas. HVE: Habilidades visuoespaciales. FVS: Fluidez verbal semántica. HVC: Habilidades visuoespaciales. MVI: Memoria visual. MVE: Memoria verbal. MT: Memoria de trabajo. P: Praxias. C: Cognición. EVL: Evocación léxica. DEN: Denominación. EVS: Evocación semántica. PO: Procesamiento de oraciones. MS: Memoria semántica. E: Escritura. POE: Percepción de objeto y espacio. M: Memoria. LE: Lenguaje espontáneo. HN: Habilidades narrativas. FV: Fluidez verbal. MCP: Memoria a corto plazo. FS: Fluidez semántica. PLA: Planificación. SIN: Sintaxis. EXP: Expresión (a nivel de palabra y oración). REC: Reconocimiento. O: Ortografía. AV: Aprendizaje verbal. PRAG: Pragmática. D: Discurso. I: Inferencias. AS: actualización selectiva de la memoria de trabajo. VP: Velocidad de procesamiento. SEM: Semántica. FON: Fonología. VA: Vocabulario activo. MAE: Memoria autobiográfica episódica. MAS: Memoria autobiográfica semántica. RP: Resolución de problemas. CI: Control inhibitorio. FC: Flexibilidad cognitiva. G: Gnosias. OTE: Orientación. CAL: Cálculo. PA: Pensamiento abstracto. MD: Memoria diferida. FF: Fluidez fonológica.

Discusión

Los principales hallazgos metodológicos en los 49 artículos incluidos sugieren que existen perfiles cognitivos-lingüísticos característicos para cada uno de los cuadros clínicos considerados. Si bien, cada cuadro analizado considera sintomatología particular, las alteraciones en memoria, lenguaje y función ejecutiva tienden a estar presentes en cada uno de ellos.

Memoria

Los declives en memoria son un síntoma clásico reportado en pacientes con DCL tipo amnésico, siendo un biomarcador precoz del progreso a cuadros de demencia. Líneas de investigación demuestran, al igual que los presentes resultados, que tanto la memoria episódica como inmediata manifiestan un declive significativo en sujetos con DCL de tipo amnésico y amnésico multidominio^{45,54} Estos hallazgos son consistentes con el estudio de van Geldorp et al. (2015)⁶¹ el cual establece que además del deterioro de memoria episódica en DCL de tipo amnésico, existe un déficit en la memoria de trabajo como ocurre en EA.

Por otra parte, Park et al. (2011)⁴⁷ analizaron 10 pacientes con DPCL, 76 con EA y 17 con demencia por EP, evidenciando que los sujetos con DPCL y EA logran puntuaciones significativamente más bajas comparados con EP a nivel de memoria verbal episódica. Estos hallazgos sugieren que el declive mnésico se experimenta en etapas previas, especialmente en estadios de DCL de tipo amnésico y asociado a EP. Estos antecedentes están en línea con un estudio previo enfocado en DPCL, EP y EA, confirmando que la memoria es susceptible a mayor declive ante cuadros neurodegenerativos, y que el compromiso se extiende más allá de la memoria episódica, reclutando también a la memoria de trabajo y semántica, especialmente en DPCL y EA.¹⁹ Asimismo, otras investigaciones sugieren claras diferencias en el perfil cognitivo de DV y EA, destacando que los pa-

cientes con EA presentan peor rendimiento en tareas de memoria episódica y diferida; mientras que, aquellos con DV presentan mayores dificultades en memoria semántica.^{70,71}

Los declives mnésicos presentan una afectación desde estadios tempranos, por lo cual, pesquisar correctamente estos síntomas en pacientes con DCL (incluidos sus subtipos) permitiría implementar intervenciones precoces para evitar una rápida progresión a estadios de demencia avanzada. Asimismo, considerar este deterioro en la evaluación neuropsicológica es clave, ya que, sería un biomarcador cognitivo de utilidad para diferenciar entre estos cuadros de demencia.

Lenguaje

El lenguaje en el envejecimiento patológico es susceptible a experimentar declives, tanto en cuadros de DCL como de demencias, especialmente a nivel de lenguaje espontáneo, fluidez verbal (semántica y fonológica) y habilidades sintáctico-gramaticales como se evidencia en nuestros resultados. Una reciente revisión⁷⁴ destaca que en el DCL se manifiestan importantes déficits lingüísticos en la comprensión oral y escrita, y dificultades en tareas de denominación, lo cual repercute significativamente en la producción del discurso. Otros estudios^{53,58} confirman el compromiso lingüístico en pacientes con DCL de tipo amnésico, destacando declives semánticos y fonológicos manifestados en tareas de acceso al léxico.

En la DV los síntomas lingüísticos comprenden la dificultad para encontrar palabras, nominar objetos, comprender el lenguaje hablado/escrito, y discurso incomprensible,⁷⁵ siendo estos signos similares a los reportados en las primeras etapas de la EA, particularmente en aspectos semánticos.²⁸ En esta línea, la evidencia en sujetos con enfermedad cerebral de vasos pequeños y EA, sugiere deficiencias en tareas de fluidez de tipo semántica y fonológica en pacientes con DV, mientras que, sujetos con EA tienden a manifestar deterioro únicamente en la fluidez semántica.⁷⁶

En concordancia, un estudio realizado en 18 sujetos con DPCL y 21 con EP, señala que en DPCL existe un peor desempeño en tareas lingüísticas que involucran fluidez verbal semántica en comparación a pacientes que presentan EP.⁴¹ Adicionalmente, otros síntomas lingüísticos en EP descritos en la literatura incluyen déficits a nivel pragmático, en producción y procesamiento gramatical, sintaxis y uso de verbos.^{23,49} Si bien, las alteraciones lingüísticas en cuadros como la EA han sido bien reportadas, aún existe carencia de conocimiento en pacientes con EP. Esto se debe a que este cuadro clínico ha sido vinculado principalmente a alteraciones motoras y, por ende, a alteraciones expresivas que involucran dificultad en el habla (disartria hipocinética).^{77,78}

Si bien la evaluación del lenguaje es considerada en pacientes con demencia, debe ser considerada también en etapas previas (p.e., DCL). En este sentido, la evidencia sugiere que el lenguaje puede ser un biomarcador de importancia para predecir el progreso patológico, y diferenciar entre estos cuadros clínicos.

Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas son particularmente relevantes, ya que, predicen el desempeño cognitivo y funcional en personas mayores.⁷⁹ Diversos estudios⁸⁰⁻⁸⁴ sugieren que su declive es un síntoma reportado con frecuencia tanto en el DCL (amnésico multidominio y asociado a enfermedad cerebrovascular) como las demencias.

Se ha reportado que en pacientes con DCL amnésico multidominio los déficits a nivel de memoria originan un rápido compromiso de las funciones ejecutivas,^{62,65,85} afectando principalmente habilidades como la planificación y resolución de conflictos. Asimismo, se postula que estos declives serían importantes para diferenciar entre sujetos que cursan con compromiso cognitivo asociado a la edad de aquellos con DCL.⁶⁴

Por otra parte, la literatura sugiere que los pacientes con DPCL presentan declives significativos en el funcionamiento ejecutivo y en tareas atencionales como las reportadas en casos de EA; no obstante, comparando ambos cuadros se evidencia mayor deterioro en DPCL.^{19,39} Cabe destacar que también se reportan similitudes en términos de deterioro en demencia por EP.⁴³ En línea, un estudio que analizó 10 pacientes con DPCL, 76 con EA y 17 pacientes con demencia por EP, confirma que la función ejecutiva (especialmente el control inhibitorio, la planificación y la flexibilidad mental) se ve significativamente comprometida en DPCL y demencia por EP, en comparación a sujetos con EA.⁴⁷

Asimismo, también se ha reportado que los pacientes con DV subcortical, impresionan con marcada deficiencia en la conceptualización, flexibilidad mental, programación, interferencia y control inhibitorio, debido a una significativa disfunción frontal.⁶⁷ Adicionalmente, se postula que la presencia de disfunción ejecutiva se observa igualmente en DV de pequeños vasos, especialmente en casos que cursan con grado leve de atrofia a nivel del lóbulo temporal medial.⁷²

Correlato neurobiológico

La atrofia del lóbulo temporal medial reportada en DCL de tipo amnésico que repercute sobre la memoria, es considerada como un marcador diagnóstico como ocurre en la EA.⁸⁶ Consecuentemente, la atrofia de la corteza prefrontal dorsolateral, así como el deterioro de la sustancia blanca en el lóbulo frontal, están relacionados con el declive de la función ejecutiva.⁶⁵

En el caso de pacientes con DV subcortical, se evidencia una reducción del volumen de la materia gris en el hipocampo, ínsula, circunvolución temporal superior e inferior, así como también en corteza orbitofrontal y circunvolución frontal superior. Estos patrones de atrofia se correlacionan con la pérdida de habilidades como la memoria, atención, lenguaje y funciones ejecutivas.⁶⁶ Asimismo, Paul et al. (2018)⁶⁷ destacan que un número menor de estos pacientes pueden exhibir compromiso del lóbulo parietal con consecuencias como apraxia constructiva, ideacional, cinética y agnosia visual, siendo la apraxia constructiva la más recurrente. En contraste, en DPCL existe afección en las regiones frontal, temporal y parietal, así como también en estructuras subcorticales, lo cual impacta sobre el funcionamiento ejecutivo, atencional y visuopercepción.^{19,87}

Por su parte, una reciente publicación destaca que en la EP el declive en la planificación, memoria de trabajo y funciones ejecutivas se deben al compromiso del lóbulo frontal y cuerpo estriado; mientras que, las alteraciones en la atención, fluidez verbal y habilidad visuoespacial, se asocian a atrofia temporal y disfunción cortical posterior.⁸⁸ En este sentido, los cambios neuropatológicos en EP deben ser considerados como marcadores para determinar la progresión a estadios de DCL asociado a EP y demencia por EP.

Similitudes y diferencias neuropsicológicas

Pese a la diversidad de los cuadros clínicos abordados y considerando los resultados obtenidos en base a los perfiles cognitivos-lingüísticos, resulta necesario destacar cierta sintomatología neuropsicológica clave para distinguir el DCL y las demencias.

Durante el DCL de tipo amnésico se evidencia compromiso de memoria, función ejecutiva y déficit en tareas de fluidez verbal, mismas características evidenciadas en EA de grado leve.⁶² Asimismo, el desempeño en tareas de denominación de objetos/personas son síntomas comunes en el DCL de tipo amnésico y la EA en etapas tempranas, afectando principalmente la habilidad de seleccionar, manipular y recuperar información previamente almacenada.⁶⁰ Por otra parte, la evidencia sugiere que tanto en DPCL y demencia por EP se presentan déficits significativos en el funcionamiento ejecutivo, habilidades visuoespaciales y aprendizaje verbal.⁴³

En esta línea, sujetos con demencia por EP y EA en estadios avanzados, muestran desempeños similares en tareas de atención, habilidades visuoespaciales y lenguaje; sin embargo, los sujetos con EA muestran un

deterioro característico en la memoria episódica.⁴⁵ En contraste, se ha reportado que la DV y la EA, de grado leve a moderado, presentan declives lingüísticos similares, afectando particularmente en tareas semánticas de denominación y producción/compreensión del discurso.²⁸

Aportaciones y lineamientos futuros

El considerable aumento de personas mayores en la sociedad promueve grandes desafíos para los profesionales de salud vinculados a pacientes que cursan con DCL y demencias, especialmente desde la evaluación y diagnóstico. Por tanto, conocer en detalle los perfiles cognitivos-lingüísticos en estos grupos, contribuye a mejorar la evaluación neuropsicológica, y consecuentemente, el proceso de intervención.

Los perfiles cognitivos-lingüísticos en DCL, DV, DPCL y EP representan un área de interés actual, ya que mediante ellos es posible una detección temprana y certera. Tal es el caso del estudio en DCL, donde se establece gran énfasis en el diagnóstico precoz para retrasar la progresión a cuadros demenciales. Así, una detección oportuna de la sintomatología del DCL permite potenciar los niveles de reserva cognitiva, promoviendo mejoras no sólo cognitivas sino también funcionales. Este postulado está en línea con el estudio de Toloza Ramírez & Martella (2019),⁸⁹ quienes establecen que el efecto neuroprotector de la reserva cognitiva se limita sólo a cuadros pre-demencia, por lo cual pesquisar de manera precoz los síntomas neuropsicológicos permite intervenir eficazmente mediante programas de estimulación cognitiva.

La EA es la forma más prevalente y primera causa de demencia en personas mayores. Si bien, presenta síntomas clínicos y cognitivos característicos, la investigación actual²⁹ sugiere que esta sintomatología también se reporta en cuadros de demencia frontotemporal. Por tanto, los declives en memoria, función ejecutiva y lenguaje deben ser analizados con cautela en la evaluación neuropsicológica para evitar diagnósticos errados.²⁹ Así, nuestros hallazgos promueven avances en los diagnósticos neuropsicológicos certeros basados en los perfiles cognitivos-lingüísticos reportados (Tabla 2), sugiriendo además similitudes claves en cuadros de DV, DPCL y EP.

En consideración, investigaciones futuras deberían considerar estos dominios cognitivos-lingüísticos, ya que, se postulan como biomarcadores importantes para identificar y diferenciar correctamente estos cuadros demenciales de la EA. Adicionalmente, es necesario considerar mayor investigación también en dominios cognitivos como la atención y habilidades visuoespaciales/visuoconstructivas, ya que, los presentes hallazgos sugieren cambios sutiles, pero significativos, para el diagnóstico. Para esto, es necesario la confección de nuevas pruebas y/o tareas cognitivas-lingüísticas sensibles y específicas para cada cuadro clínico, en conjunto a estudios que consideren el uso de técnicas de neuroimagen avanzadas como la resonancia magnética

funcional para explorar las bases cognitivas-lingüísticas conducentes a diagnósticos certeros y diferenciales.

Cabe destacar que de nuestro conocimiento, esta revisión es la primera que aborda estos cuadros clínicos en conjunto, y entrega directrices de utilidad para el diagnóstico neuropsicológico en base a perfiles cognitivos-lingüísticos; además de generar un importante aporte teórico, ya que, disminuye el vacío de conocimiento en esta área de estudio.

Limitaciones de la revisión

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones importantes de destacar. Primero, no comprende un meta-análisis de los estudios incluidos, enfocándose principalmente en un análisis cualitativo de la información obtenida. En segundo lugar, el número de bases se limitó sólo a tres (PubMed, Scopus y Web of Science), por lo cual, futuras revisiones deberían ampliar el número para evitar sesgos en la selección e inclusión de artículos. En tercer lugar, los instrumentos/medidas de evaluación frecuentemente reportados como el MMSE y MoCA Test, si bien son sensibles para detectar el DCL, e incluso de cuadros de demencia como es el caso del MoCA Test,⁹⁰ estos no consideran una evaluación exhaustiva del lenguaje, dificultando pesquisar los declives en esta función cognitiva. Esta misma problemática se refleja en la evaluación de demencias, ya que si bien los test más empleados son de utilidad (Tabla 1), estos no son específicos para cada cuadro y sus características cognitivas-lingüísticas. Finalmente, es necesario considerar que la presente revisión no contempló análisis de estudios publicados durante el año 2021, ya que, la búsqueda de literatura se extendió hasta diciembre 2020.

Conclusión

En el DCL se sugiere la presencia de cambios sutiles, pero significativos, sobre la memoria y el funcionamiento ejecutivo, además de declives en lenguaje espontáneo que afectan principalmente el componente fonológico-semántico.

