

# Revista de Ecuatoriana de Neurología

FEDERACIÓN DE REVISTAS NEUROLÓGICAS EN ESPAÑOL

- Editorial
- 10 La donación de órganos y tejidos en Ecuador  
*Mónica Gilbert Orús, MD*
- Obituario
- 12 Ralph L. Sacco, MD, MS.  
*Victor J. Del Brutto, MD, MS*
- Cartas a la Editora
- 14 Parálisis del nervio facial: Complicación inusual en pacientes con mucormicosis post COVID-19  
*Ronald de la Cruz-Rodriguez, Lourdes Romaní-Montoro, Alfredo Marín Aliaga, Esteban Vergara-de la Rosa*
- 16 Disección de las fibras de sustancia blanca cerebral usando el método de Klingner en neurociencias  
*Germán Muñoz-Gualán, MD., Alberth Muñoz-Gualán, MD.*
- Artículos Originales
- 18 White matter hyperintensities severity and progression are not related to earlobe crease presence. A cross-sectional and longitudinal prospective study in community-dwelling older adults  
*Aldo F. Costa, MD; Robertino M. Mera, MD, PhD; Denisse A. Rumbica, MHA; Betsy Y. Recalde, MD; and Oscar H. Del Brutto, MD*
- 24 Evaluación de la calidad de las guías de práctica clínica sobre enfermedad vascular cerebral aguda mediante la herramienta AGREE II  
*Marco Vinicio Culqui-Sánchez MD, Andrés Sebastián Herdoíza-Almeida*
- 33 Escala de Conocimiento de la Enfermedad de Alzheimer: Adaptación y Análisis de las Propiedades Psicométricas en Estudiantes Universitarios Ecuatorianos  
*Andrés Alexis Ramírez-Coronel, PhD., Jazmín Cevalco, PhD., Gastón Saux, PhD.*
- 43 Prevalencia de deterioro cognitivo leve en peruanos adultos mayores y de mediana edad  
*Jonathan A. Zegarra-Valdivia, Brenda N. Chino-Vilca, Carmen N. Paredes-Manrique*
- Artículos de Revisión
- 55 Impacto de los trastornos motores del habla y deglución sobre la calidad de vida de personas con enfermedad de Parkinson: una revisión sistemática de la literatura.  
*Miguel Francisco Sepúlveda-Contardo, Joaquín Emilio Gay-San Martín, Diego Nicolás Vásquez-Peña, Pilar Valeria Obreque-Faundez, Karen Camila Roa-Bustos, María Fernanda Silva-Guzmán*
- 62 Perfil de efectividad y seguridad de preparaciones orales de cannabis para el tratamiento de epilepsias refractarias en la población infantojuvenil. Una revisión de alcance  
*Bernardo Burgos, MSc., Igor Cigarroa, Ph.D., David Toloza-Ramírez, MSc.*
- Reportes de Caso Clínico
- 75 Hemorragia en área dependiente de circulación cerebral posterior por síndrome de hiperperfusión tras stenting en arteria carótida interna  
*Judith Espinosa-Rueda, Christian Hernández-Rodríguez, Herbert Tejada-Meza*
- 78 Neuropatía craneal múltiple: Posible asociación a infección por HTLV 1  
*Juan Martín Mancera-Alzate, Gonzalo Zúñiga, Sebastián Yara-Muñoz*
- 81 Síndrome de cabeza caída en Miastenia gravis tras una infección por SARS-CoV2  
*Hellen Kreinter-Rosembaum, Habib Moutran-Barroso, César Augusto-Forero, Ángela Gómez-Mazuera, Carlos Martínez-Rubio*
- 85 Rehabilitación neuropsicológica de la memoria de trabajo sobre la conducta ejecutiva y el rendimiento académico en un niño con trastorno específico del aprendizaje  
*Juliana Madrid-Cáceres, Maryoris Zapata-Zabala, Cristian Villanueva-Bonilla*
- Clinical Reasoning
- 93 De hipocinesia a hiperkinesia: Mujer de 86 años con movimientos anormales  
*Joaquín A. Vizcarra, MD, Jimmy Suh, MD*



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





# Revista de Ecuatoriana de Neurología

Vol. 32, Nº 1, 2023 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)*

---

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 **La donación de órganos y tejidos en Ecuador**  
*Mónica Gilbert Orús*

Obituario

- 12 **Ralph L. Sacco, MD, MS.**  
*Victor J. Del Brutto*

Cartas a la Editora

- 14 **Parálisis del nervio facial: Complicación inusual en pacientes con mucormicosis post COVID-19**  
*Ronald de la Cruz-Rodriguez, Lourdes Romani-Montoro, Alfredo Marín Aliaga, Esteban Vergara-de la Rosa*

- 16 **Dissección de las fibras de sustancia blanca cerebral usando el método de Klingner en neurociencias**  
*Germán Muñoz-Gualán, Alberth Muñoz-Gualán*

Artículos Originales

- 18 **La severidad y progresión de hiperintensidades de la sustancia blanca no están relacionados con la presencia del pliegue del lóbulo de la oreja. Un estudio transversal y longitudinal prospectivo en una población de adultos mayores**  
*Aldo F. Costa, Robertino M. Mera, Denisse A. Rumbea, Bettsy Y. Recalde, Oscar H. Del Brutto*

- 24 **Evaluación de la calidad de las guías de práctica clínica sobre enfermedad vascular cerebral aguda mediante la herramienta AGREE II**  
*Marco Vinicio Culqui-Sánchez, Andrés Sebastián Herdoíza-Almeida*

- 33 **Escala de Conocimiento de la Enfermedad de Alzheimer: Adaptación y Análisis de las Propiedades Psicométricas en Estudiantes Universitarios Ecuatorianos**  
*Andrés Alexis Ramírez-Coronel, Jazmín Cevalco, Gastón Saux*

- 43 **Prevalencia de deterioro cognitivo leve en peruanos adultos mayores y de mediana edad**  
*Jonathan A. Zegarra-Valdivia, Brenda N. Chino-Vilca, Carmen N. Paredes-Manrique*

Editorial

- 10 **Organ and tissue donation in Ecuador**  
*Mónica Gilbert Orús*

Obituary

- 12 **Ralph L. Sacco, MD, MS.**  
*Victor J. Del Brutto*

Letters to the Editor

- 14 **Facial nerve palsy: Unusual complication in patients with post COVID-19 mucormycosis**  
*Ronald de la Cruz-Rodriguez, Lourdes Romani-Montoro, Alfredo Marín Aliaga, Esteban Vergara-de la Rosa*

- 16 **Dissection of cerebral white matter fibers using the Klingner method in neuroscience**  
*Germán Muñoz-Gualán, Alberth Muñoz-Gualán*

Original Articles

- 18 **White matter hyperintensities severity and progression are not related to earlobe crease presence. A cross-sectional and longitudinal prospective study in community-dwelling older adults**  
*Aldo F. Costa, Robertino M. Mera, Denisse A. Rumbea, Bettsy Y. Recalde, Oscar H. Del Brutto*

- 24 **Quality assessment of clinical practice guidelines on stroke using the AGREE II tool**  
*Marco Vinicio Culqui-Sánchez, Andrés Sebastián Herdoíza-Almeida*

- 33 **Alzheimer's Disease Knowledge Scale: Adaptation and Analysis of Psychometric Properties in Ecuadorian University Students**  
*Andrés Alexis Ramírez-Coronel, Jazmín Cevalco, Gastón Saux*

- 43 **Cognitive impairment prevalence in peruvian middle-age and elderly adults**  
*Jonathan A. Zegarra-Valdivia, Brenda N. Chino-Vilca, Carmen N. Paredes-Manrique*

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.

### Artículos de Revisión

- 55 **Impacto de los trastornos motores del habla y deglución sobre la calidad de vida de personas con enfermedad de Parkinson: una revisión sistemática de la literatura.**

*Miguel Francisco Sepúlveda-Contardo, Joaquín Emilio Gay-San Martín, Diego Nicolás Vásquez-Peña, Pilar Valeria Obreque-Faundez, Karen Camila Roa-Bustos, María Fernanda Silva-Guzmán*

- 62 **Perfil de efectividad y seguridad de preparaciones orales de cannabis para el tratamiento de epilepsias refractarias en la población infantojuvenil. Una revisión de alcance**

*Bernardo Burgos, Igor Cigarroa, David Toloza-Ramírez*

### Reportes de Caso Clínico

- 75 **Hemorragia en área dependiente de circulación cerebral posterior por síndrome de hiperperfusión tras stenting en arteria carótida interna**

*Judith Espinosa-Rueda, Christian Hernández-Rodríguez, Herbert Tejada-Meza*

- 78 **Neuropatía craneal múltiple: Posible asociación a infección por HTLV 1**

*Juan Martín Mancera-Alzate, Gonzalo Zúñiga, Sebastián Yara-Muñoz*

- 81 **Síndrome de cabeza caída en Miastenia gravis tras una infección por SARS-CoV2**

*Hellen Kreinter-Rosembaun, Habib Moutran-Barroso, César Augusto-Forero, Ángela Gómez-Mazuera, Carlos Martínez-Rubio*

- 85 **Rehabilitación neuropsicológica de la memoria de trabajo sobre la conducta ejecutiva y el rendimiento académico en un niño con trastorno específico del aprendizaje**

*Juliana Madrid-Cáceres, Maryoris Zapata-Zabala, Cristian Villanueva-Bonilla*

### Razonamiento Clínico

- 93 **From hypokinesia to hyperkinesia: An 86-year-old-woman with abnormal movements**

*Joaquín A. Vizcarra, Jimmy Suh*

### Review Articles

- 55 **Impact of motor speech and swallowing disorders in quality of life of people with Parkinson's disease: a systematic review of the literature.**

*Miguel Francisco Sepúlveda-Contardo, Joaquín Emilio Gay-San Martín, Diego Nicolás Vásquez-Peña, Pilar Valeria Obreque-Faundez, Karen Camila Roa-Bustos, María Fernanda Silva-Guzmán*

- 62 **Effectiveness and safety profile of oral cannabis preparations for the treatment of refractory epilepsies in infant-young population: A Scoping Review**

*Bernardo Burgos, Igor Cigarroa, David Toloza-Ramírez*

### Case Reports

- 75 **Hemorrhage on a dependent area of posterior cerebral circulation due to hyperperfusion syndrome after stenting in internal carotid artery**

*Judith Espinosa-Rueda, Christian Hernández-Rodríguez, Herbert Tejada-Meza*

- 78 **Multiple cranial neuropathy: Possible association with HTLV 1 infection**

*Juan Martín Mancera-Alzate, Gonzalo Zúñiga, Sebastián Yara-Muñoz*

- 81 **Dropped head syndrome in Myasthenia gravis after a SARS-CoV2 infection**

*Hellen Kreinter-Rosembaun, Habib Moutran-Barroso, César Augusto-Forero, Ángela Gómez-Mazuera, Carlos Martínez-Rubio*

- 85 **Neuropsychological rehabilitation of working memory on executive behavior and academic performance in a child with specific learning disorder**

*Juliana Madrid-Cáceres, Maryoris Zapata-Zabala, Cristian Villanueva-Bonilla*

### Clinical Reasoning

- 93 **De hipocinesia a hiperkinesia: Mujer de 86 años con movimientos anormales**

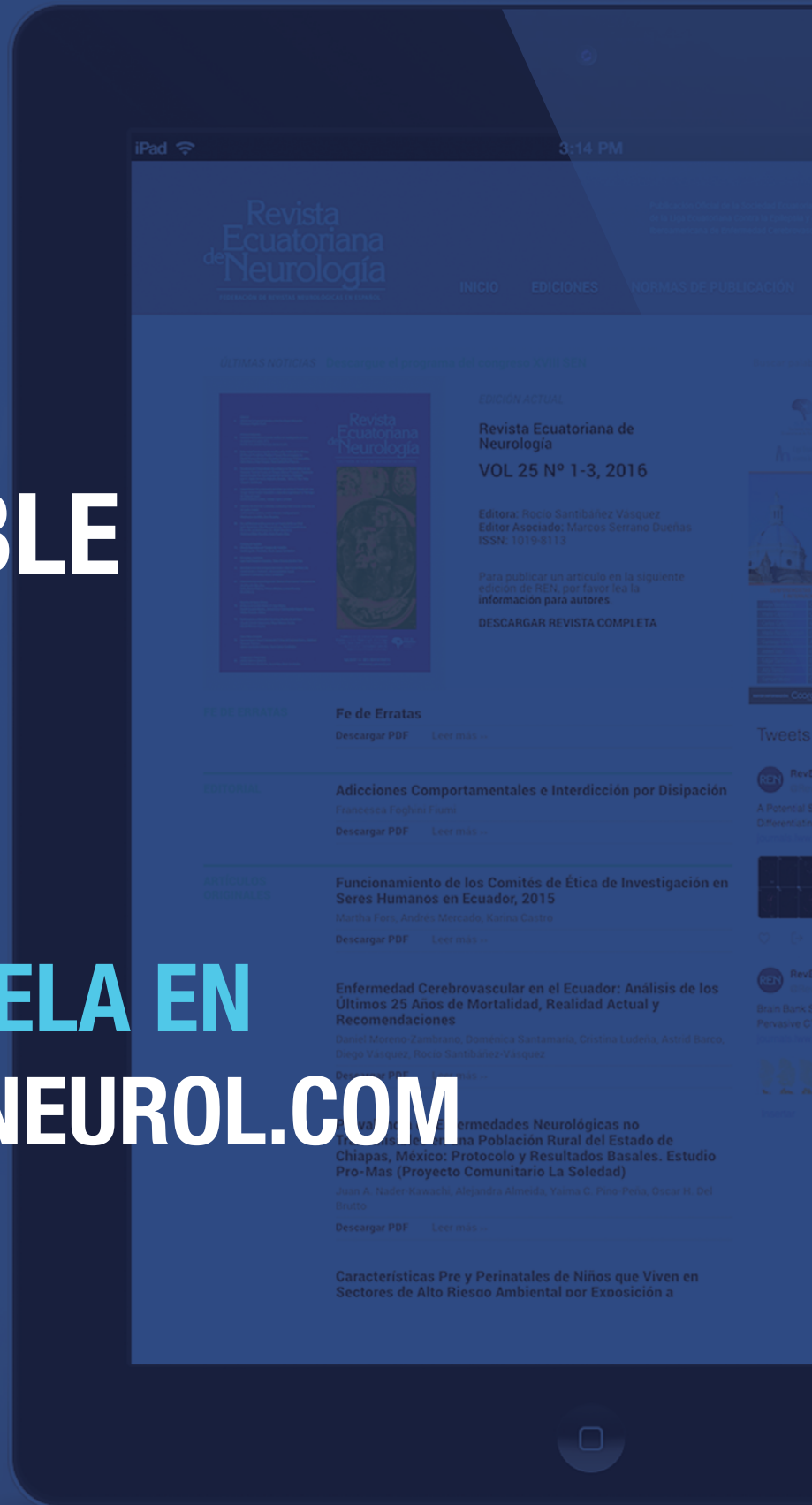
*Joaquín A. Vizcarra, Jimmy Suh*

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

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

**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.

## La donación de órganos y tejidos en Ecuador

### *Organ and tissue donation in Ecuador*

Mónica Gilbert Orús, MD

El trasplante de órganos es uno de los hitos de la medicina moderna, el cual tiene como objetivo ofrecer al receptor una mejor calidad de vida. El éxito de los procesos de donación depende de profesionales que trabajan en conjunto para garantizar que la donación de órganos se ofrezca como una opción de atención al final de la vida. Pero, además, requiere del aporte de la sociedad. Sin donación de órganos, no puede haber programas de trasplante.

En Ecuador, desde 2011, con la Ley Orgánica de Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células, se estableció que “las ecuatorianas, ecuatorianos y extranjeros residentes legales en el país, mayores de 18 años, al fallecer se convertirán en donantes, a menos que en vida hubieren manifestado, en forma expresa, su voluntad en contrario”<sup>1</sup>. De acuerdo con datos publicados por el Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Órganos (INDOT), el 22.5% de la población ecuatoriana ha manifestado su negativa a ser donante,<sup>2</sup> siendo Guayas una de las provincias con mayor tasa de negativa, la cual asciende al 40%.<sup>3</sup> Esto significa una disminución en el número de personas que dicen sí a la donación, ya que, en el año 2014, el 96% de la población tenía una condición afirmativa.<sup>4</sup> En septiembre de 2022, Ecuador reportó una tasa de 3.94 donantes por millón de habitantes (TDPMH), esto implica una disminución desde 2018 y 2019, años en los cuales la tasa fue del 7.8.<sup>5,6</sup> A pesar de ser una tasa baja si lo comparamos con países como Uruguay, Brasil o Argentina, quienes reportaron en 2021 una TDPMH de 12,<sup>7,8</sup> para Ecuador, sí significa un aumento de la misma, considerando que en el 2020, esta tasa cayó a 1.64, principalmente debido a la pandemia.<sup>6</sup>

¿Qué podemos hacer para mejorar la actividad trasplantológica del país? Las respuestas son variadas, pero todas incluyen: un trabajo mancomunado entre la sociedad y los profesionales de la salud, y las políticas del gobierno.

En cuanto a la sociedad, existen algunas creencias que se pueden desmitificar. Entre ellas, que el personal médico no hará todo lo posible para salvar la vida de los pacientes si ellos son donantes de órganos. La realidad es que, lo primordial es salvaguardar la vida de los pacientes; pocas personas desarrollan muerte encefálica, el cese completo e irreversible de las funciones del sistema nervioso central,<sup>9</sup> de tal manera que sea posible la donación. Tal es así, que menos de 1 de cada 100 muertes en hospitales ocurren en circunstancias específicas en las que la donación de órganos puede ser posible.<sup>10</sup> Otro ejemplo es que, las personas con tatuajes o cirugías previas no pueden donar órganos, lo cual no es real. Por lo tanto, es necesario concientizar y educar a la sociedad en el tema, para evitar que estos mitos ocasionen una disminución significativa del número de donantes en el país.

En Ecuador existen 12 centros hospitalarios, entre instituciones públicas y privadas, para realizar los diferentes tipos de trasplantes de órganos (riñones, hígado y corazón), así como 55 centros acreditados para trasplantar córneas.<sup>11</sup> Muchas veces existe el equivoco concepto de que la actividad trasplantológica es sinónimo de cirugía de trasplante, sin tomar en cuenta que las fases relacionadas al proceso del donante son indispensables para llevar a cabo el proceso de trasplante. La actividad trasplantológica es posible únicamente cuando los procesos, tanto del donante, como del receptor, se encuentran organizados y se los identifica de manera integral. El trasplante involucra, a más de los establecimientos de salud acreditados por el INDOT para realizar los mismos, a los establecimientos de salud públicos y privados en los cuales se identifican los donantes. Es aquí donde se necesita fortalecer al sistema; en el año 2021, se identificaron únicamente 48 donantes en muerte encefálica, de los cuales, el 63% fue identificado en centros de la red pública de salud.<sup>6</sup> Para solventar

este inconveniente, el INDOT estableció, en octubre de 2022, la iniciativa Establecimiento de Salud Amigo de la Donación, con la finalidad de incrementar la actividad de donación y trasplante de órganos, tejidos y células y para fortalecer el sistema de donación y trasplante.<sup>5</sup>

En 2022, en Ecuador se realizaron 192 trasplantes de órganos (151 trasplantes renales, 28 hepáticos y 13 cardíacos), 338 trasplantes de córnea, y 67 trasplantes de progenitores hematopoyéticos; llevando al país a una tasa de 10.8 trasplantes de órganos por millón de habitantes.<sup>1</sup>

Hoy, 296 pacientes se encuentran en lista de espera de un órgano y 509 pacientes en espera de un trasplante de córnea,<sup>13</sup> a ellos les debemos una mejora en el sistema de donación y trasplante de órganos nacional. Aún queda mucho por hacer, pero el país avanza por un camino correcto hacia el fortalecimiento del sistema en favor de los pacientes.

### Referencias

1. Ministerio de Salud Pública & Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Órganos Tejidos y Células - INDOT. Gobierno Nacional de La República del Ecuador. Ley Orgánica de Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células. Ecuador; 2011 p. 1-20.
2. Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Órganos Tejidos y Células - INDOT. Ser donante de órganos es una forma de dar vida a otras personas. ¡Se parte de la solidaridad! 2023.
3. Coello C. Ecuador tiene 5.3 donantes de órganos por millón de habitantes, algunos mitos influyen en las bajas cifras [Internet]. Edición Médica. 2023 [citado 1 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.edicionmedica.ec/secciones/salud-publica/ecuador-tiene-5-3-donantes-de-organos-por-millon-de-habitantes-algunos-mitos-influyen-en-las-bajas-cifras-100248>
4. Ministerio de Salud Pública & Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Órganos Tejidos y Células - INDOT. Datos Estadísticos de la Actividad de Donación y Trasplantes de Órganos, Tejidos y Células [Internet]. 2014 [citado 20 de febrero de 2023]. p. 1-21. Disponible en: [http://www.donaciontrasplante.gob.ec/indot/wp-content/uploads/2017/06/INFORME\\_ESTADISTICO\\_INDOT\\_GESTION\\_2014.pdf](http://www.donaciontrasplante.gob.ec/indot/wp-content/uploads/2017/06/INFORME_ESTADISTICO_INDOT_GESTION_2014.pdf)
5. Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Órganos Tejidos y Células - INDOT. Estrategia “Establecimiento de Salud Amigo de la Donación” [Internet]. Ecuador; 2022 [citado 20 de febrero de 2023]. p. 1-11. Disponible en: [http://www.donaciontrasplante.gob.ec/indot/wp-content/uploads/2022/11/Estrategia\\_establecimientos\\_de\\_salud\\_amigos\\_de\\_la\\_donacion\\_18\\_11\\_v11-signed-signed-signed-signed.pdf](http://www.donaciontrasplante.gob.ec/indot/wp-content/uploads/2022/11/Estrategia_establecimientos_de_salud_amigos_de_la_donacion_18_11_v11-signed-signed-signed-signed.pdf)
6. Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Órganos Tejidos y Células - INDOT. Rendición de Cuentas 2021 [Internet]. 2021 [citado 21 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://www.donaciontrasplante.gob.ec/indot/rendicion-de-cuentas-2021/>
7. Banco Mundial. Población total [Internet]. 2023 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://datos.bancomundial.org/>
8. Global Observatory on Donation and Transplantation. Total Number of utilized deceased organ donors [Internet]. 2023 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: [www.transplant-observatory.org](http://www.transplant-observatory.org)
9. Ostabal Artigas MI. La muerte encefálica y el mantenimiento del donante de órganos. Med Integr. 2002;40(1):21-6.
10. Health Direct. Organ and tissue donation [Internet]. 2021 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.healthdirect.gov.au/organ-and-tissue-donation#what-is>
11. Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Órganos Tejidos y Células - INDOT. Establecimientos de Salud Acreditados a Nivel Nacional [Internet]. 2023 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.sinidot.gob.ec/sinidot/#reportesPublic>
12. Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Órganos Tejidos y Células - INDOT. Trasplantes 2022 [Internet]. 2022 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://www.donaciontrasplante.gob.ec/indot/estadisticas-indot/>
13. Sistema Nacional Informático de Donación y Trasplante. Pacientes Activos en Lista de Espera Única Nacional [Internet]. Lista de Espera Única Nacional. 2023 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://www.sinidot.gob.ec/sinidot/ReporteSinidot?documentName=ResumenListaEsperaUnicaNacional&documentType=pdf&nameReport=ReportResume\\_nInformacionLEUN-1-17022021-154028963.pdf](https://www.sinidot.gob.ec/sinidot/ReporteSinidot?documentName=ResumenListaEsperaUnicaNacional&documentType=pdf&nameReport=ReportResume_nInformacionLEUN-1-17022021-154028963.pdf)

## Ralph L. Sacco, MD, MS.

Victor J. Del Brutto, MD, MS<sup>1</sup>



**Figura.** Directores del programa de fellowship de neurología vascular y clase del 2019 de la Universidad de Miami/Jackson Memorial Hospital, Miami, Estados Unidos. De izquierda a derecha: Amer Malik MD, Muhammad Zeeshan Memon, M.D, Victor J. Del Brutto, MD, MS, Luis Torres, MD, Ralph L. Sacco, MD, MS, y Jose Romano, MD.

Con gran pesar lamentamos el fallecimiento del Dr. Ralph L. Sacco el día 17 de enero del presente año. Dr. Sacco ocupaba el cargo de profesor y presidente del Departamento de Neurología de la Universidad de Miami Miller School of Medicine, y era un miembro muy respetado y querido por la comunidad neurocientífica internacional. Dr. Sacco fue un neurólogo especializado en neurología vascular cuyo liderazgo ayudó a consolidar

la reputación del Departamento de Neurología de la Universidad de Miami como un centro de excelencia en la investigación científica y la educación y entrenamiento de nuevos neurólogos, así como un pilar fundamental en la comunidad local para el tratamiento de enfermedades cerebrovasculares. Además de ser presidente del Departamento de Neurología, ocupó los cargos de profesor de ciencias de la salud pública, genética humana y neuroci-

rugía; jefe de neurología del Jackson Memorial Hospital, director ejecutivo del Evelyn F. McKnight Brain Institute enfocado en el avance de la investigación en deterioro cognitivo, y codirector e investigador principal del *Miami Clinical and Translational Science Institute (CTSI)*.

Sus logros y contribuciones en investigación, enseñanza y conocimiento médico tuvieron un impacto trascendental en la atención de enfermedades cerebrovasculares tanto en comunidades del sur de la Florida, como a nivel nacional e internacional. Su trabajo se enfocó en la prevención y el tratamiento de accidentes cerebrovasculares, y en la promoción de la equidad en los sistemas de salud. Dr. Sacco fue el fundador del *Northern Manhattan Study (NOMAS)*, un estudio pionero que se centró en los factores de riesgo de accidente cerebrovascular en una cohorte multiétnica con influencia hispana y afroamericana. Dr. Sacco fue el fundador y director del *Florida Stroke Registry*, un estudio multicéntrico que tiene como objetivo mejorar los sistemas de cuidado de pacientes con enfermedad cerebrovascular y disminuir las disparidades en el tratamiento de la misma en el estado de la Florida. También fue co-investigador de muchos estudios clínicos financiados por el *National Institutes of Health (NIH)*, y su aporte como investigador fue clave para el desarrollo de las guías de tratamiento de enfermedad cerebrovascular emitidas por el *American Heart Association (AHA)* y *American Stroke Association*.

Dr Sacco publicó más de 1,000 artículos indexados y formó parte de varios comités editoriales de revistas neurológicas y cardiovasculares de alto prestigio. Dentro de sus puestos más sobresalientes resaltan ser miembro electo de la *National Academy of Medicine*, ser el primer neurólogo en ocupar el cargo de presidente del *American Heart Association* (2010-2011), ser presidente de la *American Academy of Neurology* (2017-2019), y ocupar el cargo de jefe editor del *Stroke Journal* (2020-2022). A lo largo de su carrera Dr. Sacco obtuvo numerosas condecoraciones incluyendo el Premio al Liderazgo Global de la *World Stroke Association*, el *Gold Heart Award* de la *American Heart Association*, el premio *Distinguished National Leadership* y el *Distinguished Scientist Award 2022*.

Para los que tuvimos el honor de trabajar con Dr. Sacco lo recordaremos por su sencillez, amabilidad, compasión, y por la altura y amplitud de sus logros. Su fallecimiento es una gran pérdida para la comunidad de neurólogos y neurocientíficos, a quienes deja una marca perdurable, particularmente como mentor de muchos médicos e investigadores que continuarán su legado (Figura). Me uno a los editores de la Revista Ecuatoriana de Neurología para ofrecer nuestras más profundas condolencias a su familia, seres queridos y a todos aquellos que fueron tocados por su extraordinario trabajo.

## Parálisis del nervio facial: Complicación inusual en pacientes con mucormicosis post COVID-19

### *Facial nerve palsy: Unusual complication in patients with post COVID-19 mucormycosis*

Ronald de la Cruz-Rodríguez,<sup>1a</sup> Lourdes Romani-Montoro,<sup>2a</sup>  
Alfredo Marín Aliaga,<sup>3a</sup> Esteban Vergara-de la Rosa<sup>4a</sup>

Sra. Editora:

La mucormicosis es una infección fúngica y oportunista, causada por hongos del género mucorales. Estos ingresan por inhalación en forma de esporas;<sup>1</sup> sus hifas invaden los vasos sanguíneos provocando trombosis, isquemia y necrosis de los tejidos afectados.<sup>2</sup> Frecuentemente, compromete la nariz y los senos paranasales principalmente en inmunosuprimidos y diabéticos, pudiendo extenderse a la órbita, cerebro y fosa infratemporal; con inusual compromiso del nervio facial.<sup>1</sup>

Se ha reportado la presencia de parálisis facial en pacientes con mucormicosis post-COVID-19. Su prevalencia es variable, reportándose valores de 3.8%,<sup>1</sup> 5%,<sup>3</sup> 10%<sup>4</sup> y 8.7%<sup>2</sup> (tabla 1). Actualmente, no se conoce el mecanismo que origine la parálisis facial, lo que nos obliga a proponer posibles alternativas del origen de esta inusual complicación.

La ruta de diseminación más probable inicia con el compromiso fúngico de la cavidad nasal, posteriormente, invade la fosa pterigopalatina, fosa infratemporal y se disemina a través de la fisura pterigomaxilar comprometiendo el músculo pterigoideo lateral. El compromiso lateral de éste, daría lugar a la inflamación del lóbulo profundo de la parótida y del nervio facial en su salida por el agujero estilomastoideo.<sup>1</sup> Otro de los posibles mecanismos sería el compromiso del nervio facial en su porción timpánica, cuando hay compromiso del oído medio, a través de la trompa de Eustaquio.<sup>5</sup>

Finalmente, podemos postular que la parálisis del nervio facial debida a mucormicosis podría originarse por contigüidad de la infección iniciada en la cavidad nasal. Esta afección debería ser considerada como una complicación inusual en pacientes con mucormicosis post

**Tabla 1.** Prevalencia de la parálisis facial asociado con la mucormicosis post-COVID 19.

Autor	Tipo de estudio	Población	Parálisis facial	Comorbilidades
Jaiswal et al <sup>1</sup>	Revisión retrospectiva	103 pacientes	4 pacientes	Diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, hipertensión, enfermedad arterial coronaria
Mehta et al <sup>2</sup>	Serie de casos	196 pacientes	17 pacientes	Diabetes e hipertensión
Gautam et al <sup>4</sup>	Cohorte prospectiva	300 pacientes	30 pacientes	Hiper glucemia
Arora et al <sup>3</sup>	Transversal	60 pacientes	3 pacientes	Diabetes, hipertensión

<sup>1</sup>Estudiante de pregrado de la facultad de Odontología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

<sup>2</sup>Médico especialista en otorrinolaringología, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú

<sup>3</sup>Médico especialista en neurología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú.

<sup>4</sup>Médico especialista en otorrinolaringología, Hospital Regional Docente de Trujillo, Trujillo, Perú.

<sup>a</sup>Grupo Regional de Evidencia en Otorrinolaringología (GRE-ORL), Scientia- Clinical and Epidemiological Research Institute, Trujillo, Perú.

Correspondencia:

Ronald de la Cruz-Rodríguez

Dirección: MZ.CLIT.02 Santa Beatriz, Puente Piedra. Lima - Perú.

E-mail: ronaldalexisdelaacruzrodriguez@gmail.com

Teléfono: +51 948 502 207

COVID-19 por neurólogos y especialidades relacionadas, para su diagnóstico y tratamiento precoz.

### Referencias

1. Jaiswal AS, Sikka K, Bhalla AS et al. Facial neuritis in coronavirus disease 2019 associated mucormycosis: study on clinico-radiological correlates. *J Laryngol Otol.* 2022;136:1–5. <https://doi.org/10.1017/S0022215121003510>
2. Mehta R, Nagarkar NM, KSBS KS, TY SS, Arora RD, Aggarwal A. Facial Nerve Palsy in COVID-19-Associated Mucormycosis Patients: A Case Series. *Cureus.* 2021;13(11):e19208. <https://doi.org/10.7759/cureus.19208>
3. Arora R, Goel R, Khanam S et al. Rhino-Orbito-Cerebral-Mucormycosis During the COVID-19 Second Wave in 2021-A Preliminary Report from a Single Hospital. *Clin Ophthalmol.* 2021;15:3505–3514. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S324977>
4. Gautam M, Soni M, Bhaisare V, Rawat P, Walia S, Kori N. Complete and incomplete lower motor neuron facial palsy in post-COVID-19 mucormycosis. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(4):1365–1370. [https://doi.org/10.4103%2Fijo.IJO\\_2736\\_21](https://doi.org/10.4103%2Fijo.IJO_2736_21)
5. Bakshi SS. An unusual cause for facial nerve palsy: mucormycosis. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2016;36(4):385–388. <https://doi.org/10.1007/s13410-016-0468-7>

**Palabras clave:** Nervio facial, mucormycosis, COVID-19

**Keywords:** Facial nerve, mucormycosis, COVID-19

## Disección de las fibras de sustancia blanca cerebral usando el método de Klinger en neurociencias

### *Dissection of cerebral white matter fibers using the Klinger method in neuroscience*

Germán Muñoz-Gualán,<sup>1</sup> MD., Alberth Muñoz-Gualán,<sup>2</sup> MD.