Las alteraciones en memoria, atención y función ejecutiva son síntomas clásicos de DV; no obstante, lingüísticamente el compromiso se expresa en tareas de fluidez verbal tanto semánticas como fonológicas. Estas mismas alteraciones en el lenguaje también se reportan en DPCL, pero se agregan dificultades sintáctico-gramaticales y en la comprensión/expresión del discurso. Asimismo, desde una arista cognitiva los síntomas en DPCL no sólo comprenden déficit en memoria y función ejecutiva, sino que también dificultades atencionales y en habilidades visuoconstructivas.

Por otra parte, en la EP asociada a demencia tiende a ser característico el declive a nivel mnésico, de función ejecutiva y en habilidades visuoespaciales. Adicionalmente, el déficit reportado en el lenguaje comprende al igual que en DPCL, alteraciones sintáctico-gramaticales y de fluidez verbal; sin embargo, se impone en mayor medida la dificultad en el uso de verbos.

Finalmente, cabe destacar que el diagnóstico precoz de pacientes con DCL y estas formas de demencia es necesario para prolongar los niveles de funcionalidad y calidad de vida en las personas mayores. Asimismo, la evaluación neuropsicológica debería considerar en forma especial, un análisis y visión detallada del procesamiento lingüístico y su sintomatología tanto en DCL como en DV, DPCL, y EP

Referencias

1. Alvis BD, Hughes CG. Physiology Considerations in Geriatric Patients. *Anesthesiol Clin* 2015; 33(3):447–456. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2015.05.003>
2. Raz N. Decline and Compensation in Aging Brain and Cognition: Promises and Constraints. *Neuropsychol Rev* 2009; 19(4):411–414. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9122-1>
3. Harada CN, Love MCN, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med* 2013; 29(4):737–752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
4. Phillips C. Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging. *Neural Plast* 2017; 2017:3589271. <https://doi.org/10.1155/2017/3589271>
5. Sherman JC, Henderson CR, Flynn S, Gair JW. Language Decline Characterizes Amnesic Mild Cognitive Impairment Independent of Cognitive Decline. *J Speech Lang Hear Res* 2021; 64(11):4287–4307. https://doi.org/10.1044/2021_jslhr-20-00503
6. Brucki SMD, Nitrí R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(3B):777–781. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2003000500014>
7. Knopman DS, Petersen RC. Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(10):1452–1459. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.06.019>
8. Sanford AM. Mild Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med* 2017; 33(3):325–337. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.005>
9. Pellegrini E, Ballerini L, Hernandez MDCV, Chappell FM, González-Castro V, Anblagan D, et al. Machine learning of neuroimaging for assisted diagnosis of cognitive impairment and dementia: A systematic review. *Alzheimers Dement (Amst)* 2018; 10(1):519–535. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.07.004>
10. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(11):634–642. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2014.181>
11. Wortmann M. 04-13-06: New global prevalence data on dementia. *Alzheimers Dement* 2014; 10(4):P279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.04.528>
12. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 36(1):172–186. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.164>
13. Tsapanou A, Habeck C, Gazes Y, Razlighi Q, Sakharandade J, Stern Y, et al. Brain biomarkers and cognition across adulthood. *Hum Brain Mapp* 2019; 40(13):3832–3842. <https://doi.org/10.1002/hbm.24634>
14. Kindell J, Keady J, Sage K, Wilkinson R. Everyday conversation in dementia: a review of the literature to inform research and practice. *Int J Lang Amp Commun Disord* 2017; 52(4):392–406. <https://doi.org/10.1111/1460-6984.12298>
15. Jellinger KA, Korczyn AD. Are dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia the same disease? *BMC Med* 2018; 16(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1016-8>
16. Verny M, Duyckaerts C. Cognitive deficit, and neuropathological correlates, in the oldest-old. *Rev Neurol* 2020; 176(9):670–676. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.355>
17. Kemp J, Philippi N, Phillipps C, Botzung A, Blanc F. [Cognitive profile in prodromal disease (dementia) with Lewy bodies]. *Geriatric Et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillessement* 2017; 15(4):434–442. <https://doi.org/10.1684/pnv.2017.0700>
18. Ballard CG. Definition and Diagnosis of Dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatr Cogn* 2004; 17(1):15–24. <https://doi.org/10.1159/000074678>
19. Metzler-Baddeley C. A Review of Cognitive Impairments in Dementia with Lewy Bodies Relative to Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease with Dementia. *Cortex* 2007; 43(5):583–600. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70489-1](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70489-1)
20. Magdalinou NK, Golden HL, Nicholas JM, Witoonpanich P, Mummery CJ, Morris HR, et al. Verbal adynamia in parkinsonian syndromes: behavioral correlates and neuroanatomical substrate. *Neurocase* 2018; 24(4):204–212. <https://doi.org/10.1080/13554794.2018.1527368>
21. Oda H, Yamamoto Y, Maeda K. Neuropsychological profile of dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics* 2009; 9(2):85–90. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8301.2009.00283.x>
22. Krajcovicova L, Klobusiakova P, Rektorova I. Gray Matter Changes in Parkinson's and Alzheimer's Disease and Relation to Cognition. *Curr Neurol Neurosci* 2019; 19(11):85. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-1006-z>
23. Smith KM, Caplan DN. Communication impairment in Parkinson's disease: Impact of motor and cognitive symptoms on speech and language. *Brain Lang* 2018; 185:38–46. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2018.08.002>
24. Gross RG, McMillan CT, Chandrasekaran K, Dreyfuss M, Ash S, Avants B, et al. Sentence processing in Lewy body spectrum disorder: The role of

- working memory. *Brain Cognition* 2012; 78(2):85–93. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2011.12.004>
25. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: The Dual Syndrome Hypothesis. *Neurodegener Dis* 2013; 11(2):79–92. <https://doi.org/10.1159/000341998>
 26. O'Brien JT, Thomas A. Vascular Dementia. *Focus Am Psychiatric Publ* 2017; 15(1):101–109. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.15104>
 27. Sengupta P, Ganguly J, Pal S, Ghosal M. Pattern of cognitive deficits in vascular dementia. *Indian J Medical Res* 2019; 149(4):503–507. https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_1336_17
 28. Vuorinen E, Laine M, Rinne J. Common Pattern of Language Impairment in Vascular Dementia and in Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14(2):81–86. <https://doi.org/10.1097/00002093-200004000-00005>
 29. Toloza-Ramírez D, Méndez-Orellana C, Martella D. Diagnóstico neuropsicológico diferencial en enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal: una revisión sistemática cualitativa. *Neurology Perspectives* 2021; 1(1):82–97. <https://doi.org/10.1016/j.neurop.2021.03.004>
 30. Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021; 10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
 31. Xu Y, Chen K, Zhao Q, Guo Q. Comparing the neuropsychological profiles of mild dementia with Lewy bodies and mild Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* 2018; 18(1):64–71. <https://doi.org/10.1111/psyg.12293>
 32. Kemp J, Philippi N, Phillipps C, Demuynek C, Albasser T, Martin-Hunyadi C, et al. Cognitive profile in prodromal dementia with Lewy bodies. *Alzheimer's Res Ther* 2017; 9(1):19. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0242-1>
 33. de Schipper LJ, Hafkemeijer A, van der Grond J, Marinus J, Henselmans JML, van Hilten JJ. Regional Structural Hippocampal Differences Between Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease. *J Park Dis* 2019; 9(4):775–783. <https://doi.org/10.3233/jpd-191600>
 34. Onofri E, Mercuri M, Donato G, Ricci S. Cognitive fluctuations in connection to dysgraphia: a comparison of Alzheimer's disease with dementia Lewy bodies. *Clin Interv Aging* 2015; 10:625–633. <https://doi.org/10.2147/cia.s79679>
 35. Ferman TJ, Smith GE, Kantarci K, Boeve BF, Pankratz VS, Dickson DW, et al. Nonamnestic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2013; 81(23):2032–2038. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436942.55281.47>
 36. Grossman M, Irwin DJ, Jester C, Halpin A, Ash S, Rascovsky K, et al. Narrative Organization Deficit in Lewy Body Disorders Is Related to Alzheimer Pathology. *Front Neurosci* 2017; 11:53. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00053>
 37. van de Beek M, van Steenoven I, van der Zande JJ, Barkhof F, Teunissen CE, van der Flier WM, et al. Prodromal Dementia with Lewy Bodies: Clinical Characterization and Predictors of Progression. *Mov Disord Official J Mov Disord Soc* 2020; 35(5):859–867. <https://doi.org/10.1002/mds.27997>
 38. Hemminghyth MS, Chwiszczuk LJ, Rongve A, Breivite MH. The Cognitive Profile of Mild Cognitive Impairment Due to Dementia With Lewy Bodies—An Updated Review. *Front Aging Neurosci* 2020; 12:597579. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.597579>
 39. Brønne K, Breivite MH, Rongve A, Aarsland D. Neurocognitive Deficits Distinguishing Mild Dementia with Lewy Bodies from Mild Alzheimer's Disease are Associated with Parkinsonism. *J Alzheimer's Dis* 2016; 53(4):1277–1285. <https://doi.org/10.3233/jad-160294>
 40. Gomperts SN. Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Continuum* 2016; 22(2 Dementia):435–463. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000309>
 41. Martini A, Weis L, Schifano R, Pistonesi F, Fiorenzato E, Antonini A, et al. Differences in cognitive profiles between Lewy body and Parkinson's disease dementia. *J Neural Transm* 2020; 127(3):323–330. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02129-2>
 42. Smith CR, Cullen B, Sheridan MP, Cavanagh J, Grosset KA, Grosset DG. Cognitive impairment in Parkinson's disease is multifactorial: A neuropsychological study. *Acta Neurol Scand* 2020; 141(6):500–508. <https://doi.org/10.1111/ane.13226>
 43. Aldridge GM, Birnschein A, Denburg NL, Narayanan NS. Parkinson's Disease Dementia and Dementia with Lewy Bodies Have Similar Neuropsychological Profiles. *Front Neurol* 2018; 9:123. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00123>
 44. Smirnov DS, Galasko D, Edland SD, Filoteo JV, Hansen LA, Salmon DP. Cognitive decline profiles differ in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2020; 94(20):e2076–e2087. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000009434>
 45. Hildebrandt H, Fink F, Kastrup A, Haupts M, Eling P. Cognitive Profiles of Patients with Mild Cognitive Impairment or Dementia in Alzheimer's or Parkinson's Disease. *Dementia Geriatric Cognitive Disord Extra* 2013; 3(1):102–112. <https://doi.org/10.1159/000348350>
 46. Petrova M, Mehrabian-Spasova S, Aarsland D, Raycheva M, Traykov L. Clinical and Neuropsychological Differences between Mild Parkinson's Disease Dementia and Dementia with Lewy Bodies. *Dementia Geriatric Cognitive Disord Extra* 2015; 5(2):212–220. <https://doi.org/10.1159/000375363>
 47. Park KW, Kim HS, Cheon S-M, Cha J-K, Kim S-H, Kim

- JW. Dementia with Lewy Bodies versus Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia: A Comparison of Cognitive Profiles. *J Clin Neurol* 2011; 7(1):19–24. <https://doi.org/10.3988/jcn.2011.7.1.19>
48. Hoogland J, van Wanrooij LL, Boel JA, Goldman JG, Stebbins GT, Dalrymple-Alford JC, et al. Detecting Mild Cognitive Deficits in Parkinson's Disease: Comparison of Neuropsychological Tests. *Movement Disord* 2018; 33(11):1750–1759. <https://doi.org/10.1002/mds.110>
 49. Montemurro S, Mondini S, Signorini M, Marchetto A, Bambini V, Arcara G. Pragmatic Language Disorder in Parkinson's Disease and the Potential Effect of Cognitive Reserve. *Front Psychol* 2019; 10:1220. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01220>
 50. Salmi J, Ritakallio L, Fellman D, Ellfolk U, Rinne JO, Laine M. Disentangling the Role of Working Memory in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci* 2020; 12:572037. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.572037>
 51. Wilson H, Pagano G, Yousaf T, Polychronis S, Micco RD, Giordano B, et al. Predict cognitive decline with clinical markers in Parkinson's disease (PRECODE-1). *J Neural Transm* 2020; 127(1):51–59. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02125-6>
 52. Hessen E, Stav AL, Auning E, Selnes P, Blomsø L, Holmeide CE, et al. Neuropsychological Profiles in Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *J Park Dis* 2016; 6(2):413–421. <https://doi.org/10.3233/jpd-150761>
 53. Taler V, Monetta L, Sheppard C, Ohman A. Semantic Function in Mild Cognitive Impairment. *Front Psychol* 2020; 10:3041. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.03041>
 54. Eshkoor SA, Hamid TA, Mun CY, Ng CK. Mild cognitive impairment and its management in older people. *Clin Interv Aging* 2015; 10:687–693. <https://doi.org/10.2147/cia.s73922>
 55. Mueller KD, Hermann B, Mecollari J, Turkstra LS. Connected speech and language in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A review of picture description tasks. *J Clin Exp Neuropsychol* 2018; 40(9):917–939. <https://doi.org/10.1080/13803395.2018.1446513>
 56. Aramaki E, Shikata S, Miyabe M, Kinoshita A. Vocabulary Size in Speech May Be an Early Indicator of Cognitive Impairment. *PLOS One* 2016; 11(5):e0155195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155195>
 57. Caputi N, Giacomo DD, Aloisio F, Passafiume D. Deterioration of semantic associative relationships in mild cognitive impairment and Alzheimer Disease. *Appl Neuropsychology Adult* 2016; 23(3):186–195. <https://doi.org/10.1080/23279095.2015.1030020>
 58. Joubert S, Felician O, Barbeau EJ, Didic M, Poncet M, Ceccaldi M. Patterns of Semantic Memory Impairment in Mild Cognitive Impairment. *Behav Neurol* 2008; 19(1–2):35–40. <https://doi.org/10.1155/2008/859657>
 59. Murphy KJ, Troyer AK, Levine B, Moscovitch M. Episodic, but not semantic, autobiographical memory is reduced in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2008; 46(13):3116–3123. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.004>
 60. Joubert S, Brambati SM, Ansado J, Barbeau EJ, Felician O, Didic M, et al. The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2010; 48(4):978–988. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.11.019>
 61. van Geldorp B, Heringa SM, van den Berg E, Olde Rikkert MG, Biessels GJ, Kessels RPC. Working memory binding and episodic memory formation in aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2015; 37(5):538–548. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1037722>
 62. Kramer JH, Nelson A, Johnson JK, Yaffe K, Glenn S, Rosen HJ, et al. Multiple Cognitive Deficits in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn* 2006; 22(4):306–311. <https://doi.org/10.1159/000095303>
 63. Papp KV, Snyder PJ, Maruff P, Bartkowiak J, Pietrzak RH. Detecting subtle changes in visuospatial executive function and learning in the amnesic variant of mild cognitive impairment. *PLOS One* 2011; 6(7):e21688. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021688>
 64. Brandt J, Aretouli E, Neijstrom E, Samek J, Manning K, Albert MS, et al. Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 2009; 23(5):607–618. <https://doi.org/10.1037/a0015851>
 65. Zheng D, Dong X, Sun H, Xu Y, Ma Y, Wang X. The overall impairment of core executive function components in patients with amnesic mild cognitive impairment: a cross-sectional study. *BMC Neurol* 2012; 12(1):138. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-138>
 66. Li M, Meng Y, Wang M, Yang S, Wu H, Zhao B, et al. Cerebral gray matter volume reduction in subcortical vascular mild cognitive impairment patients and subcortical vascular dementia patients, and its relation with cognitive deficits. *Brain Behav* 2017; 7(8):e00745. <https://doi.org/10.1002/brb3.745>
 67. Paul M, War F, Sharma V, Kushwaha S. Magnetic resonance imaging and neuropsychological correlates of subcortical vascular dementia. *Asian J Neurosurg* 2018; 13(3):631–635. https://doi.org/10.4103/ajns.ajns_159_16
 68. Ying H, Jianping C, Jianqing Y, Shanquan Z. Cognitive variations among vascular dementia subtypes caused by small-, large-, or mixed-vessel disease. *Archives Medical Sci Ams* 2016; 12(4):747–753. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.60962>
 69. Price CC, Jefferson AL, Merino JG, Heilman KM, Libon DJ. Subcortical vascular dementia: Integrating neuropsychological and neuroradiologic data. *Neurology* 2005; 65(3):376–382. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000168877.06011.15>
 70. Graham NL, Emery T, Hodges JR. Distinctive

- cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(1):61–71.
71. Matioli MNPS, Caramelli P. Limitations in differentiating vascular dementia from Alzheimer's disease with brief cognitive tests. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68(2):185–188. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2010000200006>
 72. Bastos-Leite AJ, van der Flier WM, van Straaten ECW, Staekenborg SS, Scheltens P, Barkhof F. The Contribution of Medial Temporal Lobe Atrophy and Vascular Pathology to Cognitive Impairment in Vascular Dementia. *Stroke* 2007; 38(12):3182–3185. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.107.490102>
 73. Porto CS, Caramelli P, Nitrini R. The Dementia Rating Scale (DRS) in the diagnosis of vascular dementia. *Dement Neuropsychol* 2007; 1(3):282–287. <https://doi.org/10.1590/s1980-57642008dn10300010>
 74. de la Hoz M, Garrido D, García-Retamero R. [Linguistic impairments in patients with mild cognitive impairment: a systematic review]. *Rev Neurol* 2021; 72(3):67–76. <https://doi.org/10.33588/rn.7203.2020411>
 75. Klimova B, Kuca K. Speech and language impairments in dementia. *J Appl Biomed* 2016; 14(2):97–103. <https://doi.org/10.1016/j.jab.2016.02.002>
 76. Herbert V, Brookes RL, Markus HS, Morris RG. Verbal fluency in cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2014; 20(4):413–421. <https://doi.org/10.1017/s1355617714000101>
 77. Pinto S, Ozsancak C, Tripoliti E, Thobois S, Limousin-Dowsey P, Auzou P. Treatments for dysarthria in Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2004; 3(9):547–556. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(04\)00854-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(04)00854-3)
 78. Simons JA, Mallien G, Warnecke T, Küger R. Dysarthria and dysphagia in Parkinson syndromes. *Basal Ganglia* 2017; 8:21. <https://doi.org/10.1016/j.baga.2017.02.062>
 79. de Paula JJ, Malloy-Diniz LF. Executive functions as predictors of functional performance in mild Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment elderly. *Estud Psicol (Natal)* 2013; 18(1):117–124. <https://doi.org/10.1590/s1413-294x2013000100019>
 80. García-García-Patino R, Benito-León J, Mitchell AJ, Pastorino-Mellado D, García RG, Ladera-Fernández V, et al. Memory and Executive Dysfunction Predict Complex Activities of Daily Living Impairment in Amnesic Multi-Domain Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis* 2020; 75(3):1061–1069. <https://doi.org/10.3233/jad-191263>
 81. Guarino A, Forte G, Giovannoli J, Casagrande M. Executive functions in the elderly with mild cognitive impairment: a systematic review on motor and cognitive inhibition, conflict control and cognitive flexibility. *Aging Ment Health* 2019; 24(7):1028–1045. <https://doi.org/10.1080/13607863.2019.1584785>
 82. Kalaria RN. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2016; 131(5):659–685. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1571-z>
 83. Kirova A-M, Bays RB, Lagalwar S. Working Memory and Executive Function Decline across Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int* 2015; 2015:748212. <https://doi.org/10.1155/2015/748212>
 84. Petkus AJ, Filoteo JV, Schiehser DM, Gomez ME, Hui JS, Jarrahi B, et al. Mild cognitive impairment, psychiatric symptoms, and executive functioning in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2020; 35(4):396–404. <https://doi.org/10.1002/gps.5255>
 85. Kim S, Kang Y, Yu K-H, Lee B-C. Disproportionate Decline of Executive Functions in Early Mild Cognitive Impairment, Late Mild Cognitive Impairment, and Mild Alzheimer's Disease. *Dement Neurocogn Disord* 2016; 15(4):159–164. <https://doi.org/10.12779/dnd.2016.15.4.159>
 86. van de Pol LA, KorfESC, van der Flier WM, Brashear HR, Fox NC, Barkhof F, et al. Magnetic Resonance Imaging Predictors of Cognition in Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* 2007; 64(7):1023–1028. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.7.1023>
 87. Matar E, Shine JM, Halliday GM, Lewis SJG. Cognitive fluctuations in Lewy body dementia: towards a pathophysiological framework. *Brain* 2019; 143(1):31–46. <https://doi.org/10.1093/brain/awz311>
 88. Fang C, Lv L, Mao S, Dong H, Liu B. Cognition Deficits in Parkinson's Disease: Mechanisms and Treatment. *Parkinsons Dis* 2020; 2020:2076942. <https://doi.org/10.1155/2020/2076942>
 89. Toloza Ramírez D, Martella D. [Limited protective effects of cognitive reserve on the progression of cognitive impairment]. *Rev Med Chil* 2019; 147(12):1594–1612. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872019001201594>
 90. Liew TM. The Optimal Short Version of Montreal Cognitive Assessment in Diagnosing Mild Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2019; 20(8):1055.e1–1055.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.02.004>

Conflicto de intereses: Ninguno.

Fuente de financiación: La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

Agradecimientos: Esta revisión de literatura es parte del trabajo final de Magister de Caterine Malpu-Wiederhold, adscrito al programa de Magister en Gerontología Clínica de la Universidad Mayor de Chile (Sede Temuco). Asimismo, se extienden los agradecimientos a ANID-Subdirección de Capital Humano/Doctorado Nacional/2021-21212181 (David Toloza-Ramírez).

Paraproteinemic Neuropathies: A Review for Neurologists

Neuropatías Paraproteinémicas: Revisión de tema para Neurólogos

Andrés M. De León MD,¹ Valerie Jeanneret MD²

Abstract

As part of the workup of polyneuropathy, neurologists often encounter patients with paraproteinemias, also called monoclonal gammopathies. Given the relatively rising prevalence of both polyneuropathy and paraproteinemias in our aging population, this coexistence is frequently due to chance. Still, certain types of paraproteinemias have a well-defined causal role in the development of polyneuropathy, and therefore has implications in their subsequent work-up and management. Once a monoclonal gammopathy has been deemed as “benign” or of undetermined significance, looking at the heavy chain subtype is paramount in deciding whether it is related to a polyneuropathy. Conversely, polyneuropathies associated with monoclonal gammopathies tend to have a distinct clinical, serological, and/or electrodiagnostic phenotype that helps in establishing an association. Recognizing this association will determine appropriate workup and management.

Keywords: paraproteinemia, polyneuropathy, neuropathy, monoclonal gammopathy

Resumen

En la práctica neurológica, es frecuente tratar con pacientes que cursan con paraproteinemias, también llamadas gammopatías monoclonales, usualmente durante la investigación de un paciente con una polineuropatía. Teniendo en cuenta la alta prevalencia de polineuropatías y paraproteinemias en la población adulta, la coexistencia de estos dos síndromes es frecuentemente fruto de la casualidad. Sin embargo, algunos tipos de paraproteinemias tienen un rol importante en la fisiopatología de la polineuropatía del paciente, lo cual tiene implicaciones evidentes en investigaciones adicionales, y en el tratamiento. Una vez una gammapatía monoclonal es considerada “benigna” o de significado incierto, analizar el subtipo de inmunoglobulina es clave para determinar si está relacionada causalmente con la polineuropatía. Por otro lado, las polineuropatías asociadas con las gammapatías monoclonales tienden a tener un fenotipo clínico, serológico, y electrodiagnóstico característico que ayuda en establecer una asociación causal. Reconocer estos factores será de ayuda en decidir las investigaciones y tratamiento apropiado del paciente.

Palabras clave: paraproteinemia, polineuropatía, neuropatía, gammapatía monoclonal

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 3, 2022

Introduction

A monoclonal gammopathy (MG), also known as paraproteinemia, is an accumulation of the same immunoglobulin type due to an abnormal clonal proliferation of B-cells.^{1,2} They are usually divided into heavy chain (IgM, IgG, or IgA) and light chain (kappa or lambda) paraproteinemias. The B-cell single clone proliferation can sometimes be secondary to a hematological malignancy.² When a hematological malignancy is not present, the monoclonal gammopathy is considered to have an undetermined significance (MGUS). MGUS occur in 3.2% of persons over the age of 50 and 5.3% of persons over the age of 70.³

Polyneuropathies are prevalent in the elderly population, present in 4.4% of persons in the eighth decade and 13.2% of persons in the ninth decade of life.⁴ Both monoclonal gammopathies and polyneuropathies are more common in men.³⁻⁵ Monoclonal gammopathies, either of undetermined significance or those associated with a hematological malignancy, frequently co-exist with polyneuropathies.^{5,6} Thus, the American Academy of Neurology guidelines recommend searching for a paraproteinemia with serum protein electrophoresis or immunofixation in patients with a polyneuropathy.⁷ Based on the type of monoclonal gammopathy and/or polyneuropathy, this coexis-

¹Emory University School of Medicine, Department of Neurology, Division of Neuromuscular Medicine, Atlanta, GA, USA.

²Emory University School of Medicine, Department of Neurology, Division of Neurohospitalist Medicine, Atlanta, GA, USA.

Corresponding Author:

Andrés M. De León, MD

12 Executive Park Dr. NE, Atlanta, GA 30329

E-mail: andres.deleon@emory.edu

tence may have a common pathophysiology or else be due to a mere coincidence. Understanding the difference has obvious implications in the diagnostic work-up and subsequent treatment of these patients. The purpose of this manuscript is to review the features that will allow clinicians to correctly determine a causal association between a monoclonal gammopathy and polyneuropathy, as well as to summarize the diagnostic work-up and treatment of these conditions.

Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

When a MG is detected either with serum protein electrophoresis or immunofixation, the first step is always to determine its significance, i.e., is it reflective of a hematological malignancy or is it part of a (relatively) benign process? Criteria have been developed to define a paraproteinemia as a MGUS, based on the amount of clonal burden:^{1,5}

1. Serum monoclonal protein level of <3gr/dl.
2. Bone marrow biopsy showing less than 10% of plasma cells.
3. Urine in 24 hours showing less than 500 mg of monoclonal protein.
4. Absence of hypercalcemia, renal failure, anemia, or bone pain (CRAB).

Identifying a monoclonal gammopathy in a serum protein electrophoresis or immunofixation should prompt a referral to hematology to determine its significance. From a neurological perspective, it helps to divide the heavy chain MGUS into those that are IgM vs. non-IgM-related, since the former have a well-established association with polyneuropathy, whereas for the latter a co-existence between polyneuropathy and true MGUS is more likely to be coincidental (unless the monoclonal gammopathy is part of a hematological malignancy (see POEMS below)).⁵ This division also has implications from a hematological perspective, as IgM MGUS are unlikely to progress to a multiple myeloma, but do have a risk of progressing to Waldenström macroglobulinemia;⁸ conversely, non-IgM MGUS, have a significant risk of progression to multiple myeloma.^{5,9} In some cases, the monoclonal expansion is of a light chain only, either kappa or lambda; in these cases, there is a risk of progression to light-chain myeloma.⁵ In all types of either heavy or light-chain MGUS, there is risk of an association with amyloidosis, thus it should always be considered in the differential.^{1,5}

IgM Monoclonal Gammopathies and Polyneuropathies *IgM Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*

IgM MGUS-associated polyneuropathy

Outside of the context of hematological malignancies, paraprotein of the IgM subtype is the only one that has

been definitely associated with polyneuropathy. In this condition, intramyelinic deposits have been observed in electron microscopy as widenings of myelin.¹ On occasions, the specific IgM paraprotein is an anti-myelin associated glycoprotein (MAG) antibody, which is found in 50% of the patients presenting with this type of polyneuropathy.^{1,5} Katz and colleagues¹⁰ divided a cohort of 53 patients with acquired demyelinating polyneuropathy into those with proximal and distal weakness with distal sensory loss (typical chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy [CIDP] phenotype), and those with only distal weakness and sensory symptoms. In the latter group, the frequency of an IgM MGUS was 66%, compared with only 22% the typical CIDP phenotype group.¹⁰ Patients with the distal phenotype and IgM MGUS had poor response to conventional CIDP treatment. This phenotype has been labeled distal acquired demyelinating symmetric polyneuropathy (DADS). Among those with the IgM MGUS and DADS phenotype, 67% were found to have positive anti-MAG antibodies in serum, and thus this type of neuropathy is also often referred to as anti-MAG polyneuropathy.⁵ Still, the presence or absence of the anti-MAG antibody in DADS does not change the clinical presentation, response to treatment and prognosis of these patients.^{10,11} The presence of IgM MGUS or even anti-MAG does not always correlate with a DADS phenotype, as a proportion of these patients have a phenotype consisting of typical CIDP. Patients with the DADS phenotype have prominent distal sensory symptoms, often accompanied by sensory ataxia and tremor, with little to no weakness; if weakness is present, it is usually mild and affects only distal feet muscles.⁵ In electrodiagnostic studies, there is a length-dependent pattern, with distal demyelination that presents as prolongation of the distal motor latencies and absent sensory responses.¹² Some authors have reported that the use of the terminal latency index, a measure that specifically assesses the distal velocity of the nerve, is helpful in distinguishing DADS from patients with hereditary demyelinating polyneuropathies,¹³ although it did not help to distinguish between DADS and CIDP.¹⁰ It must be noted that in the latest CIDP guidelines published in 2021 by the European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society, the recommended term for DADS phenotype is “distal CIDP”.¹⁴ Despite the naming similarity, the recommendation regarding distal CIDP/DADS is for it to be considered as a separate entity from “typical” CIDP when it is accompanied by IgM MG.¹⁴

As mentioned above, patients with DADS phenotype and IgM MGUS do not usually respond satisfactorily to conventional CIDP therapy such as corticosteroids or intravenous immunoglobulin (IVIg).^{5,10} The most recent meta-analysis showed that there may be a small, although unclear if clinically significant benefit for IVIg, while rituximab seems to be more promising although stronger evidence is lacking.¹⁵

Lack of homogeneity among patients is a frequent setback of these trials. Certain factors such as subacute course and proximal weakness (indicative of CIDP and not DADS phenotype) predicted a favorable response to rituximab among all patients with anti-MAG seropositivity.¹⁶ More recently, genetic analysis has shown that around 50-60% of patients with IgM MGUS-related polyneuropathy have a somatic point mutation in the myeloid differentiation factor 88 gene, which is present in almost all patients with Waldenström macroglobulinemia (WM), for which ibrutinib, a tyrosine kinase inhibitor, is often effective.¹⁷ This has opened the avenue for the use of this and other WM drugs in IgM MGUS-related polyneuropathy, and further research is ongoing.¹⁸

Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M-protein, agglutination, and disialosyl antibodies: CANOMAD

In rare cases, the monoclonal protein of the IgM subtype reacts with the disialosyl epitopes found in the GD1b, GD3, GT1b, and GQ1b gangliosides, which presents as a distinct syndrome of chronic sensory ataxia with ophthalmoparesis, usually referred to as CANOMAD based on its clinical and serological features.^{5,19} Half the patients have cold agglutinins.¹⁹ This disorder can have a relapsing and/or a progressive course, with predominantly proprioceptive loss although motor weakness can also be found.¹⁹ Almost all patients have diplopia from oculomotor dysfunction.¹⁹ It resembles Miller Fisher syndrome, and shares similar mechanisms,²⁰ but CANOMAD is by definition a chronic disorder.