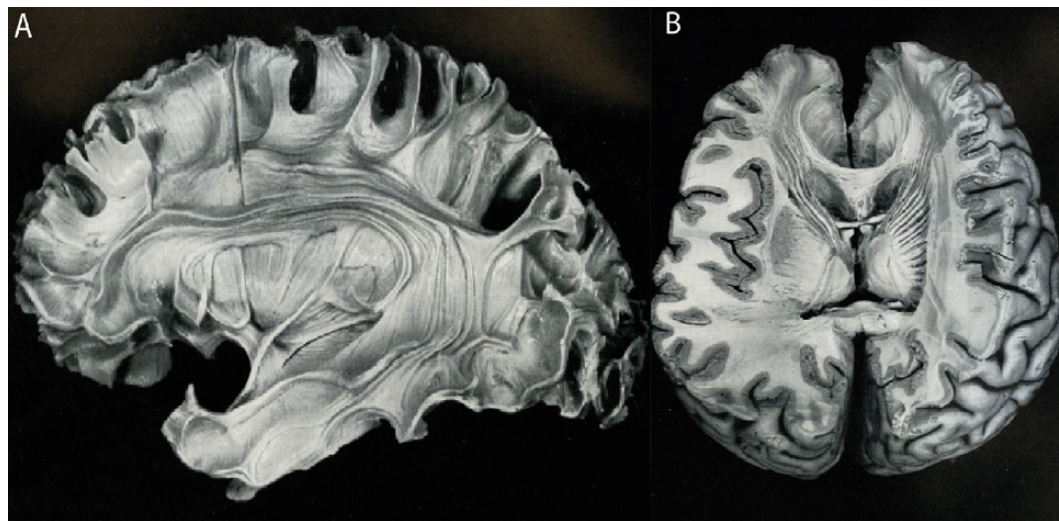
Estimada Editora:

La sustancia blanca del cerebro está formada por axones de nervios recubiertos con mielina, los cuales a su vez forman fascículos o tractos, que conectan entre sí las diferentes partes del cerebro. El estudio de esta sustancia blanca fue revitalizado por Klinger, describiendo detalladamente la neuroanatomía en tres dimensiones (Fig. 1), debido al interés de los cirujanos y anatomistas.<sup>1</sup>

El conocimiento obtenido a través de la disección puede ser usado con propósitos educacionales, describiendo la anatomía cerebral con un enfoque en tres dimensiones. Por lo que esta técnica es descrita ampliamente en neuroanatomía, neurocirugía y neuroimagen.<sup>2</sup>

En la actualidad ningún método de enseñanza de la neuroanatomía parece cumplir con los resultados de enseñanza esperados, tanto en personal médico como en personal no médico involucrado en el estudio de las neurociencias. Pero, se ha demostrado que el método de Klinger puede considerarse como un excelente complemento educativo e investigativo.<sup>3</sup>

Este método se ha usado ampliamente en el campo de cirugía neurológica,<sup>4</sup> debido a que se ha demostrado que existen cambios significativos de la estructura de la sustancia blanca luego de la técnica de congelamiento-descongelamiento de Klinger, manteniendo intacto el recubrimiento de mielina y su integridad axonal.<sup>5</sup> Siendo esto último un argumento para apoyar la fiabilidad de este método.



**Figura 1.** Fotografías de las disecciones realizadas por Klinger: a) Vista lateral y b) superior de un cerebro luego de ser diseccionado, demostrando partes las fibras de la sustancia blanca dentro del mismo. Figuras tomadas del Atlas Cerebri Humani!<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de las Fuerzas Armadas del Ecuador – ESPE. Sangolqui, Ecuador  
<sup>2</sup>Especialista en Neurocirugía. Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Correspondencia:  
Alberth Muñoz-Gualán, MD.  
E-mail: albmu93@gmail.com  
Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Peoples' Friendship University of Russia.  
Dirección: Ulitsa Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, Russia



Aunque existen manuales explicando la disección, estos son escasos en idioma español y están enfocados al entrenamiento neuroquirúrgico.<sup>6</sup>

Finalmente, aunque es una técnica difícil de aprender y no es posible demostrar al mismo tiempo todos los tractos de sustancia blanca, a la vez es muy gratificante. Por lo que este método debe ser importante no solo en neurocirugía, sino también en el campo de la neurociencia.

### Referencias

1. Ludwig E, Klingler J. Atlas Cerebri Humani. Basel: S. Karger; 1956.
2. Dziejczak TA, Balasa A, Jezewski MP, Michałowski Ł, Marchel A. White matter dissection with the Klingler technique: a literature review. Vol. 226, Brain Structure and Function. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 13–47. <https://doi.org/10.1007/s00429-020-02157-9>
3. Winkelmann A. Anatomical dissection as a teaching method in medical school: A review of the evidence. Vol. 41, Medical Education. 2007. p. 15–22. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2929.2006.02625.x>
4. Demirtaş OK, Güngör A, Çeltikçi P, Çeltikçi E, Muñoz-Gualan AP, Doğulu FH, et al. Microsurgical anatomy and insular connectivity of the cerebral opercula. Journal of Neurosurgery. 2022;1–15. <https://doi.org/10.3171/2021.12.JNS212297>.
5. Zemmoura I, Blanchard E, Raynal PI, Rousselot-Denis C, Destrieux C, Velut S. How Klingler's dissection permits exploration of brain structural connectivity? An electron microscopy study of human white matter. Brain Structure and Function. 2016 Jun 1;221(5):2477–86. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1050-7>
6. Rubino P, Baldoncini M, Conesa H. Disección de sustancia blanca cerebral. Importancia para el entrenamiento neuroquirúrgico. Revista Argentina de Anatomía Online [Internet]. 2012. [citada el 9 de Junio del 2022]. Disponible en: <https://www.revista-anatomia.com.ar/archivos-parciales/2012-4-revista-argentina-de-anatomia-online-f.pdf>

**Palabras clave:** *neuroanatomía, disección, Klingler, neurociencia, Latinoamérica.*

**Keywords:** *neuroanatomy, dissection, Klingler, neuroscience, Latin America*

# White matter hyperintensities severity and progression are not related to earlobe crease presence. A cross-sectional and longitudinal prospective study in community-dwelling older adults

*La severidad y progresión de hiperintensidades de la sustancia blanca no están relacionados con la presencia del pliegue del lóbulo de la oreja. Un estudio transversal y longitudinal prospectivo en una población de adultos mayores*

Aldo F. Costa, MD;<sup>1</sup> Robertino M. Mera, MD, PhD;<sup>2</sup> Denisse A. Rumbela, MHA;<sup>3</sup> Bettsy Y. Recalde, MD;<sup>3</sup> and Oscar H. Del Brutto, MD<sup>3</sup>

## Abstract

**Background:** Earlobe crease (ELC) has been associated with coronary atherosclerosis. Recently, ELC has been associated with white matter hyperintensities (WMH) of presumed vascular origin. However, the results are heterogeneous among studies. We aimed to assess whether ELC is associated with WMH severity and progression in community-dwelling older adults. **Methods:** Atahualpa Project Cohort participants received earlobe photographs and brain MRIs to assess the association between ELC and WMH severity, as well as the relationship between ELC and WMH progression using ordinal logistic and Poisson regression models, respectively. **Results:** The cross-sectional component of the study included 359 individuals aged  $\geq 60$  years. ELC was present in 175 subjects. On MRI, 107 participants did not have WMH, 174 had mild, 56 had moderate, and 22 had severe WMH. A multivariate ordinal logistic regression model did not show a significant association between the main variables investigated (OR: 0.72; 95% C.I.: 0.48 – 1.06). The longitudinal component included 252 individuals, 126 of whom had ELC and 103 had WMH progression. A Poisson regression model showed no association between ELC and WMH progression (IRR: 1.02; 95% C.I.: 0.69 – 1.51). **Conclusions:** ELC is not related to WMH severity and progression in the study population.

**Keywords:** Earlobe crease; Frank's sign; White matter hyperintensities; Progression; Risk factors; Prospective cohort study

## Resumen

**Antecedentes:** El pliegue del lóbulo de la oreja (PLO) se ha asociado con aterosclerosis coronaria. Recientemente, se ha asociado el PLO con hiperintensidades de la sustancia blanca (HSB) de presunto origen vascular. Sin embargo, los resultados son heterogéneos entre los estudios. Nuestro objetivo fue evaluar si el PLO está asociado con la gravedad y la progresión de HSB en adultos mayores de una comunidad. **Métodos:** A los participantes del Proyecto Atahualpa se les realizó fotografías del lóbulo de la oreja y resonancias magnéticas (RM) del cerebro para evaluar la asociación entre la presencia del PLO y la gravedad las HSB, así como la relación entre el PLO y la progresión de las HSB usando modelos de regresión logística ordinal y de Poisson, respectivamente. **Resultados:** El componente transversal del estudio incluyó a 359 individuos de  $\geq 60$  años. El PLO estuvo presente en 175 sujetos. En estudios de RM, 107 participantes no tenían HSB, 174 tenían HSB leve, 56 moderado y 22 grave. Un modelo de regresión logística ordinal multivariante no mostró una asociación significativa entre las principales variables investigadas (OR: 0,72; IC 95%: 0,48 - 1,06). El componente longitudinal incluyó a 252 individuos, de los cuales 126 presentaron un PLO y 103 tenían progresión de HSB. Un modelo de regresión de Poisson, no mostró asociación entre el PLO y la progresión de HSB (IRR: 1,02; IC del 95 %: 0,69 – 1,51). **Conclusiones:** El PLO no está relacionado con la gravedad y progresión de las HSB en la población de estudio.

**Palabras clave:** Pliegue del lóbulo de la oreja; el signo de Frank; Hiperintensidades de sustancia blanca; Progresión; Factores de riesgo; Estudio de cohorte prospectivo.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 32, N° 1, 2023

<sup>1</sup>Department of Neurology, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain.

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

<sup>3</sup>School of Medicine and Research Center, Universidad Espíritu Santo – Ecuador, Samborondón, Ecuador.

Corresponding author:

Aldo F. Costa, MD.

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain.

E-mail: aldocosva\_01@hotmail.com

## Introduction

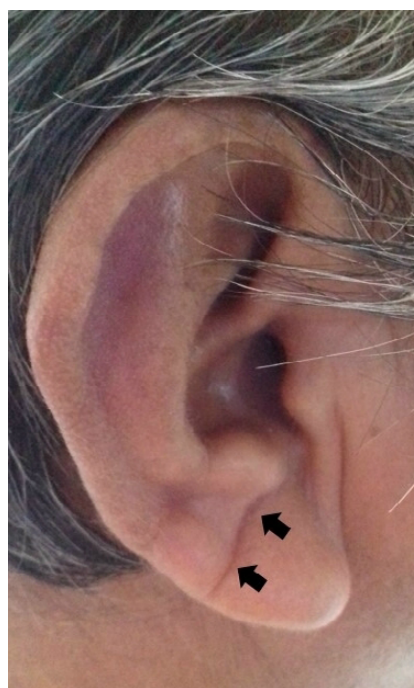
Earlobe crease (ELC) refers to an acquired linear-shaped fold extending diagonally from the tragus across the earlobe that most often ends in its outer border. From its original description by Sanders T. Frank,<sup>1</sup> ELC has been considered a visual skin marker of coronary atherosclerotic disease. While this assumption has been supported by several studies,<sup>2-6</sup> others have found no association between ELC and atherosclerosis involving the coronary or other vascular beds.<sup>7-9</sup> In addition, it has been suggested a link between ELC and cerebrovascular events (either ischemic or hemorrhagic),<sup>10-12</sup> and a couple of studies proposed a more specific association between ELC and cerebral small vessel disease (cSVD), a common cause of stroke and cognitive decline.<sup>13,14</sup> However, some of these studies included patients recruited from memory clinics or specialized cardiovascular centers, and results may not be extrapolated to the population at large. Should the ELC results be a reliable skin marker of cSVD, it would be of great value for rapid screening of older adults to identify subjects at risk for developing stroke and cognitive decline, particularly in remote settings where the technology needed to diagnose this condition is not readily available.<sup>15</sup> Seizing on the prospective Atahualpa Project cohort, we aimed to assess whether ELC is associated with white matter hyperintensities (WMH) severity and progression (used as a biomarker of cSVD) in older adults living in the community.

## Materials and Methods

**Study population and design:** The study was carried out in Atahualpa, a rural Ecuadorian village. Characteristics of the study population have previously been detailed.<sup>16</sup> Individuals share several characteristics such as race/ethnicity (Amerindian ancestry), levels of education, socioeconomic status, living conditions, and dietary habits.

This study has both a cross-sectional and a longitudinal component. Atahualpa residents aged  $\geq 60$  years who had a baseline brain MRI, ELC determinations, and clinical interviews between 2012 and 2019 were eligible for the cross-sectional component of this study, and those who were actively enrolled in the cohort as of May 2021 and had no contraindications for the practice of MRI or were not severely disabled, were invited for the practice of a follow-up MRI (end of study) and were enrolled in the prospective longitudinal component. All individuals signed an informed consent form before the practice of baseline MRI and those who participated in the longitudinal component of the study also signed informed consent before follow-up MRIs. The study was approved by the Ethics Committee of Hospital Clínica Kennedy, Guayaquil (FWA 00030727).

**Earlobe examinations:** High-resolution digital photographs of both earlobes were taken with subjects in the sitting position and sent to two independent investigators



**Figure 1.** Earlobe crease in a study participant appearing as a wrinkle extending from the tragus to the outer border of the earlobe (arrows).

for ELC identification. Readers were blinded to clinical data and neuroimaging findings. An ELC was considered to be present when the individual has a wrinkle extending from the tragus to the outer border of the earlobe (Figure 1). Individuals with creases related to earrings or distorted earlobe anatomy were not taken into account. Kappa coefficients for the inter-rater agreement were 0.95 for ELC presence; discrepancies were resolved by consensus.

**Neuroimaging studies:** MRIs at baseline and follow-up were performed using a Philips Intera 1.5T (Philips Medical Systems, Eindhoven, the Netherlands) following a previously described protocol.<sup>16</sup> Interest focused on the severity and progression of WMH, which were defined as lesions appearing hyperintense on T2-weighted images that remained bright on FLAIR (without cavitation) and graded according to the modified Fazekas scale, a widely used visual scale that allows the recognition of none, mild, moderate, and severe WMH.<sup>17</sup> MRIs were read by one neuroradiologist and one neurologist blinded to each other's readings and clinical information. Kappa coefficients for interrater agreement of WMH severity were 0.91 at baseline and 0.93 at follow-up, and discrepancies were resolved by consensus. WMH progression was defined as the increase in at least one grade of the Fazekas scale in the follow-up MRI.

**Covariates investigated:** Demographics and traditional cardiovascular risk factors were selected as they may have relevance to the association with WMH severity and progression. Risk factors assessment followed

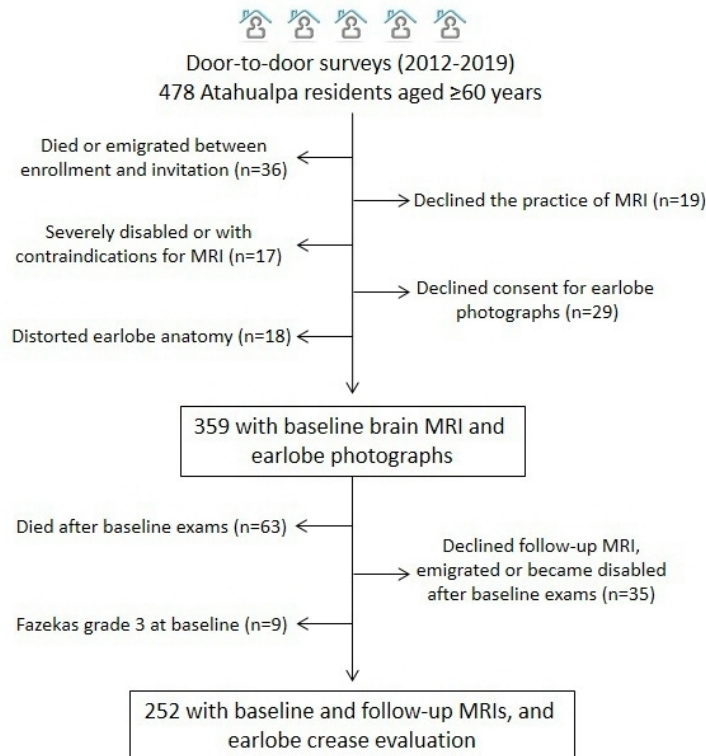
the American Heart Association proposed criteria, which stratifies each of the risk factors in the poor range according to well-defined cutoffs: 1) Poor smoking status if the subject is a current smoker or quit <1 year prior; 2) Poor body mass index if  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 3) Poor physical activity if there is no moderate and vigorous activity; 4) Poor diet if there is  $\leq 1$  AHA healthy dietary components; 5) Poor blood pressure if  $\geq 140/90$  mmHg; 6) Poor fasting glucose if  $\geq 126$  mg/dL; and 7) Poor total cholesterol blood levels if  $\geq 240$ mg/dL.<sup>18</sup>

**Statistical analysis:** In unadjusted univariate analyses, continuous variables were compared by linear models and categorical variables by the chi-square or Fisher exact test, as appropriate. An ordinal logistic regression model was fitted to assess the association between the presence of ELC and WMH severity at baseline, after adjusting for demographics and cardiovascular risk factors. Person time in years was computed utilizing the difference between the baseline and follow-up MRIs. A multivariate Poisson regression model was fitted to estimate the IRR of WMH progression according to the presence of ELC, after taking into account the effect of time as well as the above-mentioned covariates. STATA version 17 (College Station, TX, USA) was used for data analysis.

## Results

From 478 community-dwellers aged  $\geq 60$  years identified during annual door-to-door surveys carried out from 2012 to 2019, 359 (75%) individuals had a baseline MRI, clinical interviews, and ELC determination, and qualified for the cross-sectional component of the study. Of them, 261 subjects (73%) who also had a follow-up MRI were eligible for the longitudinal component of the study. Figure 2 is a flowchart depicting the enrollment process and the reasons for not including participants at each stage of this study. Of interest, nine individuals who had a follow-up MRI were not included in the longitudinal component of the study because they already had severe WMH at baseline and further WMH progression could not be evaluated. This resulted in 252 individuals in whom the relationship between ELC and WMH progression was assessed.

**Cross-sectional component:** The mean ( $\pm$ SD) age of 359 study participants at the time of baseline MRI was  $67.4 \pm 7.6$  years (median age: 65.4 years), 205 (57%) were women, 12 (3%) were current smokers, 87 (24%) had a body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 31 (9%) had poor physical activity, 15 (4%) had an unhealthy diet, 155 (43%) had blood pressure  $\geq 140/90$  mmHg, 109 (30%) had fasting glucose  $\geq 126$  mg/dL, and 46 (13%) had total cholesterol blood levels  $\geq 240$ mg/dL.



**Figure 2.** Flow chart depicting enrollment and the number of excluded individuals at each stage of this process.

ELC was present in 175 (49%) subjects. On baseline MRI, 107 (30%) participants did not have WMH, 174 (48%) had mild, 56 (16%) had moderate, and 22 (6%) had severe WMH.

Table 1 shows the clinical and neuroimaging characteristics of individuals with and without ELC. As noticed, there were no significant differences across groups. An ordinal logistic regression model that uses ELC presence as the independent variable and grades of WMH severity as the outcome (dependent variable) did not show significant associations between the main variables investigated, after adjusting for clinical covariates (Table 2). In this model, age and poor physical activity remained statistically significant. Because of the important age effect, we fitted an interaction model that failed to show a significant effect modification of age over ELC (OR: 0.99; 95% C.I.: 0.93 – 1.07).

**Table 1.** Characteristics of Atahualpa residents aged ≥60 years according to the presence or absence of an earlobe crease (unadjusted analysis).

	Earlobe crease absent (n=184)	Earlobe crease present (n=175)	p value
Age at baseline, years, mean ± SD	67.1 ± 7.5	67.7 ± 7.7	0.455
Women, n (%)	110 (59)	95 (54)	0.293
Current smoker, n (%)	6 (3)	6 (3)	0.929
Body mass index ≥30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	43 (23)	44 (25)	0.659
Physical inactivity, n (%)	18 (10)	13 (7)	0.427
Unhealthy diet, n (%)	8 (4)	7 (4)	0.869
Blood pressure ≥140/90 mmHg, n (%)	77 (42)	78 (45)	0.602
Fasting glucose ≥126 mg/dL, n (%)	57 (31)	52 (30)	0.795
Total cholesterol ≥240 mg/dL, n (%)	27 (15)	19 (11)	0.279
<b>White matter hyperintensities</b>			
Fazekas grade 0 (none), n (%)	49 (27)	58 (33)	0.178
Fazekas grade 1 (mild), n (%)	92 (50)	82 (47)	0.551
Fazekas grade 2 (moderate), n (%)	28 (15)	28 (16)	0.838
Fazekas grade 3 (severe), n (%)	15 (8)	7 (4)	0.101

**Table 2.** Ordinal logistic regression model showing a non-significant association between earlobe crease presence and severity of white matter hyperintensities.

Grades of white matter hyperintensities severity	Odds ratio	95% confidence interval	p value
Earlobe crease	0.72	0.48 – 1.06	0.098
Age	1.09	1.06 – 1.12	<0.001*
Being women	0.99	0.66 – 1.52	0.993
Smoking status	1.21	0.39 – 3.74	0.745
Body mass index ≥30 kg/m <sup>2</sup>	1.13	0.70 – 1.82	0.622
Physical inactivity	2.21	1.07 – 4.57	0.033*
Unhealthy diet	2.51	0.95 – 6.63	0.062
Blood pressure ≥140/90 mmHg	1.23	0.81 – 1.87	0.323
Fasting glucose ≥126 mg/dL	1.12	0.72 – 1.73	0.610
Total cholesterol ≥240 mg/dL	1.52	0.83 – 2.81	0.177

\*Statistically significant result

**Longitudinal component:** The 252 participants who had both baseline and follow-up MTIs (and ELC assessment) were followed for a mean of 6.5±1.4 years, and the total time of follow-up was 1,640 person-years (95% C.I.: 1,594 – 1,685 years). The mean (±SD) age was 65.4±5.9 years (median age: 63.6 years), 139 (55%) were women, 10 (4%) were current smokers, 60 (24%) had a body mass index ≥30 kg/m<sup>2</sup>, 11 (4%) had poor physical activity, 11 (4%) had an unhealthy diet, 96 (38%) had blood pressure ≥140/90 mmHg, 71 (28%) had fasting glucose ≥126 mg/dL and 35 (14%) had total cholesterol blood levels ≥240mg/dL. ELC was present in 126 (50%) subjects.

On baseline MRI, 89 participants (35%) did not have WMH, 130 (52%) had mild, and 33 (13%) had moderate WMH. At follow-up, 51 (20%) individuals did not have WMH, 111 (44%) had mild, 67 (27%) had moderate, and 23 (9%) had severe WMH. A total of 103 (41%) individuals had MRI evidence of WMH progression. Progression from none-to-mild WMH was noticed in 33 cases, from none-to-moderate in five, from mild-to-moderate in 42, from mild-to-severe in 10, and from moderate-to-severe in 13.

Of 126 individuals with ELC, 54 had WMH progression as opposed to 49 of the 126 who did not have ELC (43% versus 39%; p=0.522). A Poisson regression model, using ELC as the exposure and WMH progression as the outcome showed no significant association between both variables, after adjusting for demographics, cardiovascular risk factors, and the time between baseline and follow-up MRIs. Only age at baseline MRI reached independent significance in this model (Table 3). Smoking status was not included in the Poisson regression model due to collinearity with other variables.

**Table 3.** Poisson regression model showing a non-significant association between earlobe crease presence and progression of white matter hyperintensities after a mean of 6.5±1.4 years of follow-up.

White matter hyperintensities progression	Incidence Rate Ratio	95% confidence interval	p value
Earlobe crease	1.02	0.69 – 1.51	0.923
Age at baseline	1.04	1.01 – 1.07	0.007*
Being women	0.94	0.62 – 1.41	0.763
Body mass index ≥30 kg/m <sup>2</sup>	0.83	0.47 – 1.45	0.505
Physical inactivity	0.80	0.25 – 2.57	0.704
Unhealthy diet	0.79	0.28 – 2.18	0.647
Blood pressure ≥140/90 mmHg	1.05	0.70 – 1.59	0.799
Fasting glucose ≥126 mg/dL	0.86	0.54 – 1.36	0.525
Total cholesterol ≥240 mg/dL	1.18	0.66 – 2.10	0.563

\*Statistically significant result

## Discussion

Results of this study suggest that ELC presence is not associated with WMH severity nor related to WMH progression in community-dwelling older adults of Amerindian ancestry. Our findings differ from those reported in cognitively impaired patients from South Korea, in whom ELC was significantly associated with WMH.<sup>13</sup> However, the recruited population and the design of the Korean study were vastly different from those of the present study. Likewise, a Turkish study also found an association between ELC and WMH presence (not WMH severity assessed),<sup>14</sup> but analyses were not adjusted for age or any other covariate, and this was an important shortcoming of this study since the frequency of both ELC and WMH increases with age. Another study of patients admitted to a stroke unit showed no differences in the frequency of ELC across the different categories of ischemic stroke subtypes, suggesting that ELC is not specifically linked to cSVD.<sup>12</sup>

Besides the above-mentioned studies, there is scant additional information on the association between ELC and WMH, which makes the present study the first to unravel the lack of relationship between both variables and, at the same time, to show the independent significance of increased age on this association in both the ordinal logistic (cross-sectional) and the Poisson regression (longitudinal) models.

Regarding pathogenic mechanisms potentially implicated in the previously proposed link between ELC and cSVD, it has been trying to parallel the suggested mechanisms involved in the association between ELC and atherosclerosis with that of ELC and WMH. ELC has traditionally been proposed as a visual sign of collagen and elastin fibers disintegration of the earlobe and thus, a visible sign of arterial wall disease that could be present in the coronary arteries or other vascular beds. Indeed, an autopsy-based report suggested that pathogenetic mechanisms involved in the evolution of atherosclerosis (related to collagen metabolism) may also occur in the skin.<sup>19</sup> In addition, it has been suggested that circulating inflammatory biomarkers (in particular pentraxin-3) and oxidative stress may account for the simultaneous occurrence of ELC and atherosclerosis.<sup>20</sup> Other mechanisms implicated in the simultaneous occurrence of ELC and atherosclerosis include endothelial dysfunction,<sup>21</sup> shortening of telomere length in peripheral blood cells,<sup>22</sup> decreased macrophages activity,<sup>23</sup> and low circulating levels of the polypeptide hormones adipon and irisin.<sup>24</sup> A novel hypothesis elaborates on the role of the age-suppressing hormone Klotho in the pathogenesis of the association between ELC and atherosclerosis.<sup>25</sup> Despite all these assumptions, mechanisms addressing the association between ELC and cardio- or cerebrovascular complications are not fully understood thus far.

It is noteworthy the high frequency of ELC in the study population (49% and 50% for subjects participating in the cross-sectional and longitudinal components of the study, respectively). These percentages are considerably higher than those reported in some but not all studies.<sup>13,14</sup> Differences in frequency can be explained by the ethnic background and the age of the present study population ( $\geq 60$  years) since it is well-known that ELC frequency increases with age and is more prevalent in certain races/ethnic groups.

Major strengths of our study include the population-based design with an unbiased enrollment of participants as well as the cross-sectional and the longitudinal components, which allowed the evaluation of the association between ELC presence and WMH at baseline as well as the role of ELC on WMH progression after more than six years of follow-up. The fact that Atahualpa residents may not be representative of people living in other settings or belonging to other races/ethnic groups, might be a limitation.

## Conclusion

ELC is not related to WMH severity or progression in older adults and should not be used as a reliable screening test to identify those needing a brain MRI. Further studies using a similar design must be carried out in different races/ethnic groups to confirm or deny our findings.

## Referencias

1. Frank ST. Aural sign of coronary-artery disease. *N Engl J Med.* 1973;289:327-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197308092890622>
2. Elliott WJ. Ear lobe crease and coronary artery disease. 1,000 patients and review of the literature. *Am J Med.* 1983;75:1024-32. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90883-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90883-5)
3. Tranchesi Júnior B, Barbosa V, de Albuquerque CP, Caramelli B, Gebara O, Santos Filho RD, et al. Diagonal earlobe crease as a marker of the presence and extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1992;70:1417-20. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)90292-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)90292-7)
4. Shmilovich H, Cheng VY, Rajani R, Dey D, Tamarrappoo BK, Nakazato R, et al. Relation of diagonal ear lobe crease to the presence, extent, and severity of coronary artery disease determined by coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol.* 2012;109:1283-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.12.024>
5. Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, Schnohr P, Jensen GB, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Visible age-related signs and risk of ischemic heart disease in the general population: a prospective cohort study. *Circulation.* 2014;129:990-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001696>
6. Wang Y, Mao LH, Jia EZ, Li ZY, Ding XQ, Ge

- PC, et al. Relationship between diagonal earlobe creases and coronary artery disease as determined via angiography. *BMJ Open*. 2016;6:e008558. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008558>
7. Guțiu IA, Galețescu E, Guțiu LI, Răducu L. Diagonal earlobe crease: a coronary risk factor, a genetic marker of coronary heart disease, or a mere wrinkle. Ancient Greco-Roman evidence. *Romanian J Intern Med Rev Roum Med Interne*. 1996;34:271-8.
  8. Del Brutto OH, Mera RM, Costa AF, Zambrano M, Sedler MJ. The Association between Earlobe Crease (Frank's Sign) and Abnormal Ankle-Brachial Index Determination Is Related to Age: A Population-Based Study. *Int J Vasc Med*. 2018;2018:4735731. <https://doi.org/10.1155/2018/4735731>
  9. Del-Brutto OH, Costa AF, Mera R, Del-Brutto OH, Costa AF, Mera R. Intracranial Atherosclerosis And The Earlobe Crease (Frank's Sign). A Population Study. *Rev Ecuat Neurol*. 2018;27:20-4.
  10. Park JK, Kim HJ, Chang SJ, Koh SB, Koh SY. Risk factors for hemorrhagic stroke in Wonju, Korea. *Yonsei Med J*. 1998;39:229-35. <https://doi.org/10.3349/ymj.1998.39.3.229>
  11. Pacci F, Bersano A, Brigo F, Reggiani S, Nardone R. Diagonal earlobe crease (Frank's sign) and increased risk of cerebrovascular diseases: review of the literature and implications for clinical practice. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2020;41:257-62. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04080-2>
  12. Sánchez-Cirera L, Bashir S, Ciscar A, Marco C, Cruz V, Terceño M, et al. Prevalence of the Frank's sign by aetiopathogenic stroke subtype: A prospective analysis. *PloS One*. 2021;16:e0261080. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261080>
  13. Lee JS, Park S, Kim HJ, Kim Y, Jang H, Kim KW, et al. Diagonal Earlobe Crease is a Visible Sign for Cerebral Small Vessel Disease and Amyloid- $\beta$ . *Sci Rep*. 2017;7:13397. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13370-8>.
  14. Ata Korkmaz HA. Relationship between the earlobe crease and brain white matter abnormalities in apparently healthy subjects. *Turk J Med Sci*. 2019;49:604-9. <https://doi.org/10.3906/sag-1812-124>
  15. Del Brutto OH, Mera RM, Costa AF, Zambrano M, Viteri EM, Nader JA, et al. The search of surrogates for neuroimaging studies for research purposes: The Atahualpa Project Experience. *Rev Ecuat Neurol*. 2017;26:128-34.
  16. Del Brutto OH, Mera RM, Costa AF, Rumbela DA, Recalde BY, Peñaherrera E, et al. Decreased Nighttime Heart Rate Variability and Progression of White Matter Hyperintensities of Presumed Vascular Origin. A Prospective Study in Community-Dwelling Older Adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2022;31:106479. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106479>
  17. Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, Asplund K, Bogousslavsky J, Chabriat H, et al. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability -- the LADIS study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology*. 2005;24:51-62. <https://doi.org/10.1159/000081050>
  18. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121:586-613. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703>
  19. Patel V, Champ C, Andrews PS, Gostelow BE, Gunasekara NP, Davidson AR. Diagonal earlobe creases and atheromatous disease: a postmortem study. *J R Coll Physicians Lond*. 1992;26:274-7.
  20. Koyama T, Watanabe H, Ito H. The association of circulating inflammatory and oxidative stress biomarker levels with diagonal earlobe crease in patients with atherosclerotic diseases. *J Cardiol*. 2016;67:347-51. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.06.002>
  21. Oda N, Maruhashi T, Kishimoto S, Kajikawa M, Iwamoto Y, Iwamoto A, et al. Relation of the Bilateral Earlobe Crease to Endothelial Dysfunction. *Am J Cardiol*. 2017;119:1983-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.03.029>
  22. Tzanetakou IP, Katsilambros NL, Benetos A, Mikhailidis DP, Perrea DN. «Is obesity linked to aging?»: adipose tissue and the role of telomeres. *Ageing Res Rev*. 2012;11:220-9. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.12.003>
  23. Sapira JD. Earlobe creases and macrophage receptors. *South Med J*. 1991;84:537-8. <https://doi.org/10.1097/00007611-199104000-00038>
  24. Wei N, Zhang R, Zhu Z, Li R, Yu Q, Wang Q, et al. Adropin and Irisin Deficiencies Are Associated With Presence of Diagonal Earlobe Crease in CAD Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:719763. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.719763>
  25. Wang J, Zhu ZF, Liu FQ, Liu C, Ou-Yang AM, Chen WW, et al. Patients with Earlobe Crease May Associate with Lower Concentration of the Age-Suppressing Hormone Klotho. *Int J Gen Med*. 2021;14:8797-803. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S300309>

**Conflicting Interests:** The authors declared no potential conflicts of interest to disclose.

**Source of Funding:** Study supported by Universidad Espíritu Santo – Ecuador.

# Evaluación de la calidad de las guías de práctica clínica sobre enfermedad vascular cerebral aguda mediante la herramienta AGREE II

## *Quality assessment of clinical practice guidelines on stroke using the AGREE II tool*

Marco Vinicio Culqui-Sánchez MD,<sup>1</sup> Andrés Sebastián Herdoíza-Almeida<sup>2</sup>

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar de calidad de guías de manejo clínico de la enfermedad vascular cerebral aguda entre el año 2010 y 2021. **Métodos:** Evaluación mediante instrumento AGREE II. Se realizó correlación intraclase par dos observadores y se analizó el acuerdo sobre objetivos de presión arterial y uso de escalas prehospitatorias. **Resultados:** se incluyeron 21 guías de práctica clínica. La correlación entre observadores fue de 0.88 (95% IC: 0.69-0.95). La puntuación más alta alcanzó la claridad de la presentación mientras que la más baja fue aplicabilidad. Nueve guías (42.9%) fueron "recomendadas," siete "no recomendadas" (33.3%) y 5 fueron "recomendadas, pero con modificaciones." Existe acuerdo en los objetivos de presión arterial en la fase inicial. La escala Fast fue la más recomendada. **Conclusiones:** Menos de la mitad de las guías analizadas fueron recomendadas para su uso clínico. A partir de 2016 las guías han demostrado mejoras sustanciales en su calidad. La implementación y uso activo de las guías requiere fortalecer la aplicabilidad e independencia editorial.