To our knowledge, there are no ongoing clinical trials targeting CANOMAD treatment. Based on case reports and case series, the recommended treatment is IVIg, which may be followed by rituximab.^{5,19,21,22}

IgM Monoclonal Gammopathy associated with a hematological malignancy

Waldenström Macroglobulinemia

Waldenström macroglobulinemia (WM) is a lymphoplasmacytic lymphoma with an IgM paraproteinemia.^{8,23} Patients have symptoms related to cancer infiltration, such as pancytopenia, fever, weight loss, organomegaly, Bing-Neel syndrome, and/or symptoms related to the monoclonal protein accumulation, such as hyperviscosity or polyneuropathy.⁸ The WM-related polyneuropathy is phenotypically similar to IgM-related polyneuropathy, and thus anti-MAG antibodies are often detected.^{8,18} In some cases, the phenotype resembles that of typical CIDP with proximal weakness.^{5,8} Treatment should be targeted against the lymphoma.

Non-IgM Monoclonal Gammopathies and Polyneuropathies

Non-IgM MGUS

A well-established association between non-IgM (i.e., IgA or IgG) MGUS and polyneuropathies has not been

demonstrated.⁵ Thus, when a patient with an unexplained polyneuropathy is found to have IgA or IgG MGUS, the possibility that the two findings are coincidental is likely.^{1,6} A key factor to consider here is that some non-IgM MG that arise as a result of an underlying malignancy do have well-defined associations with a polyneuropathy, as it will be discussed below. Thus, investigations should be made to determine that the non-IgM MG is in fact an MGUS before discarding an association with the patient's polyneuropathy.

Non-IgM MG related to hematological malignancies

The POEMS syndrome is a paraneoplastic syndrome due to an underlying clonal plasma cell dyscrasia. The acronym refers to some of the features associated with the syndrome including Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal plasma cell disorder, and Skin changes.²⁴

The clinical presentation is variable. The vast majority of patients present with polyneuropathy (96-100% of the patients).^{25,26} The neuropathy has subacute onset over months and is characterized by a symmetrical and ascending length-dependent deficits. It is typically sensorimotor and painful. The severity of the neuropathy can range from mild to moderate, to about a third of the patients being wheelchair or bedbound at the time of diagnosis.²⁶

Organomegaly is present in 45-85% of the patients, most commonly involving the liver and spleen.²⁵ Patients can also develop endocrine dysfunction, in 67-84% of the cases. This can be manifested as gonadal, adrenal, thyroid or glucose metabolism dysfunction.^{25,27} Extravascular volume overload is common, and patients can develop peripheral edema, pleural or pericardial effusions, or even anasarca. The majority of patients have osteosclerotic lesions.²⁵ Skin changes are common, present in up to 89% of the patients, most commonly characterized by skin hyperpigmentation, but other features may include hemangiomas or telangiectasias, hypertrichosis, whitening or clubbing of the nails, acrocyanosis or thickening of the skin.²⁵

Other features associated with POEMS include papilledema, present in about half of the patients,^{28,29} and increased predisposition for arterial or venous thrombosis (up to a third of patients).^{25,26,30} Pulmonary manifestations include pulmonary hypertension, restrictive lung disease, and impaired diffusing capacity of the lung for carbon dioxide.³¹

Laboratory investigation in patients with suspected POEMS should include the evaluation for monoclonal plasma cell proliferation, which are Lambda light chain in 95% of the cases.^{1,25,32} Vascular endothelial growth factor (VEGF) elevation is a classic feature and thought to correlate with disease activity.¹⁸ VEGF cut-off of 771pg/ml in serum has been found to have 100% sensitivity and 92% specificity for POEMS.³³ Most recently, the N-terminal pro-peptide of type I collagen has been described as a diagnostic marker of POEMS.³⁴ Thrombocytosis is seen in more than half of the patients with POEMS, and erythrocytosis is present in 12-19%.²⁵

Electrophysiological studies are consistent with a sensorimotor symmetrical distal neuropathy. Nerve conduction studies show conduction velocity slowing in intermediate nerve segments, suggesting that demyelination occurs predominantly in the nerve trunk. Conduction block is rare, as opposed to CIDP. In contrast to CIDP, the axonal loss on POEMS is more prominent, predominantly seen in the lower extremities.^{26,35} Demyelinating changes are more often found in the upper extremities.¹

Frequently misdiagnosed with CIDP,^{1,26} the median time to diagnosis is of almost 1 year. Making a correct diagnosis is crucial to reduce morbidity, costs associated with delayed or erroneous diagnosis and therefore treatment. POEMS should be considered in any patient with an acquired demyelinating neuropathy and should prompt checking for a monoclonal gammopathy and VEGF levels.¹⁸

Diagnostic criteria have been proposed.²⁵ Diagnosis requires the presence of a polyneuropathy and the identification of a monoclonal plasma cell proliferative disorder, plus the presence of at least one major and one minor criteria. Major criteria include the presence of sclerotic bone lesions, elevation of VEGF, and Castleman disease (angiofollicular lymph node hyperplasia, a variant of POEMS that occurs without evidence of a clonal plasma cell disorder). Minor criteria are organomegaly, endocrine abnormalities, skin changes, extravascular volume overload, thrombocytosis/polycythemia, and papilledema. Once suspected, investigations should start with a skeletal survey or a whole-body CT.³⁶

The pathogenesis of this disease is not well understood. Different mechanisms of peripheral neuropathy have been proposed, including endothelial injury caused by over-expression of VEGF in the nerves of patients with POEMS, leading to abnormal activation of endothelial cells.³⁷

Treatment requires a multidisciplinary management approach. Therapy usually leads to favorable outcomes, and the survival in patients with POEMS is typically superior to those of patients with classical multiple myeloma. A detailed discussion of different treatment options is outside the scope of this review. For patients without disseminated bone marrow involvement (one to three isolated bone lesions), radiation alone is recommended. Systemic chemotherapy, with or without peripheral blood stem cell transplant, is preferred in patients with POEMS syndrome with widespread osteosclerotic lesions or bone marrow involvement. Neurological improvement can be delayed, usually seen 6 months after the systemic therapy is completed.²⁵

Multiple Myeloma

Multiple myeloma (MM) is a hematological malignancy of abnormal clonal plasma cells in the bone marrow.⁹ The polyneuropathy observed in patients with MM is usually due to chemotherapy.^{5,9} Pre-treatment, about 5-20% of patients do have a polyneuropathy, which is thought to be related to amyloid deposition rather than the MM itself.^{1,5} Electrodiagnostically, the pattern is that of a length-dependent, sensory and motor polyneuropathy. Due to the association with amyloid, these patients often have carpal tunnel syndrome and autonomic dysfunction (see below for amyloid-related polyneuropathy).⁵ Treatment of the polyneuropathy consists of targeting the malignancy. An important consideration is that the standard first-line therapy includes the proteasome inhibitor bortezomib, which can cause polyneuropathy in up to 33% of cases.⁹ See Figure 1.

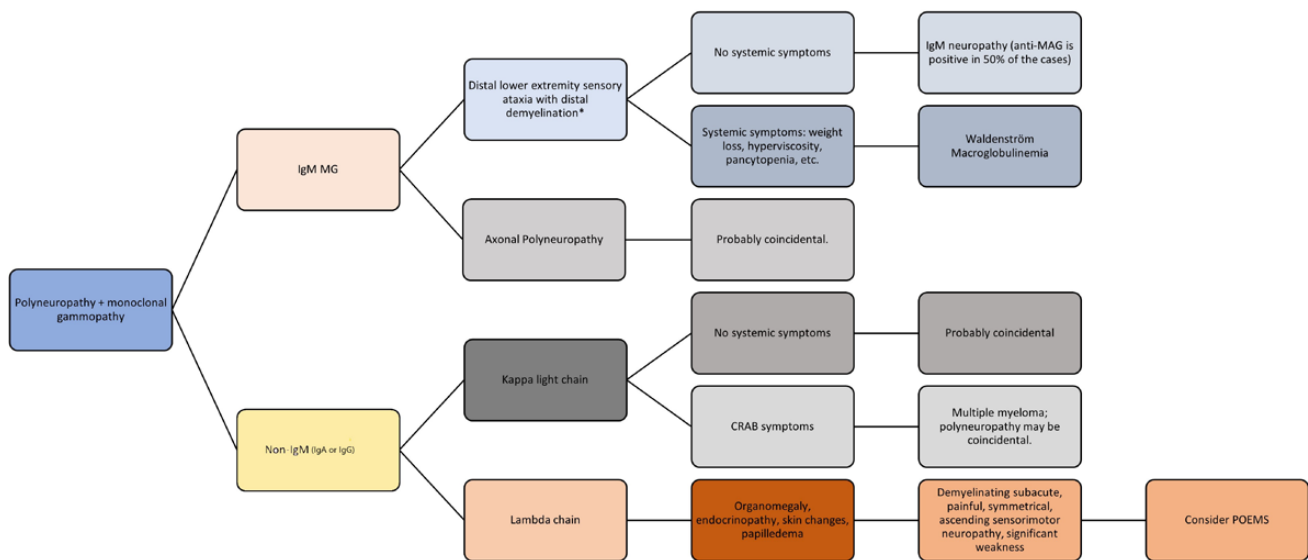


Figure 1. Algorithmic approach to patients with polyneuropathy and a heavy chain paraproteinemia. (MG: monoclonal gammopathy; anti-MAG: anti-myelin associated glycoprotein; CRAB: hypercalcemia, renal failure, anemia, and bone pain; POEMS: polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes; *: the phenotype in this case may also be that of a chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy or CIDP).

Light-Chain MGUS and Polyneuropathies

Although all types of heavy and light-chain MG can be associated with amyloidosis, the MG is almost always light-chain type. More specifically, it tends to be of the lambda more than kappa light chain.⁵ In light chain amyloidosis (AL), the light chains deposit in B-pleated sheets in different tissues.¹⁸ It involves the nerves in 20-35% of the cases.³⁸ Contrary to the aforementioned MG-polyneuropathies, in AL the small fibers are the ones predominantly affected, which presents clinically as dysautonomia and painful dysesthesias.^{2,5} Often, AL does affect the axons of large-fibers as well causing length-dependent weakness.⁵ On electrodiagnostic testing, a length-dependent sensory and motor axonal polyneuropathy is usually found, although if the AL is confined to the small fibers, electrodiagnostic testing may be normal.⁵ Certain clues help the clinician suspect that a patient with polyneuropathy may have AL include the presence of bilateral carpal tunnel syndrome, cardiac arrhythmias, nephrotic syndrome, and unexplained weight loss.¹⁸ Given its rarity, heterogeneity, and sometimes oligosymptomatic presentation, AL often has significant diagnostic delay.³⁸ Early suspicion of AL can lead to prompt diagnosis, as the combination of serum and urine immunofixation plus serum free light chains has a sensitivity of 100% of detecting the amyloidogenic chain.³⁹ The gold standard remains a biopsy, usually of the abdominal fat pad.^{18,38} Nerve biopsy has a lower sensitivity of 85%.⁴⁰ Skin biopsy can also help detect amyloid deposits.⁴¹ There are also genetic causes of amyloidosis, of which the most common type is due to mutations in the transthyretin gene (TTR).³⁸ In these TTR-related cases there is no paraproteinemia, and the damage is due to a variant protein. It is only mentioned here because the polyneuropathy of TTR-amyloidosis is similar to that of AL amyloidosis, and it thus must be considered in the differential.³⁸ There have been significant advancements in the treatment of TTR-amyloidosis which are beyond the scope of this review.³⁸ Treatment of AL is targeted against the plasma cell clone, usually with chemotherapy that is similar to that used in MM, or in selected patients with autologous stem cell transplantation.^{5,38}

Other Considerations

Neurolymphomatosis

Rarely, a lymphoma may infiltrate the peripheral nerves directly. Neurolymphomatosis occurs in less than 0.5% of non-Hodgkin lymphomas, and it is even rarer in other lymphoma subtypes.²³ The presentation is varied, ranging from a mononeuropathy multiplex pattern which presents as asymmetric and sequential involvement of different nerves across time, to polyradiculopathy or cranial neuropathies.^{18,23} It should be suspected in patients with lymphoma and a paraproteinemia who develop one of

the mentioned phenotypes and have not been exposed to neurotoxic chemotherapeutic agents. Cerebrospinal fluid examination is often abnormal, showing pleocytosis, hyperproteinorrachia, and hypoglycorrachia, although cytology does not have great sensitivity.²³ The gold standard is a nerve biopsy, but recent studies show that nerve-dedicated magnetic resonance imaging and positron emission tomography-computed tomography scans are helpful in providing a diagnosis and/or selecting the nerve for biopsy.^{18,23} As is the case for other malignancy-related neuropathies, treatment is focused against the malignancy (see Table 1).

Conclusions

Making a diagnosis can be challenging in some of these patients, but it is crucial to prevent misdiagnosis, reduce morbidity and costs associated with delayed or erroneous diagnosis. Work-up for patients with polyneuropathy should include serum protein electrophoresis, immunofixation, and serum-free light chains.³⁶ Obtaining a good clinical history and physical examination will dictate further testing, such as radiographic assessment of bones, VEGF measurement, and analysis of bone marrow biopsy (see Figure 1 and Table 1). This extensive work-up should always be guided by the type and distribution of the symptoms, as well as by the electrodiagnostic findings. Gait ataxia due to large-fiber sensory loss distally in the lower extremities with little to no weakness, along with distal demyelination (prolonged distal latencies) in nerve conduction studies is consistent with a DADS phenotype which is the typical phenotype for an IgM MG. Proximal and distal, upper, and lower extremity weakness and sensory symptoms with either progressive or relapsing nature along with features of acquired demyelination (conduction blocks plus severe slowing of the conduction velocity) describe a CIDP phenotype, which may also be the presenting phenotype in IgM MG. On the other hand, autonomic dysfunction, bilateral carpal tunnel syndrome, and loss of pain and temperature sensation accompanied by systemic symptoms (cardiomyopathy, nephrotic syndrome, weight loss) strongly suggests amyloidosis which when caused by a paraproteinemia, it is almost always of the light chain type. Lastly, a patient with a sequential and often painful development of asymmetric wrist drop followed by foot drop and/or cranial neuropathies, in the context of a paraproteinemia or history of hematologic cancer should prompt the clinician for suspicion of neurolymphomatosis. In summary, recognizing the phenotypical presentations of polyneuropathies in the context of monoclonal gammopathies helps to accurately determine the significance of the association of these pathologies. Prompt recognition of these syndromes often leads to a specific diagnosis and an appropriate treatment course.