**Palabras clave:** enfermedad vascular cerebral aguda, guía de práctica clínica, calidad.

### Abstract

**Objective:** evaluate the quality assessment of the treatment guidelines for stroke between 2010 and 2021. **Methods:** Evaluation by AGREE II instrument. Intraclass correlation was performed for two observers, and it was analyzed the consensus on blood pressure goals and the use of prehospital scales. **Results:** 21 clinical practice guidelines were included. The consensus between observers was 0.88 (95% CI: 0.69-0.95). The highest score was for clarity of presentation, while the lowest was for applicability. Nine guidelines (42.9%) were "recommended," seven were "not recommended" (33.3%) and five were "recommended, but with modifications." There is consensus on the blood pressure goals in the initial phase. The Fast scale was the most recommended. **Conclusions:** Less than half of the guidelines analyzed were recommended for clinical use. Since 2016, the guidelines have shown substantial improvements in their quality. Implementing and actively utilizing the guidelines demands strengthening the applicability and editorial independence.

**Keywords:** Stroke, clinical practice guideline, quality.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 32, N° 1, 2023

### Introducción

La enfermedad cerebrovascular constituye un importante problema de salud a nivel mundial.<sup>1</sup> La mortalidad reportada para países de Latinoamérica se aproxima al 30 por cada 100.000 habitantes.<sup>2</sup> En Ecuador esta patología se perfila como la tercera causa de mortalidad, significando un importante impacto social y económico en nuestro país.<sup>3</sup> Acorde a la tendencia mundial, se han desarrollado paulatinamente sistemas de código Ictus ante la necesidad de optimizar la actitud frente al enfermo que requiere atención urgente.<sup>4</sup> A pesar del acceso a varias guías de manejo sobre enfermedad vascular cerebral aguda, muchos aspectos del

manejo inicial aún evidencian discrepancias entre unidades de atención de emergencia. El objetivo de esta investigación fue evaluar la calidad de las guías de manejo de la enfermedad vascular cerebral aguda, enfatizando el análisis de las recomendaciones en presión arterial óptima en emergencia y uso de escalas de diagnóstico clínico pre hospitalario.

### Metodología

**Búsqueda de datos:** Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) sobre enfermedad vascular cerebral aguda en bases de datos, sociedades de neurología, entidades compiladoras y desarrolladores de guías. En len-

<sup>1</sup> Médico General, Universidad UTE, Quito, Ecuador.

<sup>2</sup> Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Universidad UTE, Quito, Ecuador.

Correspondencia:

Andrés Sebastián Herdoíza Almeida, MD.

Conjunto la Arquería, Geovanny Calles y Neptaly Godoy, Quito, Ecuador.

E-mail: andresaherdoiza@gmail.com



guaje natural se incluyó los términos stroke, ictus y evento cerebro vascular y en lenguaje controlado MeSH ("Stroke," "Apoplexy," "Cerebral Stroke," "Cerebrovascular accident," "Vascular accident") (Tabla 1).

**Criterios de inclusión y exclusión:** Se incluyeron GPC publicadas a partir de 2010 hasta 2021 en idioma inglés y español. No se incluyeron pacientes pediátricos (menores a 15 años).

**Recolección de datos:** La información requerida se centró en: título, año, organización que elaboró la guía, país de origen y fuente de financiación. Un revisor extrajo la información vinculada al escenario pre hospitalario y otro revisor analizó la información en emergencia.

### Análisis estadístico

El análisis descriptivo de cada guía, incluyó el país, tipo de organización, año de publicación e idioma. Siguiendo las

**Tabla 1.** Sitios de búsqueda para identificación de guías de práctica clínica.

Bases de datos genéricas	Links
MEDLINE (PubMed)	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a>
TRIP database	<a href="http://www.tripdatabase.com">http://www.tripdatabase.com</a>
Entidades compiladoras	
Canadian Medical Association Infobase: Clinical Practice Guidelines	<a href="https://www.joulecm.ca/cpg/homepage">https://www.joulecm.ca/cpg/homepage</a>
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud-España	<a href="https://www.portal.guiasalud.es/gpc/">https://www.portal.guiasalud.es/gpc/</a>
Agency for Healthcare Research and Quality-EEUU	<a href="http://www.ahrq.gov/">http://www.ahrq.gov/</a>
GRADE guidelines repository- Epistemonikos	<a href="https://www.epistemonikos.org/en/groups/grade_guideline">https://www.epistemonikos.org/en/groups/grade_guideline</a>
Desarrolladores de guías	
Guidelines International Network (GIN)	<a href="https://www.g-i-n.net/">https://www.g-i-n.net/</a>
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	<a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	<a href="http://www.sign.ac.uk">http://www.sign.ac.uk</a>
United States Preventive Service Task Force (USPSTF)	<a href="https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/">https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/</a>
Canadian Task Force in Preventive Health Care (CTFPHC)	<a href="https://www.canadiantaskforce.ca/">https://www.canadiantaskforce.ca/</a>
Stroke Foundation	<a href="https://www.strokefoundation.org.au/">https://www.strokefoundation.org.au/</a>
Canadian Stroke Best Practices	<a href="https://www.strokebestpractices.ca/">https://www.strokebestpractices.ca/</a>
Canadian Partnership for Stroke Recovery	<a href="https://www.canadianstroke.ca/">https://www.canadianstroke.ca/</a>
American Stroke Association	<a href="https://www.stroke.org/">https://www.stroke.org/</a>
European Stroke Organization	<a href="https://www.eso-stroke.org/">https://www.eso-stroke.org/</a>
Institute for Clinical Systems Improvement	<a href="https://www.icsi.org/">https://www.icsi.org/</a>
New Zealand Guidelines Group	<a href="https://www.health.govt.nz/">https://www.health.govt.nz/</a>
World Stroke Organization	<a href="https://www.world-stroke.org/">https://www.world-stroke.org/</a>
WHO guidelines	<a href="https://www.who.int/publications/who-guidelines">https://www.who.int/publications/who-guidelines</a>

recomendaciones del manual AGREE II<sup>5</sup> las puntuaciones de los dominios se calcularon, sumando todos los puntos de los ítems individuales del dominio y estandarizando el total, como un porcentaje sobre la máxima puntuación posible para ese dominio. Mediante coeficiente de correlación intraclass se estableció el nivel de correlación entre los observadores. Se utilizó la escala de Landis y Koch: de 0,01 y 0,20 correlación leve, de 0,21 a 0,40 regular, de 0,41 a 0,60 moderada, de 0,61 a 0,80 sustancial y de 0,81 a 1,00 muy buena.<sup>6</sup> Se consideró una puntuación mayor al 60 % como criterio para determinar que los dominios fueron abordados correctamente.<sup>7</sup> El criterio de alta calidad se definió si tres o más de estos dominios obtuvieron una puntuación sobre el 60 %, incluyendo el rigor del desarrollo.<sup>8</sup> Se utilizó un intervalo de confianza (IC) del 95%. Los análisis se realizaron en el programa SPSS versión 24.

### Herramienta AGREE II

La herramienta Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) es el instrumento recomendado para la evaluación del proceso y la calidad de los informes de guías de práctica clínica. Su primera publicación fue en 2003, siendo actualizada y refinada metodológicamente para 2009. Está compuesta por 23 ítems y seis dominios estructurados en escala Likert de 7 puntos, (1 “muy en desacuerdo” a 7 “muy de acuerdo”)<sup>5</sup>

Contenido de cada dominio:<sup>4</sup>

**Dominio 1:** objetivo y propósito

Describe el objetivo de la guía, consta de tres ítems que involucran la población y la enfermedad estudiada.

**Dominio 2:** participación de los implicados

Describe la participación del grupo humano interesado. Corresponde a 4 ítems en los que se describe quienes trabajaron en la elaboración de la guía y los potenciales usuarios.

**Dominio 3:** rigor en la elaboración

Considera como se llevó a cabo la búsqueda y síntesis de la evidencia, la metodología usada para elaboración de recomendaciones y proceso de actualización.

**Dominio 4:** calidad de la presentación

Estructurado en 3 ítems, se refiere al control de la ambigüedad de las recomendaciones, la especificidad de estas y la facilidad con la que se identifican en el documento.

**Dominio 5:** aplicabilidad

Aborda las barreras en la implementación y monitoreo de la guía.

**Dominio 6:** independencia editorial

Establece un análisis de la transparencia y posibles sesgos en las recomendaciones, así como los conflictos de intereses.

## Resultados:

### Características de las guías

Siguiendo el flujo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)<sup>9</sup> se generaron 247 registros. Tras retirar duplicados, analizar resúmenes, títulos y finalmente realizar una lectura completa de los documentos, se incluyeron 21 GPC (Figura 1). Nueve guías correspondieron al periodo entre 2010 a 2015 y doce al periodo 2016 a 2021. Diecisiete guías se elaboraron en inglés y cinco en español. Tres guías fueron elaboradas en Estados Unidos, 2 en Inglaterra, España, Australia y China, mientras que una guía en Sudáfrica, Mongolia, Catar, Malasia, Brasil, Colombia, Perú y Argentina. Seis guías utilizaron sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para evaluación de la evidencia y grado de recomendación, cinco guías utilizaron la metodología del American College of Cardiology, siete guías utilizaron otras metodologías, y una guía no reportó el sistema utilizado. Dieciséis guías enfocaron su contenido exclusivamente a evento isquémico, cuatro hacia evento isquémico y hemorrágico, dos de ellas se enfocaron en evento hemorrágico (Tabla 2). La consistencia de las recomendaciones sobre objetivos

de presión arterial se planteó en tres escenarios: evento isquémico candidato a fibrinolítico, evento isquémico no candidato a fibrinolítico y evento hemorrágico. Dos guías no generaron ninguna recomendación. Once guías indicaron, como límite inicial máximo de presión arterial sistólica, 220 mm Hg y diastólica 110 mm Hg. Siete guías especificaron un máximo de 10 a 25 % de descenso de presión en las primeras 24 a 48 horas en caso de iniciar tratamiento. En los candidatos a fibrinolítico, ocho guías señalaron como objetivo presiones menores a 185/110 mm Hg. Para los eventos hemorrágicos todos coinciden en tratar a pacientes con presión sistólica entre 150 y 220 mm Hg con un objetivo de seguridad de sistólica de 140 mm Hg. En el análisis de recomendaciones sobre escalas pre hospitalarias se identificó que diez guías recomiendan utilizar la escala FAST (face, arm, speech,time), cinco guías otras escalas, como CPSS (Cincinnati Prehospital Stroke Scale) y LAPSS (Los Angeles Prehospital Stroke Screen), dos guías recomiendan utilizar escalas sin especificar cuál y cuatro guías no realizaron recomendaciones (Tabla 3).

### Calidad de las guías

El acuerdo entre los dos investigadores para la evaluación global de las guías fue de 0.88 (95% IC: 0.69-0.95). Las puntuaciones estandarizadas y las recomendaciones generales se resumen en la tabla 4. La puntuación más alta alcanzó la claridad de la presentación, mientras que el más bajo fue para la aplicabilidad (Tabla 5).

### Dominio 1:

#### Objetivo y propósito

El promedio fue 66,67% (SD=31.84); Trece guías (61.9%) superaron un score de 60% (Tabla 4).

### Dominio 2:

#### Participación de los implicados

La puntuación promedio fue de 64,81% (SD=30.13%); Trece guías (61.9%) superaron un score de 60% (Tabla 4).

### Dominio 3:

#### Rigor en la elaboración

La puntuación promedio fue de 54,71% (SD = 38,6%); Once guías (52.4%) superaron un score de 60% (Tabla 4)

### Dominio 4:

#### Calidad de la presentación

La puntuación promedio fue de 76,85% (SD=19,73%); 19 guías (90.5%) superaron un score de 60% (Tabla 4).

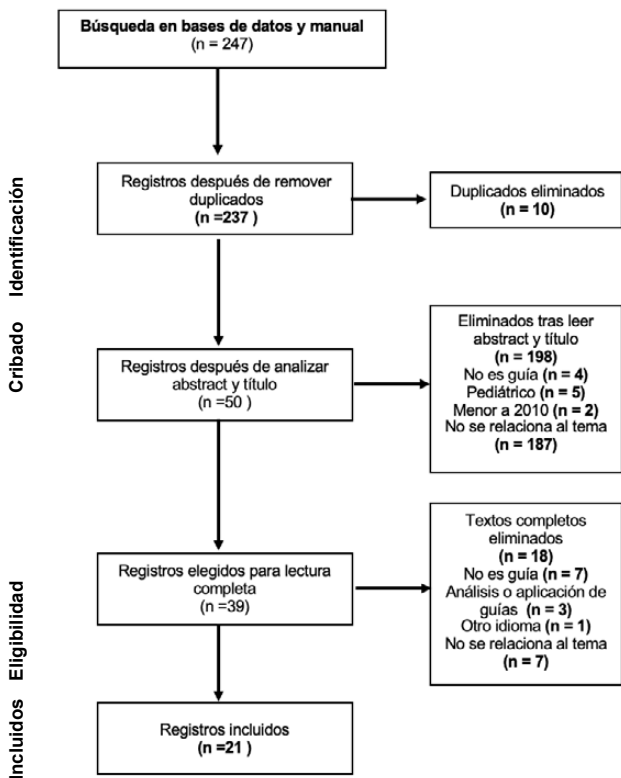


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA sobre guías de práctica clínica en evento cerebro vascular.

## Dominio 5:

### Aplicabilidad

La puntuación promedio fue de 40% (SD=37,73%); ocho guías (38.1%) superaron un score de 60% (Tabla 4).

## Dominio 6:

### Independencia editorial

La puntuación promedio fue de 53,97% (SD=35,39%); once guías (52.4%) superaron un score de 60% (Tabla 4).

## Evaluación general

Entre las 21 GPC evaluadas, nueve (42,9 %) se catalogaron como “recomendadas,” siete se indicaron como “no recomendadas” (33,3 %) y 5 fueron “recomendadas, pero con modificaciones.” En la evaluación global de las

GPC identificamos 13 como calidad alta y 8 como calidad baja. Todas las guías recomendadas sobrepasaron el 90% en todos los dominios evaluados. El score promedio para las guías entre 2010 y 2015 fue 45,43 (SD=36,75) mientras que en el grupo de 2016 a 2021 fue de 68,17 (SD=29.68) con un p valor: 0,00028 (Figura 2).

## Discusión

Las GPC se definen como declaraciones desarrolladas con la finalidad de apoyar la toma de decisiones clínicas.<sup>31</sup> Esta investigación presenta un enfoque innovador en evaluación de GPC sobre la enfermedad vascular cerebral aguda al establecer una apreciación de la calidad agregada a un análisis de metas de presión arterial en emergencia y escalas diagnósticas en el medio pre hospitalario.

**Tabla 2.** Características de las guías de práctica clínica análisis mediante herramienta AGREE II

Guías	Organización	Año	País	Lenguaje	Método para evaluar la calidad y fuerza de la evidencia
South African guideline for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2010: a guideline from the South African Stroke Society (SASS) and the SASS Writing Committee <sup>10</sup>	South African Stroke Society	2010	Sudáfrica	Inglés	European Stroke Organisation
Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo <sup>11</sup>	Sociedad Española de Neurología	2011	España	Español	Center for Evidence Based Medicine [CEBM]
Guidelines for Management of Stroke <sup>12</sup>	Mongolian Neurology Association's	2012	Mongolia	Inglés	No se reporta
Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part I <sup>13</sup>	Brazilian Stroke Society	2012	Brasil	Inglés	Universidad de Oxford
Accidente Cerebro Vascular Isquémico en personas de 15 años y más <sup>14</sup>	Ministerio de Salud de Chile	2013	Chile	Español	Sistema propio
Clinical practice guidelines in intracerebral haemorrhage <sup>15</sup>	Sociedad Española de Neurología	2013	España	Español	Universidad de Oxford
Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage <sup>16</sup>	American Heart Association/American Stroke Association	2015	EEUU	Inglés	American College of Cardiology (ACC)/AHA
Guía de Práctica Clínica: para el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación del episodio agudo del Ataque Cerebrovascular isquémico en población mayor de 18 años <sup>17</sup>	Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano	2015	Colombia	Español	GRADE
National clinical guideline for stroke <sup>18</sup>	Royal College of Physicians	2016	Inglaterra	Inglés	Sistema propio
Clinical Guidelines for Stroke Management 2017 <sup>19</sup>	Stroke Foundation	2017	Australia	Inglés	GRADE
Canadian Stroke Best Practice Recommendations for Acute Stroke Management: Prehospital, Emergency Department, and Acute Inpatient Stroke Care, 6th Edition, Update 2018 <sup>20</sup>	Canadian Stroke Best Practices and Quality Advisory Committees	2018	Canadá	Inglés	Canadian Stroke Best Practices Advisory Committee
Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management (NG128) <sup>21</sup>	National Institute for Health and Care Excellence	2019	Inglaterra	Inglés	GRADE
Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association <sup>22</sup>	American Heart Association/American Stroke Association	2019	EEUU	Inglés	American College of Cardiology (ACC)/AHA
Manejo Agudo del Accidente Cerebrovascular Isquémico en población adulta <sup>23</sup>	Grupo de expertos Clínica Delgado	2019	Perú	Español	GRADE
Consenso sobre accidente cerebrovascular isquémico agudo <sup>24</sup>	Sociedad neurológica Argentina	2019	Argentina	Español	American college of cardiology (ACC)/AHA
Diagnosis and Initial Treatment of Ischemic Stroke <sup>25</sup>	Institute for Clinical Systems Improvement	2019	EEUU	Inglés	GRADE
Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders: executive summary and 2019 update on organizational stroke management <sup>26</sup>	Chinese Stroke Association	2020	China	Inglés	American College of Cardiology (ACC)/AHA
2020 Guideline for Prehospital Management, Emergency Evaluation and Treatment of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the Taiwan Society of Emergency Medicine and Taiwan Stroke Society <sup>27</sup>	Taiwan Society of Emergency Medicine and Taiwan Stroke Society	2020	Malasia	Inglés	American College of Cardiology (ACC)/AHA
The diagnosis & management of stroke and transient ischaemic attack <sup>28</sup>	Ministry of public health Qatar	2021	Suiza	Inglés	U.S./ Canadian Preventive Services Task Force
Management of Ischaemic Stroke (3rd Edition) <sup>29</sup>	Malaysian Society of Neurosciences				U.S./ Canadian Preventive Services Task Force
Latest European Stroke Organization Guidelines <sup>30</sup>	European Stroke Organization				GRADE

**Tabla 3.** Recomendaciones sobre presión arterial en emergencia y uso de escalas de evaluación prehospitalaria

Guía de práctica clínica	Recomendación sobre presión arterial en emergencia	Recomendación sobre escalas prehospitalarias
Bryer et al. <sup>10</sup>	Guía sobre evento isquémico: Tratar TAS mayor a 220 mmHg y TAD 120 mmHg (se debe disminuir un 15% en las primeras 24 horas). En caso de requerir fibrinolítico TAS máxima de 180 mmHg.	Los paramédicos deben poder diagnosticar un accidente cerebrovascular utilizando instrumentos simples como el FAST
Alonso de Leciana <sup>11</sup>	Guía sobre evento isquémico: objetivo: TAS 110–180 mmHg y TAD 70-105 mmHg. Solo se recomienda tratar si la TAS es >185 mmHg y la TAD >105 mmHg.	Ninguna recomendación
G. Tsagaankhuu & A. Kuruvilla <sup>12</sup>	Guía sobre evento isquémico y hemorrágico: Tratar TAS sea mayor a 220 mmHg y TAD 120 mmHg en mediciones repetidas o severa falla cardíaca, disección aórtica o encefalopatía hipertensiva. En caso de requerir fibrinolítico TAS >185 mmHg o TAD >110 mmHg.	Escala FAST, Cincinnati o Ángeles
Oliveira-Filho et al. <sup>13</sup>	Guía sobre evento isquémico: Tratar TAS mayor a 220 mmHg y TAD 120 mmHg. No exceder una reducción del 15% en las primeras 24 horas.	Escalas de Cincinnati y Los Ángeles
Minsal <sup>14</sup>	Guía sobre evento isquémico: Se sugiere TAS mayor a 140 mmHg y la PAD mayor a 90 mmHg. Tratar hipertensión solo en caso de IAM, disección aórtica o si se somete a trombolisis.	Escalas de Cincinnati o Los Ángeles
Rodríguez-Yáñez et al. <sup>15</sup>	Guía sobre evento hemorrágico: Se recomienda tratamiento TAS superior a 180 mmHg. La reducción hasta 140 mmHg es segura.	Ninguna recomendación
Hemphill et al. <sup>16</sup>	Guía sobre evento hemorrágico: TAS entre 150 y 220 mmHg y sin contraindicaciones de tratamiento, una reducción a 140 mmHg es segura.	Ninguna recomendación
Turriago <sup>17</sup>	Guía sobre evento isquémico: tratar si TA mayor a 220/120 mmHg, disminuir un 15% en las primeras 24 horas de inicio de los síntomas. Seleccionados para trombolíticos: objetivo menor a 185/110 mmHg.	Escalas de Los Ángeles. Se recomienda el uso de la herramienta OPSS, en escenarios clínicos en donde no sea posible realizar glucometría para aplicar la escala de atención prehospitalaria LAPSS
Anthony Rudd <sup>18</sup>	Evento hemorrágico: primeras 6 horas tratar si se presenta con TAS sobre 150 mmHg hasta TAS 140 mmHg por 7 días a menos que presente: ECG 5 o menos, hematoma grande, causa de hematoma indeterminada, plan de cirugía evacuadora. Evento isquémico: El objetivo es disminuir TAS por debajo de 130 mmHg, excepto en pacientes con estenosis carotídea bilateral severa (objetivo 140 a 150 mmHg).	Escala FAST. Se requiere más evidencia antes de que el Grupo de Trabajo pueda recomendar el uso de otras herramientas de detección.
Anzcor <sup>19</sup>	Guía sobre evento isquémico: tratar TA mayores 220/120 mmHg, disminuir un 20% en las primeras 24 horas de inicio de los síntomas. Seleccionados para trombolíticos: objetivo menor a 185/110 mmHg.	Escala FAST
Boulanger et al. <sup>20</sup>	Guía sobre evento isquémico: Tratar TAS mayor a 220 mmHg y TAD 120 mmHg en las primeras 24 horas. No exceder una reducción del 15 al 25%. Seleccionados para trombolíticos: objetivo menor a 180/105 mmHg.	Escala FAST y Cincinnati
Li et al. <sup>21</sup>	Evento hemorrágico: Objetivo de TAS: 130-140 mmHg Evento isquémico: Objetivo < 185/110 mmHg en candidatos a trombolisis.	Escala FAST
Powers et al. <sup>22</sup>	Guía sobre evento isquémico: Objetivo TA < 185/110 mmHg en candidatos a trombolisis y trombectomía.	Se deben usar herramientas estandarizadas para la detección de accidentes cerebrovasculares.
Zamalloa César et al. <sup>23</sup>	Guía sobre evento isquémico: Objetivo TA < 185/110 mmHg en candidatos a trombolisis y trombectomía.	Escala FAST
Pigretti <sup>24</sup>	Guía sobre evento isquémico: Presión arterial límite 185/110 mmHg en los que van a ser sometidos a trombolisis mientras que se acepta presión arterial límite 220/110 mmHg a los que no sean candidatos a dicho tratamiento.	Escalas de Cincinnati o Los Ángeles
Anderson et al. <sup>25</sup>	Guía sobre evento isquémico: Objetivo TA <185/110 mmHg en candidatos a trombolisis. Disminuir 15% en las primeras 24 horas.	Escala FAST, Cincinnati o Los Ángeles
Liu et al. <sup>26</sup>	Guía sobre evento isquémico: Objetivo <185/110 mmHg en candidatos a trombolisis Objetivo: TAS ≤180-100 mmHg antes de fibrinólisis intrarterial	Ninguna recomendación
Hsieh et al. <sup>27</sup>	Guía sobre evento isquémico: ninguna recomendación.	Se recomienda utilizar herramientas de evaluación del accidente cerebrovascular.
Al-Katheeri <sup>28</sup>	Sobre evento hemorrágico: Objetivo de TAS: 130-140 mmHg Sobre evento isquémico: Tratar si TAS ≥200 mmHg o TAD ≥120 mmHg con uno o más: severa falla cardíaca, disección aórtica o encefalopatía hipertensiva, preeclampsia, eclampsia, nefropatía hipertensiva, hemorragia intracerebral.	Se recomienda la herramienta FAST
Basri <sup>29</sup>	Objetivo: TAS ≤180/110 mmHg en candidatos de fibrinólisis. Guía sobre evento isquémico: No tratar si TAS < 220 mmHg o TAD <120 mmHg.	Escala FAST o BE-FAST. Se puede usar la escala de Cincinnati o Los Ángeles
Fonseca et al. <sup>30</sup>	Una presión arterial aceptable es 160-180/90-100 mmHg. Guía sobre evento isquémico transitorio: ninguna recomendación sobre presión arterial	No se puede recomendar una escala específica

TA: tensión arterial, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, FAST: Face-Arm-Speech Test, BE-FAST: balance, Face-Arm-Speech Test, OPS: Ontario Prehospital Stroke Screening Tool, ACV: accidente cerebro vascular

En nuestro estudio, 21 GPC cumplieron criterios de elegibilidad. Un trabajo similar en China incluyó mediante otras estrategias de búsqueda 66 GPC<sup>32</sup> mientras que una revisión sistemática de evaluación de calidad registró hasta 108 GPC.<sup>33</sup> En 11 de los documentos, el dominio “rigor del desarrollo” superó el 60 % siendo un dominio fundamental al implicar la base metodológica para el desarrollo de la

misma. Según recomendaciones de algunos grupos especializados, el valor de corte del 60 % en este dominio podría definir la calidad como alta o baja.<sup>8,34,35</sup> Identificamos que 9 GPC fueron recomendadas, 5 recomendadas con modificaciones y 7 no recomendadas. Trabajos de investigación de la región, como la guía colombiana publicada en 2015, no encontró como recomendable a ninguna guía publicada

**Tabla 4.** Puntuación estandarizada para las guías de práctica clínica mediante herramienta AGREE II

Guía	Objetivo y propósito (%)	Participación de los implicados (%)	Rigor en la elaboración (%)	Calidad de la presentación (%)	Aplicabilidad (%)	Independencia editorial (%)	Recomendación general	Calidad
Bryer et al. <sup>10</sup>	50	36,1	9,4	77,8	24	50	No recomendada	Baja
Alonso de Leciñana <sup>11</sup>	11,1	22,2	13,5	80,6	10	12,5	No recomendada	Baja
G. Tsagaankhuu & A. Kuruville <sup>12</sup>	44,4	50	,00	77,8	,00	,00	No recomendada	Baja
Oliveira-Filho et al. <sup>13</sup>	8,3	13,9	3,1	66,7	,00	4,2	No recomendada	Baja
Minsal <sup>14</sup>	97,2	91,7	92,7	91,7	74	91,7	Recomendada	Alta
Rodríguez-Yáñez et al. <sup>15</sup>	13,9	19,4	4,2	77,8	4	12,5	No recomendada	Baja
Hemphill et al. <sup>16</sup>	63,9	63,9	46,9	80,6	,00	20,8	Recomendada, con modificaciones	Alta
Turriago <sup>17</sup>	100	94,4	94,9	97,2	94	87,5	Recomendada	Alta
Anthony Rudd <sup>18</sup>	100	94,4	94,8	88,9	88	83,3	Recomendada	Alta
Anzcor <sup>19</sup>	91,7	88,9	96,8	100	90	91,7	Recomendada	Alta
Boulanger et al. <sup>20</sup>	88,9	94,4	92,7	86,1	80	83,3	Recomendada	Alta
Li et al. <sup>21</sup>	88,9	86,1	91,7	94,4	94	91,7	Recomendada	Alta
Powers et al. <sup>22</sup>	83,3	86,1	75	77,8	32	62,5	Recomendada, con modificaciones	Alta
Zamalloa César et al. <sup>23</sup>	83,3	86,1	85,4	77,8	72	70,8	Recomendada	Alta
Pigretti <sup>24</sup>	38,9	36,1	10,4	38,9	,00	12,5	No recomendada	Baja
Anderson et al. <sup>25</sup>	55,6	36,1	29,2	72,2	,00	45,8	Recomendada, con modificaciones	Baja
Liu et al. <sup>26</sup>	25	25	6,3	13,9	,00	8,3	No recomendada	Baja
Hsieh et al. <sup>27</sup>	88,9	97,2	60	61,1	18	83,3	Recomendada	Alta
Al-Katheeri <sup>28</sup>	75	83,3	77,1	77,8	30	79,2	Recomendada, con modificaciones	Alta
Basri <sup>29</sup>	94,4	63,9	75	83,3	58	41,7	Recomendada, con modificaciones	Alta
Fonseca et al. <sup>30</sup>	97,2	91,7	90,6	91,7	72	100	Recomendada	Alta

**Tabla 5.** Promedio de calidad para cada dominio AGREE II en 21 guías de práctica clínica sobre enfermedad vascular cerebral aguda

Dominio	Promedio de la calidad
Alcance y objetivo	66,67%
Participación de los implicados	64,81%
Rigor en la elaboración	54,71%
Claridad de la presentación	76,85%
Aplicabilidad	40,00%
Independencia editorial	53,97%

hasta la fecha de emisión del documento.<sup>36</sup> Por su parte, una publicación más actual en Perú solo encontró tres guías con criterio de “recomendadas”<sup>34</sup> siendo el dominio de alcance y objetivo el mejor puntuado. En nuestros resultados y en congruencia con la mayor parte de las investigaciones, se reportan carencias en las estrategias de búsqueda y selección de estudio. Los dominios con mayor puntuación fueron “alcance y propósito” y “claridad de presentación” mientras los dominios con menor puntuación fueron “aplicabilidad e independencia editorial.” A 13 GPC se las clasificó como de alta calidad y a 8 como baja calidad. En un estudio sobre hemorragia subaracnoidea los autores determinaron la necesidad de fortalecer los dominios de “aplicabilidad” e “independencia editorial” en concordancia con nuestro estudio.<sup>34</sup> Mediante otras herramientas de evaluación se han conseguido resultados similares. En China, la aplicación del check list RIGHT determinó baja calidad en las guías analizadas.<sup>32</sup>

Nuestro estudio identificó además un impacto significativo en la calidad de las GPC en dependencia al año de publicación, con una mejoría en la calidad global para las publicaciones entre el 2016 y 2021, lo que se atribuyó al desarrollo histórico de herramientas de evaluación de calidad en los últimos años permitiendo orientar una mejor estructura de elaboración. Entre las guías de alta calidad se aprecia un consenso en recomendar un límite de presión arterial máxima. Existe discrepancia en las recomendaciones de uso de escalas para evaluación pre hospitalaria, algunas guías sugieren escalas como: FAST, CPSS Y LAPSS siendo la primera considerada en la mayoría de los documentos. Por otro lado, pocas guías, consideradas de alta calidad, sugieren utilizar escalas sin la necesidad de especificar alguna. Zhelev concluyó que la escala CPSS tuvo la sensibilidad más alta y, por lo tanto, debe preferirse a otras escalas, lo que difiere en las recomendaciones realizadas en las guías de práctica clínica analizadas, ya que existe variabilidad en las escalas propuestas.<sup>36</sup> Entre las limitaciones del estudio se destaca el probable sesgo de selección debido a la limitación de idioma inglés y español. Otra limitante fue el riesgo de sesgo de información debido a la dificultad de asignar las puntuaciones entre 3,4 y 5 en la escala de Likert, los puntos 1 y 7 están definidos claramente en la herramienta AGREE II. Sin embargo, la concordancia entre los revisores fue 0.88 (95 % IC: 0.69-0.95) considerada muy buena. La revisión se centró en directrices globales para ictus, además que incluyen diagnóstico y tratamiento, lo que puede haber resultado en la falta

de identificación de directrices específicas en áreas de emergencia y atención pre hospitalaria que podrían haber sido pertinentes para las recomendaciones en estas áreas. Las fortalezas del estudio incluyen una estrategia de búsqueda estructurada. Se llevó a cabo un proceso de calibración entre los revisores para la calificación de las GPC. Nuestro estudio utilizó la última versión de la herramienta AGREEII reconocida por la comunidad científica. La identificación de GPC entre 2010 y 2021 permitieron realizar un análisis de calidad en dos periodos, con lo que se hace evidente el uso e implementación de herramientas para mejorar la calidad metodológica en los últimos 6 años.<sup>37</sup>

### Conclusiones

Las GPC sobre enfermedad vascular cerebral aguda demuestran variabilidad en su calidad según el país y la organización que lo elaboran. Menos de la mitad de las guías analizadas fueron recomendadas para su uso clínico.