Table 1. Summary of the types of monoclonal gammopathies that have a strong association with polyneuropathies. (DADS: distal acquired demyelinating symmetric polyneuropathy; CIPD: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; anti-MAG: anti-myelin associated glycoprotein; CANOMAD: chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, M-protein, agglutination, and disialosyl antibodies; POEMS: polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes; VEGF: vascular endothelial growth factor.)

	Monoclonal gammopathy	Neuropath phenotype	Systemic symptoms/other clinical manifestations	Laboratory/radiology findings	Management
IgM Neuropathy	IgM	DADS, or less likely CIPD phenotype.	None, unless part of Waldenström.	Significantly prolonged distal motor latencies. 50% have positive anti-MAG antibodies.	Rituximab (inconclusive evidence).
CANOMAD	gM	Ophthalmoplegia, sensory ataxia.	None.	GD1b, GDR, GT1b, and/or GQ1B antibodies. 50% have cold agglutinins.	IVIg followed by rituximab (weak evidence).
POEMS	IgA or IgG, usually with lambda light chain.	Demyelinating polyneuropathy, with proximal and distal motor and sensory impairment, pain, and progressive course.	Organomegaly, cardiac and/or pleural effusions, endocrine abnormalities, skin changes.	Elevated VEGF (> 771 pg/ml in serum). Thrombocytosis in 50% of the patients. Osteosclerotic lesion(s) in skeletal survey or whole-body CT scan.	Treating the underlying hematological malignancy: radiation, chemotherapy, stem cell transplantation
Light-chain Amyloidosis	Light chain, usually lambda (can be any type of MG).	Dysautonomia, painful dysesthesias. May also present as length-dependent weakness.	Cardiomyopathy, nephrotic syndrome, weight loss, carpal tunnel syndrome.	Nerve conduction studies may be normal. Biopsy of abdominal fat pad is the gold standard.	Treating the underlying plasma cell clone: chemotherapy or stem cell transplantation
Neurolymphomatosis	Any type	Asymmetric, sequential mononeuropathies	B symptoms.	Pleocytosis, low glucose, and elevated protein in CSF. MRI/PET scan show nerve abnormalities.	Treating the lymphoma.

Referencias

- Vallat JM, Duchesne M, Corcia P, Richard L, Ghorab K, Magy L, et al. The Wide Spectrum of Pathophysiologic Mechanisms of Paraproteinemic Neuropathy. *Neurology*. 2021;96(5):214-25. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011324>
- Rison RA, Beydoun SR. Paraproteinemic neuropathy: a practical review. *BMC Neurology*. 2016;16(1). <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0532-4>
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(13):1362-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054494>
- Hanewinkel R, Drenthen J, Van Oijen M, Hofman A, Van Doorn PA, Ikram MA. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology*. 2016;87(18):1892-8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003293>
- Naddaf E, Mauermann ML. Peripheral Neuropathies Associated With Monoclonal Gammopathies. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2020;26(5):1369-83. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000919>
- Rajabally YA. Neuropathy and paraproteins: review of a complex association. *European Journal of Neurology*. 2011;18(11):1291-8. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03380.x>
- England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, et al. Practice Parameter: Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: Role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). *Neurology*. 2009;72(2):185-92. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336370.51010.a1>
- Vitolo U, Ferreri AJ, Montoto S. Lymphoplasmacytic lymphoma-Waldenström's macroglobulinemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;67(2):172-85. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.03.008>
- Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, Lee S, Coffey DG, Holmberg LA, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA*. 2022;327(5):464. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0003>
- Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, Amato AA, Barohn RJ. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology*. 2000;54(3):615-20. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.3.615>

11. Simovic D, Gorson KC, Ropper AH. Comparison of IgM-MGUS and IgG-MGUS polyneuropathy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009;97(3):194-200. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1998.tb00636.x>
12. Franssen H, Notermans NC. Length dependence in polyneuropathy associated with IgM gammopathy. *Annals of Neurology*. 2006;59(2):365-71. <https://doi.org/10.1002/ana.20785>
13. Lupu VD, Mora CA, Dambrosia J, Meer J, Dalakas M, Floeter MK. Terminal latency index in neuropathy with antibodies against myelin-associated glycoproteins. *Muscle Nerve*. 2007;35(2):196-202. <https://doi.org/10.1002/mus.20678>
14. Van Den Bergh PYK, Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force—Second revision. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2021;26(3):242-68. <https://doi.org/10.1111/jns.12455>
15. Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002827.pub4>
16. Gazzola S, Delmont E, Franques J, Boucraut J, Salort-Campana E, Verschueren A, et al. Predictive factors of efficacy of rituximab in patients with anti-MAG neuropathy. *J Neurol Sci*. 2017;377:144-8. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.04.015>
17. Vos JM, Notermans NC, D'Sa S, Lunn MP, van der Pol WL, Kraan W, et al. High prevalence of the MYD88 L265P mutation in IgM anti-MAG paraprotein-associated peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(9):1007-9. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2017-316689>
18. Lunn MP. Neuropathies and paraproteins. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):658-65. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000726>
19. Willison HJ. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain*. 2001;124(10):1968-77. <https://doi.org/10.1093/brain/124.10.1968>
20. Yuki N, Uncini A. Acute and chronic ataxic neuropathies with disialosyl antibodies: A continuous clinical spectrum and a common pathophysiological mechanism. *Muscle & Nerve*. 2014;49(5):629-35. <https://doi.org/10.1002/mus.24192>
21. Boussaid I, Bouhour F, Vial C, Caudie C. Identification et caractérisation d'une IgM monoclonale sérique à activité anti-gangliosides disialylés évoquant un Canomad syndrome [Identification and characterization of a monoclonal IgM reacting with disialylated gangliosides recognizing the CANOMAD syndrome]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2011;69(4):476-80. <https://doi.org/10.1684/abc.2011.0603>
22. Delmont E, Jeandel PY, Hubert AM, Marcq L, Boucraut J, Desnuelle C. Successful treatment with rituximab of one patient with CANOMAD neuropathy. *Journal of Neurology*. 2010;257(4):655-7. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5412-z>
23. Briani C, Visentin A, Campagnolo M, Salvalaggio A, Ferrari S, Cavallaro T, et al. Peripheral nervous system involvement in lymphomas. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2019;24(1):5-18. <https://doi.org/10.1111/jns.12295>
24. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59(4):311-22. <https://doi.org/10.1097/00005792-198007000-00006>
25. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2021 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2021;96(7):872-88. <https://doi.org/10.1002/ajh.26240>
26. Keddie S, Foldes D, Caimari F, Baldeweg SE, Bomszyk J, Ziff OJ, et al. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes of POEMS syndrome: A longitudinal cohort study. *Neurology*. 2020;95(3):e268-e79. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009940>
27. Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A, Basu A, Montori VM, Brennan MD. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(7):836-42. <https://doi.org/10.4065/82.7.836>
28. Kaushik M, Pulido JS, Abreu R, Amselem L, Dispenzieri A. Ocular findings in patients with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes syndrome. *Ophthalmology*. 2011;118(4):778-82. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.08.013>
29. Cui R, Yu S, Huang X, Zhang J, Tian C, Pu C. Papilloedema is an independent prognostic factor for POEMS syndrome. *J Neurol*. 2014;261(1):60-5. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7143-4>
30. Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev*. 2007;21(6):285-99. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2007.07.004>
31. Allam JS, Kennedy CC, Aksamit TR, Dispenzieri A. Pulmonary manifestations in patients with POEMS syndrome: a retrospective review of 137 patients. *Chest*. 2008;133(4):969-74. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1800>
32. Martin S, Labauge P, Jouanel P, Viillard JL, Piette JC, Sauvezie B. Restricted use of Vlambda genes in POEMS syndrome. *Haematologica*. 2004;89(4):ECR02. <https://doi.org/10.3324/%25x>

33. Pihan M, Keddie S, D'Sa S, Church AJ, Yong KL, Reilly MM, et al. Raised VEGF: High sensitivity and specificity in the diagnosis of POEMS syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(5):e486. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000486>
34. Wang C, Zhou YL, Cai H, Cheng XQ, Zhang W, Kang WY, et al. Markedly elevated serum total N-terminal propeptide of type I collagen is a novel marker for the diagnosis and follow up of patients with POEMS syndrome. *Haematologica.* 2014;99(6):e78-80. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.102962>
35. Guo X, Qin X, Zhang Y, Huang C, Yu G. Electrophysiological features of POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Clin Neurosci.* 2014;21(4):587-90. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.05.023>
36. De León AM, Harrison TB, Garcia-Santibanez R. Update on Paraneoplastic Neuromuscular Disorders. *Current Treatment Options in Neurology.* 2022;24(7):267-84. <https://doi.org/10.1007/s11940-022-00722-7>
37. Scarlato M, Previtali SC, Carpo M, Pareyson D, Briani C, Del Bo R, et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. *Brain.* 2005;128(8):1911-20. <https://doi.org/10.1093/brain/awh519>
38. Obici L, Adams D. Acquired and inherited amyloidosis: Knowledge driving patients' care. *Journal of the Peripheral Nervous System.* 2020;25(2):85-101. <https://doi.org/10.1111/jns.12381>
39. Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Sarais G, Lavatelli F, et al. Identification of Amyloidogenic Light Chains Requires the Combination of Serum-Free Light Chain Assay with Immunofixation of Serum and Urine. *Clinical Chemistry.* 2009;55(3):499-504. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.117143>
40. Vallat J-M, Yuki N, Sekiguchi K, Kokubun N, Oka N, Mathis S, et al. Paranodal lesions in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with anti-Neurofascin 155 antibodies. *Neuromuscular Disorders.* 2017;27(3):290-3. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.10.008>
41. Ebenezer GJ, Liu Y, Judge DP, Cunningham K, Truelove S, Carter ND, et al. Cutaneous nerve biomarkers in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Annals of Neurology.* 2017;82(1):44-56. <https://doi.org/10.1002/ana.24972>

Embolismo gaseoso cerebral: a propósito de un caso de ictus masivo

Cerebral air embolism: about a case of massive stroke

Diego Canales-Pichén,¹ Miguel A. Vences^{1,2}

Resumen

Introducción: El embolismo gaseoso cerebral es una entidad poco frecuente pero potencialmente fatal, el cual ocurre por la entrada de aire a la circulación sanguínea cerebral y es originada por múltiples causas entre ellas asociadas a procedimientos médicos.

Caso clínico: Se presenta el caso de un paciente varón de 81 años que luego del retiro del catéter de alto flujo de hemodiálisis, inicia con deterioro del nivel de conciencia, el cual empeora progresivamente y en la tomografía cerebral se evidenciaron múltiples lesiones hipodensas, compatibles con embolismo gaseoso cerebral. Debido a su evolución tórpida pasa a la unidad de cuidados intensivos y fallece en horas posteriores.

Conclusión: Es importante conocer las medidas preventivas para evitar la aparición de esta complicación y así mismo conocer las medidas generales y específicas a adoptar cuando ésta se presenta.

Palabras clave: Embolia Aérea, Accidente Cerebrovascular, Diálisis Renal (fuente: DeCS BIREME)

Abstract

Introduction: Cerebral air embolism is a rare but potentially fatal entity, that occurs due to the entry of air into the cerebral blood circulation and is caused by multiple causes, including those associated with medical procedures.

Clinical case: We present the case of an 81-year-old male patient who, after removal of the high-flow hemodialysis catheter, begins with a deterioration of the level of consciousness, which worsens progressively. Multiple hypodense lesions, compatible with gas embolism, are evidenced in the cerebral tomography. Due to his slow evolution, he was transferred to the intensive care unit and died a few hours later.

Conclusion: It is essential to know the preventive measures to avoid this complication and the general and specific measures to adopt when it occurs.

Keywords: Air Embolism, Stroke, Renal Dialysis (source: MeSH NLM)

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 3, 2022

Introducción

El embolismo gaseoso cerebral es la entrada de aire en la circulación arterial o venosa cerebral, la cual puede originar déficits neurológicos severos y hasta una posible muerte.^{1,2} Esta complicación puede ocurrir en diversas circunstancias como el cateterismo venoso, cirugías neuroquirúrgicas, vasculares y cardíacas, procedimientos de gastroenterología, barotrauma pulmonar y procedimientos pulmonares invasivos.³ Su frecuencia según la literatura revisada es baja reportándose incidencias menores de 0,13%.^{4,5}

Presentamos el caso de un paciente adulto mayor, que desarrolló un evento cerebro vascular asociado a embolia gaseosa. Este manuscrito fue elaborado siguiendo la guía CARE para reporte de caso⁶ y el comité de ética institucional brindó su autorización para la publicación del artículo.

Descripción del caso

Paciente masculino de 81 años procedente de Perú, con enfermedad renal crónica en hemodiálisis para el cual contaba con un catéter de alto flujo (CAF). Su hemodiálisis era regular con una frecuencia de tres veces por

¹Médico residente en Neurología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú.

²Neurólogo. Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

Correspondencia:

Diego Canales-Pichén, MD.

Departamento de Neurología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins Av. Rebagliati 490, Jesús María, Lima, Perú.

Teléfono: 511-265-4901 anexo: 3078, 3079, 3081

E-mail: dknales29@gmail.com

semana. Asimismo, el paciente era portador de nefrostomía derecha por hipertrofia benigna de próstata grado cuatro y presentaba antecedente de diabetes mellitus tipo 2. El paciente acude al servicio de emergencia de un hospital de referencia nacional, debido a un trastorno progresivo del nivel de conciencia de un día de evolución, caracterizado por no responder al llamado ni al estímulo doloroso. El familiar acompañante refiere el retiro inadvertido del CAF sin precisar un tiempo exacto del suceso.

En la evaluación del ingreso, el paciente se encontraba en estado de coma, con apertura ocular y con sonidos incomprensibles al dolor, con piramidalismo bilateral, respuesta motora de retirada y pupilas isocóricas reactivas lentas. Se documentaron las siguientes funciones vitales: Presión arterial 122/68 mmHg, frecuencia cardíaca 76 por minuto y frecuencia respiratoria de 22 por minuto. La gasometría evidenció una alcalosis respiratoria y normoxemia (PH: 7,44, CO₂ 25.7mmHg, HCO₃: 17.5mmol/L, PO₂: 76mmHg, PaO₂/FiO₂: 363mmHg). Por el compromiso severo del nivel de conciencia (Escala de coma de Glasgow: 8 puntos) se pro-

cede a realizar intubación como medida protectora de vía aérea y monitoreo continuo neurológico.

Al encontrarse al paciente en estado de coma sin una causa específica, se procede a descartar patología estructural cerebral mediante tomografía de encéfalo y se realizan exámenes de laboratorio en búsqueda de causas metabólicas e infecciosas agregadas, los cuales se detallan a continuación: Leucocitos 8.92 K/ul, hemoglobina 11.3 g/dl, plaquetas 142 K/ul, creatinina 8.20 mg/dl, urea 146.9 mg/dl, sodio 122.3 meq/L, potasio 4.8 meq/L y troponina 0.210 ng/ml. La tomografía de encéfalo evidenció un infarto cerebral hemisférico bilateral a predominio derecho, neumoencéfalo difuso, colapso de ventrículo lateral ipsilateral y desviación de línea media de aproximadamente 10 mm (ver Figura 1).

Por el severo compromiso neurológico evidenciado en la tomografía y la hiponatremia reportada, se indicó neuromonitoreo estricto en unidad de cuidados críticos y corrección de sodio con infusión endovenosa de suero salino hipertónico (SSH) de NaCl 3% para corrección de 8 meq/Lt en 24 horas. Paciente cursa con

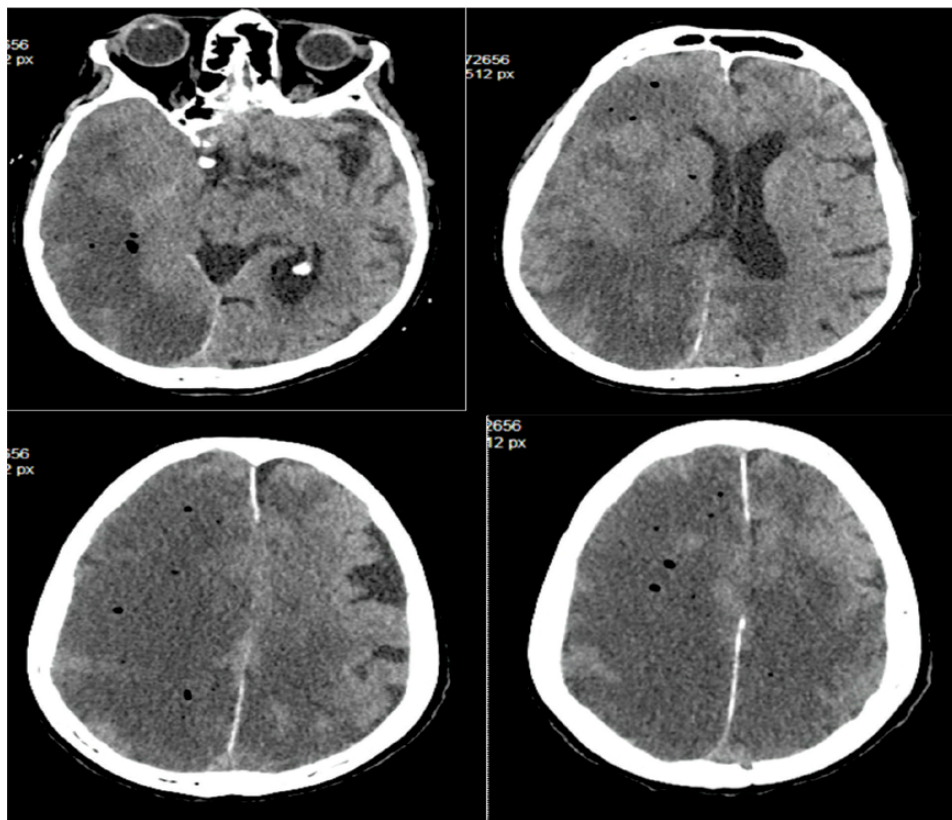


Figura 1. Tomografía de encéfalo sin contraste. Hipodensidad bihemisférica cerebral a predominio derecho consistentes con infarto cerebral asociado a desplazamiento de línea media y con evidencia de múltiples hipodensidades pequeñas circunferenciales compatibles con embolismo gaseoso en el parénquima cerebral.

evolución tórpida falleciendo a las 16 horas de ingreso por un paro cardiorespiratorio.

Discusión y conclusiones

El embolismo gaseoso cerebral es una complicación temida. Su incidencia en nuestro medio es desconocida, la asociación con hemodiálisis ha sido poco reportado en la literatura, y puede ocurrir durante la inserción o extracción de los catéteres de hemodiálisis (HDC).^{1,3,7} El riesgo es mayor en condiciones con disminución de la presión venosa central como hipovolemia, inspiración profunda o paciente en posición erguida.^{1,3}

Los pacientes con embolismo gaseoso cerebral pueden presentar inestabilidad cardiorrespiratoria de inicio repentino, signos neurológicos focales, disminución del nivel de conciencia y crisis epilépticas.³ Tal y como se observó en nuestro paciente, inició con una pérdida aguda y progresiva del nivel de conciencia, culminando con un paro cardiorespiratorio.

Respecto a los exámenes auxiliares cuando se presenta un paciente con cuadro neurológico agudo de depresión del nivel de conciencia y con sospecha de embolismo gaseoso cerebral, el primer examen a realizar es la tomografía de encéfalo sin contraste, ya que es una técnica de imagen altamente sensible para detectar la presencia de pequeñas cantidades de aire. Esta técnica permite la visualización directa de émbolos aéreos, como pequeñas hipodensidades redondas o curvilíneas, que representan aire en los vasos corticales cerebrales.⁵

La explicación posible de la afección principal del hemisferio cerebral derecho en nuestro paciente es porque el embolismo gaseoso cerebral arterial tiene predilección por el compartimento supratentorial con distribución bilateral, pero afecta principalmente al hemisferio derecho, ya que el tronco braquiocefálico es la primera rama principal de la aorta.⁵

Dada la aparición repentina de síntomas en la mayoría de los casos y la gravedad de las manifestaciones neurológicas, se favorece la hipótesis de embolia gaseosa arterial paradójica y no la de embolia gaseosa venosa, como la forma más frecuente de embolismo gaseoso cerebral; sin embargo, es difícil diferenciar la embolia arterial de la venosa ya que la entrada de aire puede ocurrir concomitantemente.³

En el embolismo gaseoso cerebral venoso su mecanismo de entrada de aire a la circulación venosa cerebral es a través del ascenso retrógrado. El aire una vez que ingresa a la circulación venosa, puede ascender en un paciente de pie a la circulación venosa cerebral a una velocidad mayor que el flujo sanguíneo venoso debido a su bajo peso específico.^{1,8}

El embolismo gaseoso cerebral arterial, puede ocurrir si el aire pasa de la vena a la circulación arterial; esto puede ocurrir debido a la presencia de un shunt de

derecha a izquierda, como un foramen oval permeable. En ausencia de una derivación intracardiaca de derecha a izquierda, las malformaciones arteriovenosas pulmonares u otra de localización extracardiaca pueden causar embolismo gaseoso cerebral paradójico, por lo que se recomienda siempre en la medida de lo posible ampliar el estudio con un ecocardiograma con test de suero salino hiperagitado en búsqueda de shunts de derecha a izquierda.^{1,9} En el caso de nuestro paciente no presentó patología cardiaca como antecedentes pero no se descarta su presencia, el cual no se pudo investigar debido al estado clínico y evolución fatal del paciente.

Los tratamientos específicos para el embolismo gaseoso cerebral son el cierre de la entrada de aire, aspiración del catéter venoso central (CVC), posicionamiento de Trendelenburg, alto flujo de oxígeno y oxígeno hiperbárico.^{3,6} Estas maniobras mencionadas sólo tienen efecto disminuyendo el edema cerebral; sin embargo, el principal enfoque terapéutico es basado en el monitoreo neurológico, de funciones vitales y el manejo de las potenciales complicaciones.^{9,10} Nuestro paciente llegó tardíamente a emergencia con una clínica evolutiva en progresión, el cual ameritaba compensarlo hemodinámicamente a través de medidas de soporte general con los medios disponibles en nuestra institución.

Entre las medidas preventivas para evitar esta patología se sugiere corrección de factores de riesgo (como deshidratación, hipovolemia, vasodilatación sistémica), lo que da como resultado una presión venosa central (PVC) reducida, la adherencia a los protocolos clínicos para la inserción, revisión, manipulación y retiro de CVC, con énfasis en el adecuado posicionamiento de Trendelenburg, para aumentar la PVC a un nivel más alto que la presión del aire ambiente para evitar que el aire entre en la sangre, minimizando la presión positiva ejercida sobre las vías del catéter y la capacitación a los trabajadores de salud para la extracción del catéter.^{10,11}

En conclusión, se reporta un caso poco frecuente reportado en la literatura de embolismo gaseoso cerebral luego del retiro accidental de un catéter de hemodiálisis, el cual tuvo un desenlace fatal. Es importante conocer las medidas de prevención para evitar la aparición de esta complicación y así mismo conocer las medidas generales a adoptar cuando ésta se presenta.

Referencias

1. Mishra R, Reddy P, Khaja M. Fatal Cerebral Air Embolism: A Case Series and Literature Review. *Case Reports in Critical Care*. 2016 Aug 21;2016:e3425321. <https://doi.org/10.1155/2016/3425321>
2. Lau L, London K. Cortical Blindness and Altered Mental Status following Routine Hemodialysis, a Case of Iatrogenic Cerebral Air Embolism. *Case Reports in Emergency Medi-*

- ciné. 2018 Mar 14;2018:e9496818. <https://doi.org/10.1155/2018/9496818>
3. Pinho J, Amorim JM, Araújo JM, Vilaça H, Ribeiro M, Pereira J, et al. Cerebral gas embolism associated with central venous catheter: Systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016 Mar 15;362:160–4. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.01.043>
 4. Sahutoglu T, Sakaci T, Hasbal NB, Kara E, Ahbap E, Sevinc M, et al. Air embolism following removal of hemodialysis catheter. *Hemodialysis International*. 2017;21(1):29–34. <https://doi.org/10.1111/hdi.12456>
 5. Brito C, Graca J, Vilela P. Cerebral Air Embolism: The Importance of Computed Tomography Evaluation. *Journal of medical cases* 2020 Dec 01;11(12):394-399. <https://doi.org/10.14740/jmc3583>
 6. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D; CARE Group*. The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. *Glob Adv Health Med*. 2013 Sep;2(5):38-43. <https://doi.org/10.7453/gahmj.2013.008>
 7. Hysell MK. Cerebral Air Embolism After Hemodialysis. *Journal of Emergency Medicine*. 2015 Jul 1;49(1):e27–8. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.12.071>
 8. Khaliq MF, Shoaib M, Tariq SM, Khan MT. Cerebral air embolism from a Central Venous Catheter: A timely reminder of the importance of rapid diagnosis. *Case Reports*. 2018 Aug 16;2018:bcr. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225120>
 9. Meléndez Flórez HJ, Pérez Polo YP, Domínguez Ruiz LC, Ballestas Barros RJ. Embolismo gaseoso cerebral paradójico asociado a catéter de hemodiálisis. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2017 Jul 1;17(3):208–11. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2017.02.002>
 10. Chan CBT, Loo LK, Manocha AB. A patient with massive cerebral arterial air embolism. *Med J Malaysia*. 1 de junio de 2019;74(3):226-8. <https://europepmc.org/article/med/31256178>
 11. Wong SS, Kwaan HC, Ing TS. Venous air embolism related to the use of central catheters revisited: with emphasis on dialysis catheters. *Clinical kidney journal*. 2017 Dec 01;10(6):797-803. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx064>

Psicosis orgánica, tipo trastorno esquizofreniforme, posterior a hemorragia subaracnoidea

Organic psychosis, schizophreniform disorder type, after subarachnoid hemorrhage

Alex González-Arteaga MD,^{1,2,3} Jenniffer Pérez-Ortiz MD,^{1,2,3} Gustavo Garrido-Sornoza MD^{1,2}

Resumen

La psicosis orgánica hace referencia a un grupo de enfermedades clasificadas en la actualidad como “trastorno psicótico debido a otra afección médica”, a diferencia de la ausencia de causalidad orgánica específica que hay en los trastornos primarios. Se trata de cuadros secundarios a procesos de larga duración, que es necesario reevaluar con frecuencia debido a la asociación entre el deterioro relacionado con la edad, la comorbilidad y la propia evolución de la psicosis. Presentamos el caso de una paciente con hemorragia subaracnoidea secundaria a ruptura de malformación arteriovenosa, que padeció de cambio leve en el comportamiento y disminución en las funciones cognitivas con posterior evolución a cuadros disociativos, episodios de hipersomnia y desconexión del medio, mediante la valoración conjunta de especialidades se llegó al diagnóstico de psicosis orgánica tipo trastorno esquizofreniforme.

Palabras clave: Adulto mayor, Hemorragia subaracnoidea, Psicosis orgánica, Esquizofrenia tardía, Psiquiatría geriátrica

Abstract

Organic psychosis refers to a group of diseases currently classified as "mental disorders due to a medical illness", unlike the absence of specific organic causality that exists in primary disorders. These are secondary to long-term processes, which is necessary to re-evaluate frequently due to the association between age-related deterioration, comorbidity and the evolution of psychosis itself. We present the case of a patient with subarachnoid hemorrhage secondary to a ruptured arteriovenous malformation, who suffered from a slight change in behavior and decreased cognitive functions with subsequent evolution to dissociative symptoms, episodes of hypersomnia and disconnection from the environment, through assessment joint of specialties was reached the diagnosis of organic psychosis type schizophreniform disorder.

Keywords: Elderly, Subarachnoid hemorrhage, Organic psychosis, Late-onset schizophrenia, Geriatric psychiatry

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 3, 2022

Introducción

La palabra psicosis hace referencia a síntomas como delirios, alucinaciones, habla de forma incoherente, pensamientos desorganizados y comportamiento inapropiado, lo que indica pérdida de contacto con la realidad.¹ La psicosis orgánica se define como un grupo de enfermedades clasificadas en la actualidad por la ICD10 (Classification of mental and behavioural disorders) como “trastornos mentales debidos a lesión o disfunción cerebral o a enfermedad médica”. En el DSMVTM (Diagnostic and statistical manual of mental disorders), se uti-

liza el término “trastorno psicótico debido a otra afección médica,” lo cual le permite al clínico definir con exactitud cual es la enfermedad médica relacionada al trastorno, a diferencia de la ausencia de causalidad orgánica específica que hay en los trastornos primarios.¹ La clínica psicótica es más frecuente en el adulto mayor que en cualquier otra edad; los episodios psicóticos en pacientes geriátricos se estima su prevalencia en alrededor de un 5% que asciende hasta el 20% en el anciano institucionalizado.^{1,2} Entre los síndromes de psicosis más frecuentes en los adultos mayores encontramos el delirium, psicosis

¹Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; Facultad de Ciencias Médicas, Guayaquil, Ecuador.

²Instituto Manabita de Enfermedades Cardiovasculares (IMEC), Portoviejo, Ecuador.

³Medical Research Club, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia:

Alex González Arteaga, MD

Teléfono: (+593) 967174802

E-mail: gonzalezarteagaalex@gmail.com

tóxica medicamentosa, esquizofrenia de inicio tardío y muy tardío, trastorno delirante crónico y la psicosis afectiva.^{1,2} La sintomatología psicótica que se desarrolla en el contexto de una patología cerebral estructural constituye un grupo sindrómico frecuente en la práctica clínica debido a la elevada prevalencia en la población geriátrica de patologías de tipo vascular.²

Caso clínico

Femenina de 68 años, con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución, tratada con metformina y como antecedentes familiares un sobrino diagnosticado de esquizofrenia paranoide. En 2017 sufrió un episodio de hemorragia subaracnoidea secundaria a la rotura de malformación arteriovenosa; el servicio de neurocirugía diagnosticó dos malformaciones arteriovenosas en territorio de arteria cerebral media izquierda, considerándose a estas como las responsables de la hemorragia y una dilatación aneurismática situada en la arteria cerebral posterior izquierda. Se realizó embolización y se colocó clip en estructuras afectas. Durante la fase de recuperación post-quirúrgica la paciente desarrolló crisis convulsivas focales en brazo y pierna derecha, se diagnosticó epilepsia vascular, tratada con levetiracetam que se retiró posteriormente sin volver a recaer dicha clínica. Familiares relataron que después del episodio agudo de hemorragia subaracnoidea padeció de cambio leve en su comportamiento y disminución de las funciones cognitivas. El deterioro se mantuvo estable durante cuatro años, al cual se le asociaba falta de iniciativa y la paciente requería de ayuda para actividades complejas de la vida diaria como cocinar. Si bien su estado de ánimo era fluctuante, no sufrió cambios significativos hasta cinco años después.