A partir de 2016 las guías han demostrado mejoras sustanciales. La aplicabilidad se mantiene como uno de los dominios más bajos que requieren ser analizados y reestructurados en futuras guías. Este estudio también ha determinado un adecuado acuerdo en las recomendaciones sobre presión arterial en emergencia y el uso de escalas pre hospitalarias. La capacidad de implementación y uso activo de las GPC requiere un fortalecimiento constante en su estructuración para que puedan resultar en herramientas de utilidad en la práctica sanitaria.

### Referencias

1. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1151–1210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9)

**Figura 2.** Distribución de los scores estandarizados para cada dominio AGREE II en 21 guías de práctica clínica de evento cerebro vascular con diferenciación en dos periodos entre 2010 y 2021.

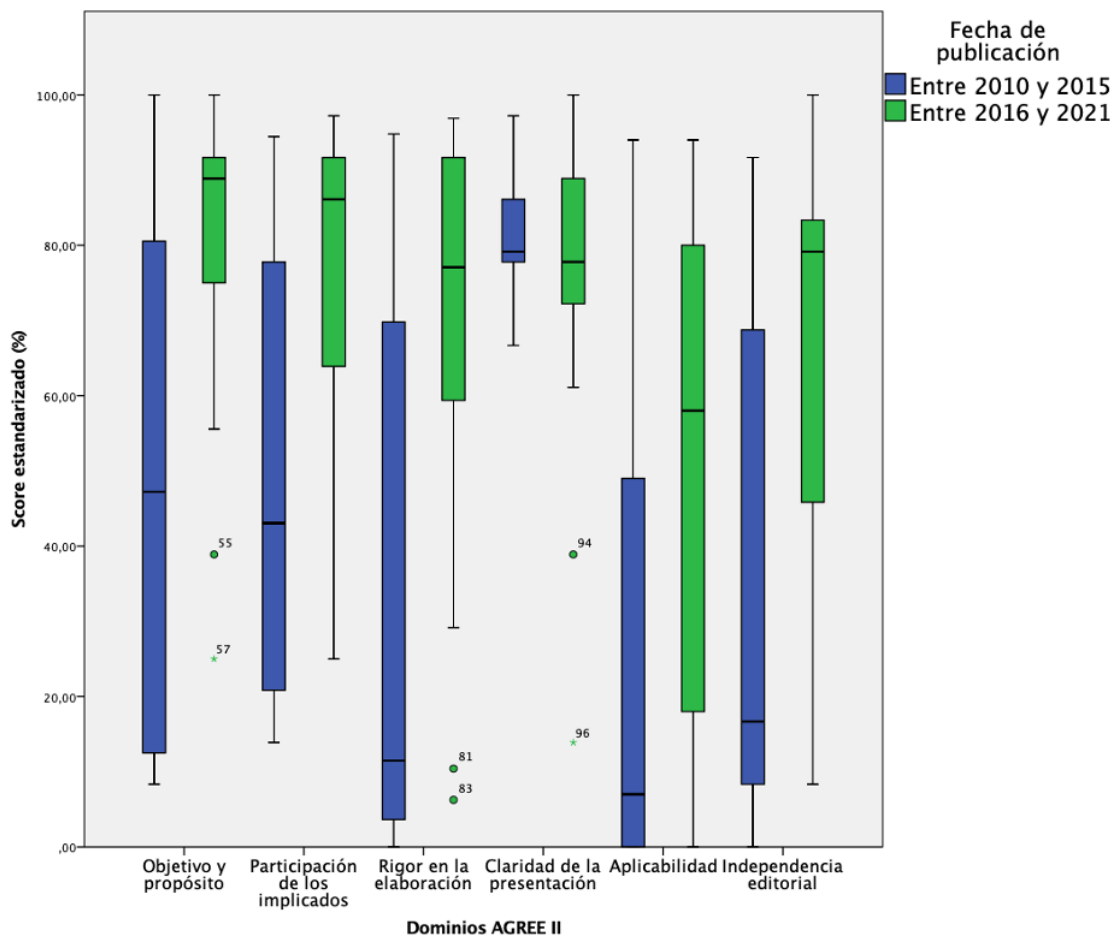


Diagrama de cajas y bigotes de los scores estandarizados de las guías de práctica clínica según el año de publicación. En azul las guías publicadas hasta el 2015 evidencian un menor score, mientras que en verde las guías publicadas a partir del 2016 demuestran mejor calidad en todos los dominios, excepto en la claridad de la presentación donde no hay diferencias dependientes del tiempo. Los casos atípicos se representan como círculos y asterisco.

2. Ordunez P, Prieto-Lara E, Gawryszewski VP, Hennis AJM, Cooper RS. Premature mortality from cardiovascular disease in the Americas - Will the goal of a decline of "25% by 2025" be met?. *PLoS One* 2015;10:1–11 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141685>
3. Núñez-González S, Duplat A, Simancas D. Mortality due to cerebrovascular diseases in Ecuador 2001- 2015: A trend study, application of the joinpoint regression model. *Rev Ecuatoriana Neurol* 2018;27:16–22.
4. Páez DJ, Páez R. Código ictus: Protocolo de tratamiento del ictus cerebral isquémico. *Rev Ecuatoriana Neurol* 2014;23:41–44.
5. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers J, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Hanna SE, Makarski J, en nombre del Consorcio AGREE Next Steps. Elaboración del AGREE II, parte 2: evaluación de la validez de los ítems y herramientas de apoyo a la aplicación. *Can Med Assoc J* 2010;182:472-478. <https://doi.org/10.1503/cmaj.091716>
6. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* 1977;33:159. <https://doi.org/10.2307/2529310>
7. Poitras S, Avouac J, Rossignol M, Avouac B, Cedraschi C, Nordin M, et al. A critical appraisal of guidelines for the management of knee osteoarthritis using Appraisal of Guidelines Research and Evaluation criteria. *Arthritis Res Ther* 2007; 9:1–12. <https://doi.org/10.1186/ar2339>
8. Montesinos-Guevara C, Andrade Miranda A, Bedoya-Hurtado E, Escobar Liquitay CM, Franco JVA, Simancas-Racines D, et al. Evaluación de la calidad de guías de práctica clínica para el tratamiento de psoriasis mediante la herramienta AGREE II. *Actas Dermosifiliográficas* 2021;1:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.09.004>
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLOS Med* 2021;29: 1-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>
10. Bryer A, Connor M, Haug P, Cheyip B, Staub H, Tipping B, et al. South African guideline for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2010: a guideline from the South African Stroke Society (SASS) and the SASS Writing Committee. *S Afr Med J* 2010;100:747–778. <https://doi.org/10.7196/samj.4422>
11. Alonso de Leciñana M, Egido JA, Casado I, Ribó M, Dávalos A, Masjuan J, et al. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. *Neurología* 2014;29:102–122. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.09.012>
12. Tsagaankhuu G, Kuruvilla, A. Guidelines for Management of Stroke. *Mong Neurol Assoc*, 2012.
13. Oliveira-Filho J, Martins SCO, Pontes-Neto OM, Longo A, Evaristo EF, Carvalho JJF de, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part I. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:621–6299. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2012000800012>
14. Subsecretaría Salud Pública. Guía Clínica AUGÉ: Accidente Cerebro Vascular isquémico en personas de 15 años y más. Ministerio de Salud de Chile, 2013.
15. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Freijo MM, López Fernández JC, Martí-Fàbregas J, Nombela F, et al. Clinical practice guidelines in intracerebral haemorrhage. *Neurología* 2013 May;28:236–49. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.03.010>
16. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:2032–2060. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000069>
17. Turriago R. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación del episodio agudo del Ataque Cerebrovascular Isquémico en población mayor de 18 años. *Sist Gen Segur Soc en Salud-Colombiano*, 2015.
18. Anthony Rudd. National clinical guideline for stroke. Royal College Physicians UK, 2016
19. Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management. Melbourne Australia, 2017.
20. Boulanger JM, Lindsay MP, Gubitz G, Smith EE, Stotts G, Foley N, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations for Acute Stroke Management: Prehospital, Emergency Department, and Acute Inpatient Stroke Care, 6th Edition, Update 2018. *Int J Stroke* 2018;13:949–984. <https://doi.org/10.1177/1747493018786616>
21. National Institute for Health and Care Excellence. Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management. London, 2019.
22. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke A., *Stroke* 2019;50: 344–418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>
23. Casparó-Zamalloa C, Thomas Huaber H, Trelles M, Lucchesi V, et al. Manejo Agudo del Accidente Cerebrovascular Isquémico en población adulta. AUNA, 2019.
24. Pigretti S et al. Consenso Sobre Accidente Cerebrovascular Isquémico Agudo. *Medicina B Aires*, 2019.
25. Anderson D, Klaas J, Kushner F, Larson D, Peterson B, Sierzant T, et al. Health Care Guideline : Diagnosis and Initial Treatment of Ischemic Stroke. Institute for Clinical Systems Improvement, 2019.
26. Liu L, Chen W, Zhou H, Duan W, Li S, Huo X, et al. Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders: Executive

- summary and 2019 update of clinical management of ischaemic cerebrovascular diseases. *Stroke Vasc Neurol.* 2020;5(2):159–76. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000378>
27. Hsieh M-J, Chen Y-J, Tang S-C, Chen J-H, Lin L-C, Seak C-J, et al. 2020 Guideline for Prehospital Management, Emergency Evaluation and Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the Taiwan Society of Emergency Medicine and Taiwan Stroke Society. *J acute Med* 2021;11:12–7. [https://doi.org/10.6705/j.jacme.202103\\_11\(1\).0002](https://doi.org/10.6705/j.jacme.202103_11(1).0002)
  28. Al-Katheeri HA. National Clinical Guidelines The Diagnosis and Management of Stroke and Transient Ischaemic Attack Ministry of Public Health Qatar, 2020.
  29. Basri HH. Management of Ischaemic Stroke. *Malaysian Soc Neurosci* 2020.
  30. Fonseca AC, Merwick Á, Dennis M, Ferrari J, Ferro JM, Kelly P, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of transient ischaemic attack. *Eur Stroke J.* 2021;6:CLXIII–CLXXXVI. <https://doi.org/10.1177/2396987321992905>
  31. Simancas Racines D, Montero Oleas N, Vernooij RWM, Arevalo Rodriguez I, Fuentes P, Gich I, et al. Quality of clinical practice guidelines about red blood cell transfusion. *J Evid Based Med* 2019;12:113–124. <https://doi.org/10.1111/jebm.12330>
  32. Lu S, Luo X, Ni X, Li H, Meng M, Cai Y, et al. Reporting quality evaluation of the stroke clinical practice guidelines: a systematic review. *Syst Rev* 2021;10:1–15. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01805-3>
  33. Yaria J, Gil A, Makanjuola A, Oguntoye R, Miranda JJ, Lazo-Porras M, et al. Quality of stroke guidelines in low- and middle-income countries: A systematic review. *Bull World Health Organ* 2021;99:640–652. <https://doi.org/10.2471/blt.21.285845>
  34. Hoffmann-Eßer W, Siering U, Neugebauer EAM, Lampert U, Eikermann M. Systematic review of current guideline appraisals performed with the Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II instrument—a third of AGREE II users apply a cut-off for guideline quality. *J Clin Epidemiol* 2018;95:120–7. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.12.009>
  35. Hoffmann-Eßer W, Siering U, Neugebauer EAM, Brockhaus AC, Lampert U, Eikermann M. Guideline appraisal with AGREE II: Systematic review of the current evidence on how users handle the 2 overall assessments. *PLoS One* 2017;12:1–15. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.09.004>
  36. Zhelev Z, Walker G, Henschke N, Fridhandler J, Yip S. Prehospital stroke scales as screening tools for early identification of stroke and transient ischemic attack. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;33:312–314. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011427.pub2>
  37. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol* 2017;81:101–110. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.09.009>



# Escala de Conocimiento de la Enfermedad de Alzheimer: Adaptación y Análisis de las Propiedades Psicométricas en Estudiantes Universitarios Ecuatorianos

## *Alzheimer's Disease Knowledge Scale: Adaptation and Analysis of Psychometric Properties in Ecuadorian University Students*

Andrés Alexis Ramírez-Coronel, PhD,<sup>1,2</sup> Jazmín Cevalco, PhD,<sup>3</sup> Gastón Saux, PhD<sup>4</sup>

### Resumen

El objetivo del presente estudio fue desarrollar una adaptación lingüística de la Escala de Conocimientos sobre la Enfermedad de Alzheimer (ADKS) y brindar evidencias de fiabilidad y validez de la prueba adaptada. La ADKS es un instrumento autoadministrable que examina el conocimiento sobre los factores de riesgo, la evaluación y el diagnóstico, los síntomas, el curso, el impacto en la vida, los cuidados y el tratamiento y manejo de la Enfermedad de Alzheimer (EA) mediante 30 ítems. Método: Se realizó una investigación instrumental. Los ítems de la ADKS fueron adaptados al uso ecuatoriano de la lengua española mediante un proceso iterativo de traducción por expertos. A continuación, se solicitó a una muestra de 523 estudiantes universitarios completar la escala adaptada y otras pruebas para analizar evidencias de fiabilidad (consistencia interna y test-retest) y validación de criterio. Resultados: La ADKS Ecuador mostró buena consistencia interna ( $\alpha$  de Cronbach=0,78), fiabilidad adecuada en el test-retest ( $p < .05$ ) y evidencias convergentes y discriminativas de validación al relacionarla con otras variables. Conclusión: La ADKS Ecuador presenta buena adecuación para evaluar conocimientos generales sobre EA en población joven ecuatoriana con alto nivel educativo y bajo conocimiento de dominio.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer, Conocimiento, Evaluación, Psicometría, Educación para la salud

### Abstract

The aim of this study was to develop a linguistic adaptation of the Alzheimer's Disease Knowledge Scale (ADKS), and to provide evidence on the reliability and validity of the adapted test. The ADKS is a self-administered instrument that examines knowledge about risk factors, assessment and diagnosis, symptoms, course, impact on life, care and treatment and management of Alzheimer's disease (AD). Methods: An instrumental study was implemented. The ADKS items were adapted to the Ecuadorian use of the Spanish language through an iterative process of translation by experts. Next, a sample of 523 university students completed the adapted scale together with a set of other instruments to analyze the fiability and criterion validity of the scale. Results: ADKS Ecuador showed good internal consistency (Cronbach's  $\alpha=.78$ ), adequate test-retest reliability,  $p > .05$ , and convergent and discriminatory evidence of validity when related to other variables. Conclusion: ADKS Ecuador is an adequate instrument to assess general knowledge about AD in young highly educated Ecuadorian population with low domain knowledge.

**Keywords:** Alzheimer's disease, Knowledge, Assessment, Psychometrics, Health educations

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 32, N° 1, 2023

### Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años, representando entre el 50 y el 70% de los pacientes con este deterioro.<sup>1-3</sup> La prevalencia mundial de la demencia está aumentando, y representará un pro-

blema económico, social y sanitario de gran magnitud en un futuro próximo.<sup>4</sup> Según datos de la Fundación TASE (Trascender con Amor, Servicio y Excelencia), la EA afecta al 5% de las personas de 65 años en Ecuador, pero esta cifra va aumentando hasta el 30% en los 80 años y

<sup>1</sup>Laboratorio de Psicometría y Etología, Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

<sup>2</sup>Grupo de Investigación ADEPIN, Universidad Nacional de Educación (UNAE), Azogues, Ecuador

<sup>3</sup>Departamento de Psicología, Universidad de Buenos Aires - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup>Centro de Investigaciones en Psicología y Psicopedagogía, Pontificia Universidad Católica Argentina - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina

Correspondencia:

Andrés Alexis Ramírez-Coronel, PhD  
Panamericana Sur, Parroquia Javier Loyola, Urbanización Jardines de Zullin,  
Azogues, Ecuador.

Teléfono: +593 995581621

E-mail: arc04878@gmail.com

el 50% de afectación a los 90 años.<sup>5</sup> Atendiendo a estos datos, tanto la investigación como las políticas sanitarias han mostrado interés en investigar, no sólo el impacto de la EA en los ámbitos clínicos, sino también los modos en que la población general no-experta se vincula y educa sobre la enfermedad.