Durante febrero y marzo del 2022, acudió a urgencias en varias ocasiones por cuadros disociativos, episodios de hipersomnia y desconexión del medio que fueron progresivamente en aumento. Se realizaron neuroimágenes complementarias (Tomografía Axial Computarizada simple [TAC] y Angio TAC de cerebro), las cuales no mostraron lesiones, ni sangrado activo, más allá de las secuelas de la hemorragia subaracnoidea anterior, cambios postquirúrgicos en región parietal izquierda con material metálico que genera artefacto, se observa dilatación y tortuosidad de estructuras venosas a predominio izquierdo en relación a antecedente de paciente (Ver Figura 1 y 2), sus análisis de laboratorio no mostraron datos de infección ni de alteraciones endocrino-metabólicas. Familiares mencionan que semanas antes presentaba sintomatología afectiva asociada con tristeza, llanto fácil, tendencia al aislamiento que abarcaban desde horas a días.



Figura 1. TAC* simple de cerebro, ventrículos y surcos aumentados de tamaño hallazgos normales en el adulto mayor.

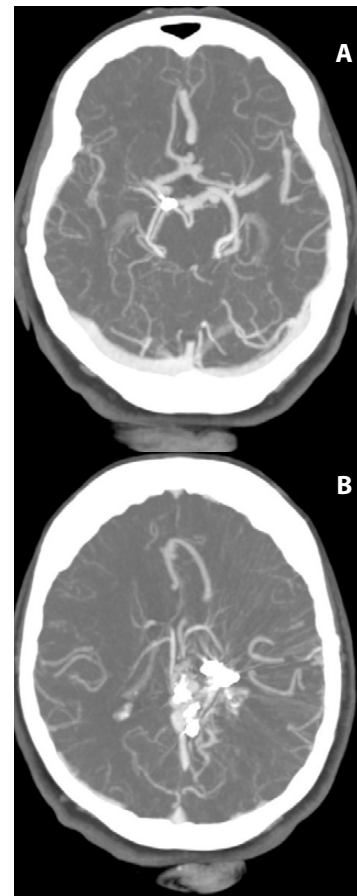


Figura 2A. Angio-TAC de cerebro muestra clip metálico con importante artefacto, aparenta estar ubicada en arteria carótida interna derecha, arteria carótida interna izquierda tortuosa y dilatada, asimetría de arterias cerebrales anteriores, la izquierda de mayor calibre, ACM's* normales; **2B.** Aneurisma segmento P1 arteria cerebral posterior izquierda de 4.4 x 6.7 mm, cuello mide 4 mm. Ambas ACoP ausentes o hipoplásicas como variante anatómica.

*ACM's (ambas arterias cerebrales medias)- *ACoP (arterias comunicantes posteriores) * Tomografía Axial Computarizada simple

En abril del 2022 se decidió su ingreso hospitalario por Servicio de Neurología, donde se solicitó interconsulta a Servicio de Psiquiatría por cuadro clínico caracterizado por alteraciones del comportamiento, con períodos de intensa actividad psicótica en forma de alucinaciones visuales, auditivas y trastornos del pensamiento tipo delirante de persecución “me gritan al oído que me persiguen para matarme” “la máquina me habla que no me quieren viva”, alucinaciones cenestésicas “me están clavando un gato en la mandíbula”, sus alucinaciones visuales eran de carácter espiritual, ya que alegaba tener comunicación directa con su hermano fallecido, con el que se le veía hablar.

La sintomatología descrita alternaba con estados crepusculares, en los que no había pérdida de conciencia, sino episodios de desconexión del medio, durante los cuales el curso del pensamiento se enlentecía, los síntomas eran de inicio y desaparición brusca.

La psicosis orgánica de tipo esquizofreniforme era independiente del cuadro crepuscular y cursaba con intensa lucidez de conciencia y alucinaciones visuales, auditivas y cenestésicas, de carácter complejo, elaborado y cambiante, congruentes con el estado delirante de la paciente. Mencionadas alucinaciones complicaban el delirio y se acompañaban de sintomatología ansiosa, e irritabilidad, se decidió agregar al tratamiento risperidona intramuscular, por lo que se consiguió progresivamente mejoría y remisión parcial de los síntomas psicóticos.

Se instauró tratamiento con quetiapina vía oral, con una adecuada respuesta; el cuadro evolucionó hacia la estabilidad conductual con persistencia del deterioro cognitivo leve, propio de los cuadros psicóticos más que de los estados degenerativos y que se convirtió en predominante en la vida diaria de la paciente. La sintomatología por la que ingresó cedió y se decidió continuar el tratamiento farmacológico vía oral, control por consulta externa para su reducción de manera gradual y alta domiciliaria, donde los principales cuidadores eran su hija y sus cuatro nietos que se mostraban atentos con la paciente.

Discusión

La psicosis es un diagnóstico esencialmente clínico, no existen exámenes de laboratorio o estudios neuroimágenes que puedan confirmar o negar este diagnóstico. La dicotomía funcional/orgánico fue establecida a finales del siglo XIX. El término orgánico alude a focal y etiología conocida; mientras el término funcional aludía a causa orgánica desconocida (dementia praecox, enfermedad maniaco-depresiva).³ La comorbilidad que se asocia en pacientes de edad avanzada que desarrollan posteriormente una psicosis es múltiple y en muchos casos ligada al daño cerebral, siendo las principales las enfermedades del sistema cardiovascular, hipoxia cerebral aguda o crónica y la demencia multiinfarto.^{4,5} Algunos

otros ejemplos de trastornos médicos que pueden causar psicosis son tumores e infecciones cerebrales, migraña y algunos trastornos hormonales. Sin embargo, no se considera que sufran un trastorno psicótico debido a una afección médica a las personas que sufren un delirio debido a una enfermedad grave, abstinencia de fármacos o sustancias.^{1,2} El tratamiento de la afección médica reduce a menudo la gravedad de los síntomas psicóticos, pero algunas personas también necesitan un tratamiento específico para los síntomas psicóticos.^{6,7}

Es necesario definir el síndrome psicopatológico específico y objetivar enfermedad cerebral activa para poder establecer el grado de prevalencia entre la posible etiología y el cuadro psicótico descrito y de esta manera llegar al diagnóstico de “trastorno de ideas delirantes esquizofreniforme u orgánico” para la ICD o “trastorno psicótico debido a otra afección médica” para el DSMV en nuestro caso.

La psicosis esquizofreniforme se diferencia por presentar ideación delirante como característica principal, pudiendo asociar síntomas relacionados con la psicosis como paranoia, catatonia o hebefrenia.^{1,2} La diferencia entre el trastorno esquizofreniforme y la esquizofrenia en un paciente que no tenga síntomas psicóticos previos se basa en la duración de los síntomas. Si su cuadro clínico tiene una duración mayor de 6 meses, el paciente ya no cumple los criterios diagnósticos necesarios para el trastorno esquizofreniforme y probablemente el diagnóstico es esquizofrenia, aunque la psicosis aguda también puede evolucionar a un trastorno psicótico del estado de ánimo, como un trastorno bipolar o esquizoafectivo.^{1,2} Otro hecho que orienta el diagnóstico puede ser un leve grado de obnubilación de conciencia que acompañaría a la sintomatología esquizofreniforme.^{2,3} Sobre este punto, hay consenso de criterios entre la ICD10 y el DSMV, que especifican que la conciencia y el intelecto no están afectados en la psicosis esquizofreniforme. Así pues, existe un grupo de enfermedades que cursan con trastornos del comportamiento de diversa índole que son secundarios a una alteración estructural del cerebro.^{1,2} Los síndromes relacionados a psicosis orgánica se describen en la Tabla 1.

Con la disponibilidad de estudios que tenemos en la actualidad es posible diferenciar los trastornos orgánicos de los que no lo son, aún más en el paciente anciano con un cerebro lesionado. La base orgánica que se objetiva en este tipo de psicosis apunta a la idea de que se encuentran alteraciones estructurales notables, como ventriculomegalia, atrofia frontotemporal, atrofia hipocámpica u otras que se observan mediante neuroimagen cerebral.⁸

El diagnóstico diferencial de estos trastornos se establece fundamentalmente con la demencia por Alzheimer y con la demencia vascular. Por ello, el estudio a profundidad de estos pacientes conducirá a las principales caracterís-

Tabla 1. Cuadros sindrómicos asociados a "trastorno psicótico debido a otra afección médica" (psicosis orgánica) Criterios diagnósticos del DSM-5™ American Psychiatric Association.¹

Síndromes relacionados a psicosis orgánica
Esquizofreniforme: Trastorno de ideas delirantes
Afectiva: Maníaco-depresiva
Confusional: Estupor, obnubilación, coma
Delirante: Delirium (febril, exógeno, tremens)
Síndrome amnésico: Alteraciones de la memoria
Estados crepusculares: Alteraciones del campo de la conciencia
Alucinosis orgánicas: alucinaciones Toxo-infecciosas
Trastorno catatónico orgánico: Alteraciones motoras.
Trastorno de ansiedad orgánico: Ansiedad generalizada y pánico.
Labilidad emocional orgánica: Incontinencia y labilidad emocional.
Trastorno cognitivo leve: Interferencia en la actividad intelectual.
Trastorno orgánico de la personalidad: Exageración de rasgos previos.
Síndrome post-encefálico: Cambios de comportamiento.
Síndrome post-conmocional: Signos neurológicos y trastornos del estado de ánimo.

ticas que los diferencian, como son: el ser de inicio súbito frente a un cuadro de evolución crónica en la demencia, la alternancia del cuadro psicótico con periodos de mejoría y exacerbación, como el curso fluctuante e imprevisible frente a la progresión mantenida de la demencia.^{2,9} DSM-VTM considera las demencias y las psicosis secundarias en apartados separados con criterios definidos, dentro del grupo de enfermedades orgánicas.

En cuanto al cuadro sindrómico, es posible que se encuentre alteraciones importantes del pensamiento, asociadas o no a sintomatología afectiva y fluctuaciones del nivel de conciencia, junto con otros síntomas de la esfera psicomotriz, como agitación o inquietud, en respuesta a las alucinaciones y al propio delirio,^{2,3,10} la expresión clínica de las psicosis con base orgánica comprende la presencia de correlación cronológica de los hallazgos somáticos y la psicosis. La evolución y el resultado pueden ser variables y es posible que se presenten intervalos de lucidez más o menos prolongados; por ello consideramos que esta paciente mostraba criterios diagnósticos de psicosis orgánica de tipo esquizofreniforme, secundaria a hemorragia subaracnoidea, que se presentó años después del inicio de la clínica neurológica; no obstante, guardaba una relación causal que correspondería a la etiología médica del cuadro y que permitiría clasificarla como orgánica.^{2,11}

Conclusión

El estudio de los cuadros psicóticos en el adulto mayor debe realizarse a profundidad, requiriendo un diagnóstico diferencial con las demencias que cursan con

trastornos del comportamiento. Se deben realizar pruebas tanto de laboratorio como de imagen que determinen la ausencia de patología sobreañadida que complique el cuadro, para poder atribuir la patología médica o estructural identificada a la etiología de la psicosis orgánica. En la atención primaria se debe recordar que el paciente puede presentar otra serie de problemas añadidos como hipertensión arterial, convulsiones, arritmias y trastornos endocrinos-metabólicos, por ello los esfuerzos por reevaluar el diagnóstico deben ser continuos y debe interconsultarse con varios servicios, como neurología y medicina interna, no solo con psiquiatría.

Referencias

1. American Psychiatric Association, editor. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-V. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2014. 438 p.
2. Ros-Lloréns R, Meneu-García E, Cabrera-Orozco M, Haro-Cortés G. Psicosis orgánica de tipo esquizofreniforme: Sociedad Española de Psicogeriatría 2015; 5 (2): 85-89.
3. Restrepo D, Rodríguez Á, Cardeño C. Psicosis orgánica en una paciente con encefalopatía reversible posterior. Rev Colomb Psiquiatr. diciembre de 2010;39(4):782-802. [https://doi.org/10.1016/S0034-7450\(14\)60216-X](https://doi.org/10.1016/S0034-7450(14)60216-X)
4. Lagodka A, Robert P. La schizophrénie tardive est-elle secondaire à des processus neurodégénératifs? Une revue de la littérature. L'Encéphale. septiembre de 2009;35(4):386-93. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2008.06.008>
5. González-Arteaga A, Pérez-Ortiz J, Cedeño-Torres F, Galarza-Bernita D, Molina-Varas E. Hemorragia intracerebral espontánea en pacientes con Covid-19 severa: Reporte de dos casos. Rev Ecuat Neurol. 10 de mayo de 2022;31(1):108-12. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol31100108>
6. Essali A, Ali G. Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia. Cochrane Schizophrenia Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 15 de febrero de 2012 [citado 23 de mayo de 2022]. <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004162.pub2>
7. Howard R, Cort E, Bradley R, Harper E, Kelly L, Bentham P, et al. Antipsychotic treatment of very late-onset schizophrenia-like psychosis (ATLAS): a randomised, controlled, double-blind trial. Lancet Psychiatry. julio de 2018;5(7):553-63. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30141-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30141-X)
8. Sagen U, Faerden A, Haug T, Melle I, Finset A, Dammen T. Are there common core features of apathy in different neuropsychiatric samples as assessed by the Apathy Evaluation Scale? Nord J

- Psychiatry. enero de 2010;64(1):49-57. <https://doi.org/10.3109/08039480903274415>
9. Bombón-Albán PE, Fierro-Altamirano PE. Criterios de diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer: Aplicaciones prácticas. Rev Ecuat Neurol. 10 de mayo de 2022;31(1):12-4. <https://doi.org/10.46997/revecuat-neurol31100012>
 10. Schmid L, Lässer M, Schröder J. Symptomatik und Kognition bei Schizophrenie im Alter. Fortschritte Neurol · Psychiatr. mayo de 2011;79(05):267-76. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1246058>
 11. Echizen K, Sakakibara E, Suga M, Kasai K. Improvements in obsessive–compulsive disorder and schizophrenia after left putaminal hemorrhage. Psychiatry Clin Neurosci. noviembre de 2021;75(11):354-5. <https://doi.org/10.1111/pcn.13296>

Conflicto de intereses: Los autores no tienen ningún conflicto de interés.

Infarto cerebeloso bilateral simultáneo en un paciente con fibrilación auricular paroxística no valvular: una presentación atípica

Simultaneous bilateral cerebellar infarction in a patient with paroxysmal atrial fibrillation: an atypical presentation

Rafael Peñarete-Nader,¹ Jennifer Barrios-Herrera,¹ Cinthia Terroba-Chambi,² Luis Salcedo-Pérez,³
Laura Duque-Guidales,¹

Resumen

Introducción: Los infartos cerebelosos ocurren habitualmente en el territorio de la arteria cerebelosa posteroinferior (PICA) y suelen ser predominantemente unilaterales. El compromiso simultáneo bilateral de la arteria PICA es considerado raro.

Caso clínico: Presentamos el caso de un paciente masculino de 67 años de edad que desarrolló un síndrome cerebeloso agudo secundario a un infarto cerebral en el territorio de ambas PICA, confirmado por medio de resonancia magnética nuclear cerebral. La fibrilación auricular paroxística no valvular fue la etiología más plausible después de que la angiografía cerebral digital descartó anomalías vasculares.

Conclusión: este caso demuestra que el infarto bilateral en el territorio de ambas PICA puede ocurrir en el contexto de la embolia cardíaca, incluso en ausencia de una anomalía anatómica como es el origen de ambas PICA en un tronco común.

Palabras clave: arteriografía, cerebelo, embolia, fibrilación auricular, infarto cerebral (DeCS)

Abstract

Introduction: Cerebellar infarcts usually occur in the territory of the posterior inferior cerebellar artery (PICA) and tend to be unilateral. Simultaneous bilateral involvement is extremely rare.

Case report: We present the case of a 67-year-old male who developed an acute cerebellar syndrome secondary to acute infarction in the territory of both PICA confirmed by nuclear magnetic resonance imaging. Non-valvular paroxysmal atrial fibrillation was the most plausible etiology after digital cerebral angiography ruled out vascular abnormalities.

Conclusion: This case shows that bilateral infarction in the territory of both PICA can occur in the context of cardiac embolism, even in the absence of an anomalous common PICA.

Keywords: angiography, cerebellum, embolism, atrial fibrillation, cerebral infarction (MeSH)

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 3, 2022

Introducción

Los infartos cerebelosos ocurren habitualmente en el territorio de la arteria cerebelosa posteroinferior (PICA) y arteria cerebelosa superior,¹ además suelen ser predominantemente unilaterales. El compromiso bilateral y simultáneo de la arteria PICA es extremadamente raro.² Los casos publicados en la literatura actual no determinan claramente la etiología de este tipo de lesiones, se cree que la

causa subyacente de estos infartos podría ser la oclusión aterosclerótica o embólica de una PICA dominante.³⁻⁶ Presentamos un paciente masculino de 67 años de edad con infarto cerebeloso bilateral simultáneo por compromiso de las ramas mediales de ambas PICA secundario a fibrilación auricular paroxística y con angiografía cerebral que descarta variantes anatómicas del territorio vertebrobasilar.

¹Unidad de Neurociencias. Servicio de Neurología, Clínica SOMER, Rionegro, Antioquia, Colombia.

²Instituto de Investigación Neurológica Raúl Carrea, FLENI, Buenos Aires, Argentina.

³Instituto Regional Materno Infantil y Especialidades, IRMIE, Baní, República Dominicana

Correspondencia:

Dr. Rafael Peñarete Nader.

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

Teléfono: 5699999 extensión 191

E-mail: rafaelpenarete@gmail.com

Caso clínico

Paciente masculino de 67 años de edad, con historia patológica personal de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial hace 10 años, tabaquismo, etilismo crónico) quien acude al servicio de urgencia por cuadro de 10 horas de evolución de cefalea súbita, pulsátil, holocraneana con predominio occipital, asociada a vértigo, náuseas y dificultad para la marcha. Al ingreso cifras tensionales son de 150/100 mmHg y una frecuencia cardíaca de 76 latidos por minutos con ritmo regular. El examen neurológico demostró importante aumento de la base de sustentación al caminar y lateropulsión hacia ambos lados. Durante su estancia hospitalaria se constató fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, la cual fue cardiovertida farmacológicamente. La tomografía axial computarizada de cráneo (TAC) mostró hipodensidades bilaterales a nivel de ambos hemisferios cerebelosos (Figura 1). La resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro corroboró accidente cerebrovascular (ACV) isquémico bilateral que afectó la vertiente posteroinferior y medial de ambos hemisferios cerebelosos y vertiente inferior del vermis con ligero componente hemorrágico (Figura 2). El estudio de angioresonancia de cerebro evidenció permeabilidad de ambas arterias vertebrales y PICA (Figura 3A). Se practicó angiografía cerebral descartándose variantes anatómicas de la PICA, vasculitis o disección arterial (Figura 3B, 3C). El Doppler carotídeo fue normal, el ecocardi-

grama mostró leve hipoquinesia difusa del ventrículo izquierdo con fracción de eyección de 51%, y el monitoreo Holter de 24 horas demostró fibrilación auricular paroxística con respuesta ventricular controlada. Además, llamó la atención la elevación de transaminasas, TGO (aspartato aminotransferasa): 356 U/L y TGP (alanino aminotransferasa): 432 U/L, VDRL (Venereal disease research laboratory) reactivo Dilución 1:2, FTA-ABS (prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes) positivo, VDRL en líquido cefalorraquídeo (LCR) no reactivo con citoquímico de LCR normal. El paciente fue ingresado en la unidad de cuidados intermedios, recibió medidas anti edema cerebral durante 5 días con solución salina hipertónica, evolucionado favorablemente, la TAC de cráneo evolutiva realizada luego de 7 días del inicio de medidas anti edema descartó hidrocefalia aguda como complicación más temida. Al momento del alta se calcula un puntaje CHADS2-VASc⁷ de 4 puntos y un HAS-BLED⁸ de 5 puntos, por ello la anticoagulación como estrategia preventiva fue no favorecida, orientando a manejo con estatinas y antiagregación con ácido acetil salicílico. Durante la evaluación realizada a los dos meses del evento, se observó la persistencia del trastorno de la marcha, aunque con significativa mejoría respecto al momento del egreso y se inició manejo con anticoagulantes orales directos (DOACs) para prevención secundaria a largo plazo, una vez compensada cifras tensionales y controlado etilismo por toxicología.



Figura 1. TAC de cráneo simple. Imágen hipodensa de aspecto vascular isquémico que compromete ambos hemisferios cerebelosos.

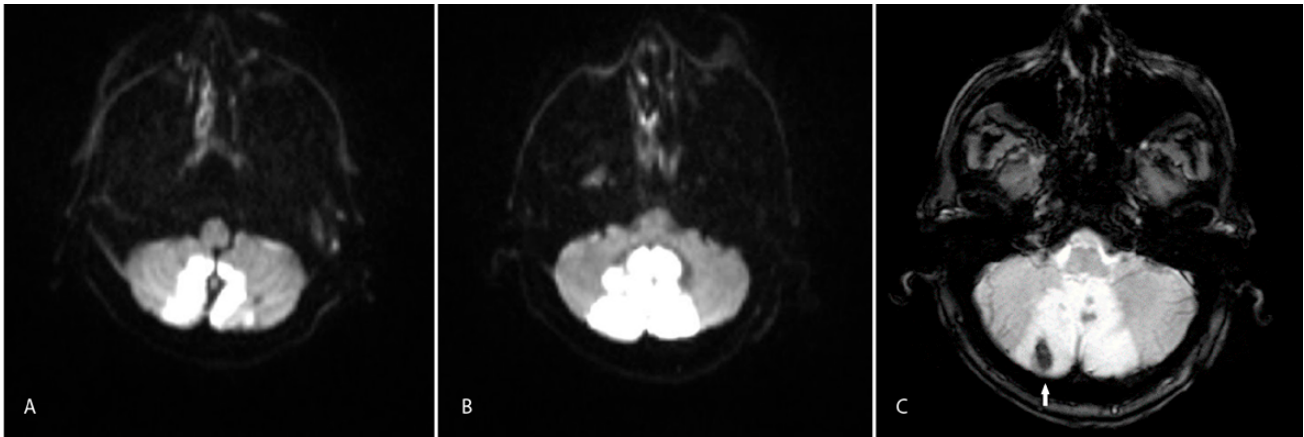


Figura 2. IRM de cerebro. **A, B.** secuencias de difusión en la que se observa restricción tisular por lesión isquémica aguda en ambos hemisferios cerebelosos. **C.** secuencia gradiente eco, se aprecia leve conversión hemorrágica en hemisferio cerebeloso derecho (flecha blanca).

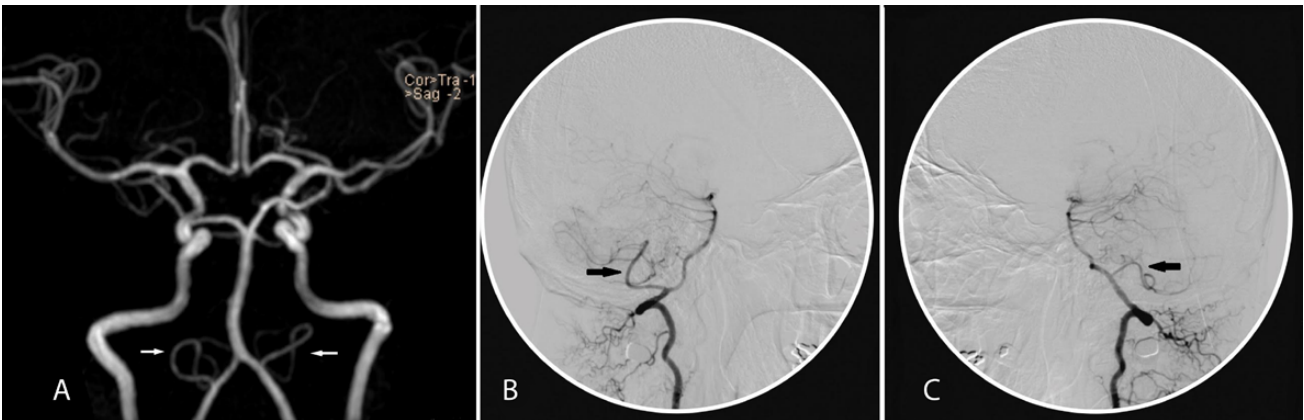


Figura 3A. Angiorresonancia cerebral donde se observan ambas PICA totalmente permeables (flechas blancas). **3B.** Panangiografía cerebral. Proyección lateral de arteria vertebral derecha. **3C.** Proyección lateral de la arteria vertebral izquierda. Las flechas negras señalan ambas PICA.

Discusión

Los infartos cerebelosos suponen entre el 1,5 al 3% del total de todos los eventos cerebrovasculares isquémicos.¹ Su presentación clínica es muy variable y, en ocasiones, inespecífica, lo cual está en relación con las variaciones anatómicas del territorio vascular vertebro basilar.¹ La gran mayoría de infartos cerebelosos reportados en la literatura están confinados al territorio de las ramas mediales de la PICA y son unilaterales.^{1,2} El primer reporte de caso sobre un paciente con infarto cerebeloso bilateral simultáneo en el territorio de las PICA fue realizado por Tada y cols. en 1994.⁵ Posteriormente Kang y cols. describieron 12 pacientes con infarto cerebeloso bilateral por compromiso de la PICA en una serie total de 40 pacientes con lesión isquémica del cerebelo.² Al momento de la pre-

paración de este reporte, no se encontraron más publicaciones relacionadas con esta presentación de ictus.

La ocurrencia de infarto cerebeloso bilateral simultáneos, como el observado en nuestro paciente, es inusual y obliga a la búsqueda de etiologías poco frecuentes. Todos los reportes revisados para esta presentación atribuyen como presuntas causas del evento cerebrovascular los fenómenos aterotrombóticos, cardioembólicos, vasculíticos, coagulopatías, disección arterial, malformaciones arteriovenosas y neurosífilis, relacionadas en algunos pacientes con variantes anatómicas de la PICA.²⁻⁶ La dominancia de esta arteria justifica el compromiso bilateral observado en la mayoría de los casos. Sin embargo, en nuestro paciente dichas variantes fueron descartadas mediante angiorresonancia y angiografía cerebral, sugi-

riendo que la fibrilación auricular paroxística no valvular fue la causa más probable del evento, aunque la neurosífilis no puede ser totalmente excluida en este caso, ya que el VDRL en LCR tiene una alta especificidad, pero su sensibilidad es imperfecta.⁹

Los infartos cerebelosos se asocian con una mayor morbimortalidad en comparación con otras formas de ACV isquémico, siendo la hidrocefalia aguda por compresión del IV ventrículo y del tronco encefálico adyacente una complicación grave y a tener en cuenta,^{10,11} en este sentido, nuestro paciente fue ingresado en la unidad de cuidados intensivos donde recibió terapia hiperosmolar con solución salina y se realizaron estudios de imagen cerebral evolutivos descartándose esta complicación; no obstante, fue evidente una transformación hemorrágica cerebelosa derecha, que según algunos autores es poco habitual^{11,12} y se observa en alrededor de 8.5% de los pacientes sin tratamiento fibrinolítico o antitrombótico y solamente en 1.5% de los casos es sintomática.¹³

Conclusiones

Los infartos cerebelosos bilaterales en forma simultánea son infrecuentes y su etiología en general permanece desconocida. El arsenal de múltiples posibles causas, debe incluir a la embolia cardiaca como mecanismo fuertemente implicado en la presentación bilateral simultánea de un infarto cerebeloso, sobre todo en pacientes sin variantes anatómicas de la circulación vertebrobasilar.

Referencias

1. Amarenco P, Rouillet E, Hommel M, Chaine P, Marteau R. Infarction in the territory of medial branch of the posterior inferior cerebellar artery. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990; 53:731–5. <https://doi.org/10.1136/jnnp.53.9.731>
2. Gaida-Hommernick B, Von Smekal U, Kirsch M, Schminke U, Machetanz J, Kessler C. Bilateral cerebellar infarctions caused by a stenosis of a congenitally unpaired posterior inferior cerebellar artery. *J Neuroimaging*. 2001 Oct;11(4):435-7. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2001.tb00075.x>
3. Kang DW, Lee SH, Bae HI, Han MH, Yoon BW, Roh JK. Acute bilateral cerebellar infarcts in the territory of posterior inferior cerebellar artery. *Neurology*. 2000; 55:582-584. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.4.582>
4. Umashankar G, Gupta V, Harik S, Acute Bilateral Inferior Cerebellar Infarction in a Patient with Neurosyphilis. *Arch Neurol*. 2004; 61:953-956. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.6.953>
5. Tada Y, Mizutani T, Nishimura T, Tamura M, Mori N. Acute bilateral cerebellar infarction in the territory of the medial branches of posterior inferior cerebellar arteries. *Stroke*. 1994; 25:686-8. <https://doi.org/10.1161/01.str.25.3.686>
6. Gurer, G. Sahin G, Sekirge S, Tan E, Saribas O. Acute bilateral cerebellar infarction in the territory of the medial branches of posterior inferior cerebellar arteries. *ClinNeurolNeurosurg*. 2001; 103 :194–6. [https://doi.org/10.1016/s0303-8467\(01\)00139-1](https://doi.org/10.1016/s0303-8467(01)00139-1)
7. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, et al: Refining Clinical Risk Stratification for prediction stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euroheart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137(2):263-272. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>
8. Lip GY. HAS-BLED Tool – What is the Real Risk of Bleeding in Anticoagulation?. *American College of Cardiology*. September 17, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.024>
9. Davis LE, Schmitt JW. Clinical significance of cerebrospinal fluid tests for neurosyphilis. *Ann Neurol*.1989;25:50-55. <https://doi.org/10.1002/ana.410250108>
10. Edlow JA, Newman-Toker DE, Savitz SI. Diagnosis and initial management of cerebellar infarction. *Lancet Neurol*. 2008; 7(10):951-64. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70216-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70216-3)
11. Jauss M, Krieger D, Hornig C, Schramm J, Busse O. Surgical and medical management of patients with massive cerebellar infarctions: results of the German-Austrian Cerebellar Infarction Study. *J Neurol* .1999; 246(4):257-64. <https://doi.org/10.1007/s004150050344>
12. Korn-Lubetzki I, Molshatzki N, Benderly M, Steiner I. The relatively good outcome of cerebellum-brainstem ischemic strokes. *Eur Neurol* 2013; 69(1):8-13. <https://doi.org/10.1159/000342886>
13. Lindley RI, Wardlaw JM, Sandercock PA, et al. Frequency and risk factors for spontaneous hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004; 13: 235-46. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2004.03.003>

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

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



Revista
de Ecuatoriana
de Neurología