Entender cuánto sabe la persona lego sobre la EA (e.g., sus factores de riesgo, cómo impacta en el funcionamiento cotidiano y el bienestar, qué cuidados requiere, etc.) constituye un insumo informativo esencial para promover la concientización, el diagnóstico temprano y el tratamiento de los síntomas asociados a dicha enfermedad.<sup>6,7</sup> La primera escala para evaluar el conocimiento en población general de la EA fue la ADKT (Alzheimer's Disease Knowledge Test), o Test de Conocimiento de la Enfermedad de Alzheimer.<sup>8</sup> Este primer instrumento de 20 ítems fue usado en numerosos estudios.<sup>9-11</sup> Sin embargo, los avances en el entendimiento de la enfermedad hicieron que algunos de sus ítems resultaran obsoletos con el paso del tiempo.<sup>12</sup> Luego de la ADKT se han desarrollado varios cuestionarios y escalas, muchos de ellos en inglés, para examinar los conocimientos comunitarios sobre las demencias en general y el Alzheimer en particular.<sup>13</sup> Dichos instrumentos varían en su grado de formalización, rigurosidad psicométrica y generalización de uso entre los investigadores.<sup>13,14</sup>

Una de las medidas más utilizadas en la actualidad es la Alzheimer's Disease Knowledge Scale (ADKS).<sup>15</sup> La ADKS consiste en un cuestionario de 30 ítems que mide lo que la gente sabe sobre la EA un rango amplio de ámbitos temáticos (factores de riesgo, síntomas, evaluación y diagnóstico, curso de la enfermedad, impacto en la vida, tratamiento y gestión y cuidados de los pacientes). La validación original de la ADKS incluyó diferentes poblaciones en los Estados Unidos (estudiantes universitarios, adultos mayores sin deterioro cognitivo, cuidadores de personas con demencia y profesionales de la salud). La escala también fue validada en estudiantes universitarios en Corea del Sur y Nepal,<sup>16</sup> cuidadores formales e informales en los Países Bajos, el Reino Unido<sup>17</sup> y Corea del Sur,<sup>18</sup> pacientes ambulatorios en Egipto<sup>19</sup> y profesionales de la salud en Australia,<sup>20</sup> Noruega,<sup>21</sup> Brasil,<sup>22</sup> China,<sup>23</sup> India,<sup>24</sup> Malasia<sup>25</sup> y España.<sup>26,27</sup> En general, su uso está recomendado para obtener información rápida y sistemática sobre los conocimientos correctos y erróneos sobre EA en población no-experta. En expertos se ha reportado pérdida de sensibilidad del instrumento debido a un efecto techo.<sup>28-30</sup>

Debido a su amplia aceptación y comprobación, la ADKS constituye un recurso válido para profesionales e investigadores interesados en examinar el conocimiento de las personas con bajo conocimiento de dominio sobre EA. Sin embargo, las investigaciones sobre el tema son aún escasas en Ecuador, cuentan con poca visibilidad en la literatura y/o se han circunscrito a un abordaje cualitativo.<sup>31</sup>

A nuestro mejor entender, no hay actualmente instrumentos validados desde un enfoque psicométrico que permitan evaluar conocimientos sobre la EA en Ecuador. Esto constituye un problema, ya que dificulta la obtención de información esencial para poder describir, comparar y/o, eventualmente, intentar modificar las creencias comunitarias respecto de dicha enfermedad.

Atendiendo a ello, los objetivos de este estudio fueron desarrollar una adaptación lingüística de la escala de conocimientos sobre la enfermedad de Alzheimer (ADKS) para su uso en Ecuador y proveer evidencias de fiabilidad y de validación de la prueba adaptada.

## **Método**

### ***Diseño***

Se realizó una investigación instrumental en dos fases, siguiendo los estándares actuales para la validación de pruebas educativas y psicológicas<sup>32,33</sup> y las directrices para la adaptación y traducción de tests ya existentes.<sup>34</sup> En la primera fase se realizó la adaptación lingüística de la prueba original<sup>15</sup> mediante un proceso iterativo de traducción por expertos.<sup>35</sup> En la segunda fase se examinaron evidencias de confiabilidad y validación de la ADKS Ecuador. Para analizar la confiabilidad se utilizaron criterios de consistencia interna (índice de dificultad de los ítems, correlación ítem-test y Alfa de Cronbach) y de consistencia temporal (fiabilidad test-retest). Para analizar la validez se buscaron evidencias de la relación del instrumento con otras variables. Primero, se estimó la convergencia respecto de la DKAS-S, un instrumento adaptado al español que evalúa un constructo similar (conocimiento sobre demencias). Segundo, se analizó la capacidad discriminativa de la ADKS mediante el método de validación de criterio por grupos contrastados,<sup>36</sup> comparando universitarios en formación inicial (que todavía no han recibido formación específica sobre EA) y en formación avanzada (que ya han recibido formación específica).

### ***Participantes***

Se reclutaron mediante muestreo no probabilístico por conveniencia 523 estudiantes universitarios de la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador (400 estudiantes de pregrado y 123 estudiantes de posgrado).

La muestra de estudiantes de pregrado (n=400) completó todos los instrumentos (incluyendo la medición de retest) y estuvo compuesta por cursantes de enfermería (n=200) y de psicología (n=200), de los cuales el 35% (n=140) eran del segundo año (cuarto ciclo). La edad media de la muestra de pregrado fue de 22.6 años (DE=2.99), el 72.25% (n=289) fueron mujeres, el 64% (n=256) residía en área urbana, predominando la etnia mestiza (94.25%; n=377). Los estudiantes que vivían con algún miembro de la familia con demencia fueron 4.75%

(n=19), y la mayoría autorreportó poseer conocimientos bajos o medios sobre el tema (81%; n=324).

La muestra de estudiantes de posgrado (n=123) estuvo compuesta por 63 cursantes de la maestría en gestión del cuidado y 60 estudiantes de la maestría en psicología clínica, mención psicoterapia). La muestra de posgrado sólo completó la ADKS y fue incluida únicamente en los análisis de evidencias de validez de criterio discriminativa (comparación de grupos contrastados). Los estudiantes de posgrado ya habían aprobado contenidos curriculares asociados al funcionamiento y cuidado de la EA por lo que se asumió un comportamiento diferencial respecto de la muestra de pregrado. La edad media de la muestra de posgrado fue de 33.5 años (DE = 6.93).

En todos los casos, la participación fue voluntaria y no vinculante. Los participantes dieron su consentimiento escrito, en forma previa a completar las actividades. El estudio se adecuó a los lineamientos expresados en la Declaración de Helsinki para la investigación con humanos.<sup>37</sup> El Comité de Bioética en Investigación del Área de la Salud de la Universidad de Cuenca (COBIAS-UCuenca) aprobó tanto el estudio como el procedimiento de consentimiento (2022-011EIOE). Se garantizó el anonimato y la confidencialidad de los participantes. Los datos sociodemográficos de la muestra se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Características demográficas de la muestra del estudio de pregrado (n=400) y posgrado (n=123)

	Pregrado (n=400)		Posgrado (n=123)	
	n	%	n	%
<b>Sexo</b>				
Hombre	111	27,75	28	22,76
Mujer	289	72,25	95	77,24
<b>Residencia</b>				
Rural	144	36	18	14,63
Urbana	256	64	105	85,37
<b>Etnia</b>				
Afroecuatoriano	3	0,75	--	--
Blanca	3	0,75	8	6,50
Indígena	17	4,25	6	4,88
Mestiza	377	94,25	109	88,62
<b>Ciclo Universitario</b>				
Primer ciclo	104	26	93	75,61
Segundo ciclo	72	18	15	12,20
Tercer ciclo	84	21	15	12,20
Cuarto ciclo	140	35	--	--
<b>Vive con algún miembro de la familia con demencia</b>				
No	381	95,25	119	96,75
Sí	19	4,75	4	3,25
<b>Conocimientos en la EA</b>				
Bajo	178	44,5	7	5,69
Medio	146	36,5	39	31,71
Alto	76	19	77	62,60

## ***Instrumentos***

### Cuestionario ad-hoc de Información Demográfica y de Contexto

Para obtener indicadores descriptivos de la muestra se confeccionó un cuestionario auto-administrable con opción de respuesta cerrada. El cuestionario solicitó reportar el sexo (hombre, mujer), la edad (años), residencia (urbana, rural), educación (enfermería o psicología para el pregrado, maestría en gestión del cuidado o maestría en psicología clínica para el posgrado), ciclo lectivo (en semestres) y la etnia (afroecuatoriano, blanca, indígena o mestiza). El cuestionario también recolectó información sobre la convivencia con un familiar con demencia y solicitó una calificación sobre el conocimiento autopercibido de EA en una escala de respuesta dicotómica (sí/no).

### Escala de Conocimiento de la Enfermedad de Alzheimer (ADKS)

La escala se compone de 30 ítems verdadero/falso y examina creencias sobre la EA a partir de conocimiento científico actual. La ADKS se desarrolló como una actualización del ADKT<sup>8</sup> presentando diferencias sustanciales en contenido y formato respecto de la prueba original. Si bien la ADKS no presenta una estructura factorial clara,<sup>38</sup> está planteada como un instrumento unidimensional.<sup>15</sup> Sus 30 ítems cubren siete ámbitos críticos de conocimiento: factores de riesgo (6 ítems), síntomas (4 ítems), evaluación y diagnóstico (4 ítems), curso de la enfermedad (4 ítems), impacto en la vida (3 ítems), tratamiento y gestión (4 ítems) y cuidados (5 ítems). Dicha diversidad temática busca garantizar la validez de contenido del instrumento, pero los siete ámbitos no deben ser tratados como subdimensiones o factores en un sentido psicométrico.

La ADKS original en inglés ha mostrado adecuada fiabilidad test-retest,  $r=.81$ ,  $p<.001$  y buena consistencia interna,  $\alpha$  de Cronbach=.71 así como evidencias de validez.<sup>15</sup> La versión de la escala usada en el presente estudio fue una adaptación lingüística de la prueba original para su uso en el Ecuador (el proceso de adaptación puede consultarse en la sección Adaptación lingüística de la ADKS. La versión adaptada puede consultarse en el Anexo 1).

### Escala Española de Evaluación de Conocimientos sobre Demencia (DKAS-S)

Para analizar la validez convergente de la ADKS adaptada, se utilizó la versión española de la Escala de Evaluación de Conocimiento sobre Demencia (DKAS-S).<sup>38</sup> Al igual que su original en inglés,<sup>39</sup> la DKAS-S presenta 25 ítems para evaluar niveles de conocimiento sobre demencias entre profesionales, cuidadores sin formación y estudiantes. Aunque cuenta con menos antecedentes de uso que la ADKS, la DKAS-S ha mostrado buena validez

y confiabilidad ( $\alpha=.819$ ) en población española, mostrando cierto alejamiento de la estructura por sub-factores de la prueba original mediante análisis factorial confirmatorio.<sup>38</sup> Dado que no se cuenta con instrumentos validados en Ecuador para examinar el conocimiento sobre EA, se decidió utilizar la versión española de la DKAS-S como una medida de convergencia para la ADKS adaptada, esperando encontrar asociaciones positivas entre las respuestas a ambas escalas.

#### Equivalencia lingüística de la ADKS al contexto de Ecuador

La traducción de la ADKS al uso ecuatoriano del español se llevó a cabo mediante un procedimiento de traducción iterativo por expertos.<sup>35</sup> En la primera fase, el primer autor realizó dos traducciones alternativas de la versión original en inglés de la escala. En una segunda fase, las dos traducciones del inglés se sumaron junto con una tercera traducción, proveniente de la versión española de la ADKS,<sup>40</sup> para formar un cuadernillo que fue presentado a tres expertos bilingües (un médico con especialidad en neurología y dos neuropsicólogos). Los expertos completaron el cuadernillo individualmente indicando, para cada ítem, la mejor alternativa de traducción entre las tres provistas en función de tres dimensiones: equivalencia (i.e., igualdad o similitud), claridad (i.e., facilidad de comprensión) y familiaridad del lenguaje (i.e., lenguaje de uso habitual y cotidiano, que es en su mayoría entendido en el Ecuador). Adicionalmente, los expertos contaron con un espacio para indicar observaciones o sugerencias. El orden de las traducciones fue contrabalanceado entre ítems. En la tercera fase, el primer autor y tercer autor realizaron una comparación independiente de las respuestas de los expertos para identificar discrepancias. En la cuarta fase, los autores decidieron la versión final de cada ítem por consenso. Finalmente, la versión consensuada fue sometida a una revisión preliminar por un grupo de estudiantes de pregrado de las carreras de enfermería y psicología (población diana) y, a partir de sus comentarios, se realizaron correcciones menores y finales de gramática y sentido. Ninguno de los participantes del estudio preliminar participó en los estudios posteriores de confiabilidad y validez del instrumento.

#### **Procedimiento**

La recolección de datos se realizó en reuniones de manera sincrónica online (grupos de 20 cada reunión) con los 523 estudiantes de pregrado ( $n = 400$ ; 76.48%) y posgrado ( $n = 123$ ; 23.52%). En primer lugar, los participantes brindaron su consentimiento y completaron el cuestionario ad-hoc (aprox. 3 minutos). A continuación, completaron la Escala de Conocimiento de la Enfermedad de Alzheimer (ADKS) y la Escala Española de Evaluación de Conoci-

mientos sobre Demencia (DKAS-S) (aprox. 15 minutos). Todas las reuniones sincrónicas online fueron coordinadas por el primer autor del trabajo. Las consignas fueron dadas oralmente al comienzo de cada reunión, dejando un espacio para aclarar dudas. A los 30 días los participantes fueron recontactados por mail y se les solicitó volver a completar la ADKS. Los estudiantes de posgrado sólo contestaron la ADKS (ver apartado Participantes).

#### **Análisis Estadístico**

Los análisis estadísticos se realizaron mediante los programas: Jamovi, SPSS versión 25 e InfoStat y siguieron los pasos de la construcción de la escala original.<sup>15</sup> Para el análisis de la confiabilidad del instrumento se estimaron el índice de dificultad de los ítems ( $p$ ), el coeficiente Alfa de Cronbach ( $\alpha$ )<sup>27</sup> y coeficiente omega de McDonald ( $\omega$ ),<sup>41</sup> la correlación de Pearson ( $r$ ) ítem-total y la fiabilidad test-retest.

El índice de dificultad de los ítems se calculó sobre la mitad de la muestra (seleccionada al azar) como la proporción de participantes que respondieron correctamente a cada ítem. El umbral de rechazo se estableció en  $p = .95$ . Este umbral indica que la mayoría de las personas responden correctamente al ítem y que este proporciona poca información útil, pudiendo incluso restar propiedades psicométricas a la escala.<sup>42</sup>

Para los coeficientes alfa de Cronbach y McDonald se siguió un criterio similar, considerando valores iguales o superiores a .70 como indicadores de consistencia interna adecuada.<sup>43,44</sup> Para el análisis de la validez, se calculó el grado de convergencia entre la ADKS Ecuador y la DKAS-S mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Siguiendo a Cohen et al.,<sup>45</sup> las correlaciones significativas se interpretaron como de magnitud pequeña ( $r < .3$ ), media ( $.3 < r < .5$ ) o grande ( $r > .5$ ). Asimismo, se analizó la capacidad discriminativa de la ADKS Ecuador mediante una comparación de diferencias entre grupos contrastados (estudiantes de pregrado vs. postgrado). El análisis de diferencias fue precedido por la aplicación de la prueba de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) y de homocedasticidad (Levene) sobre el puntaje total de la ADKS para la muestra, particionada por el nivel de instrucción (pregrado y posgrado) y formación disciplinar (enfermería, psicología, maestría en gestión del cuidado y maestría en psicología clínica mención psicoterapia). No se cumplieron los supuestos de normalidad ( $p < .05$ ), por lo que se decidió utilizar una prueba estadística no paramétrica (Kruskal-Wallis) para los análisis de diferencias entre grupos contrastados. En caso de significancia, se realizaron contrastes pareados post-hoc (Tukey, error de significancia corregido mediante el método de Dwass-Steel-Critchlow-Fligner). En todos los casos, el criterio de rechazo de la hipótesis nula se estableció en  $p < .05$ .

## Resultados

La media en porcentaje de respuestas correctas en la ADKS (i.e., conocimientos correctos) en pregrado fue 53.6% (DE=5.88) y en posgrado fue 63.3% (DE=8.09).

### Índice de dificultad de los ítems y consistencia interna de la escala

El índice de dificultad de cada ítem aparece en la Tabla 2. Ningún ítem alcanzó el umbral de .95, sugiriendo que todos los ítems contribuyeron en mayor o menor medida a discriminar entre los examinados.

Para comprobar la relación entre cada ítem y la puntuación global de la escala, se calculó la consistencia interna (alfa de Cronbach y Omega de McDonald's) y la correlación ítem-total sobre las respuestas de la muestra total de pregrado (n=400). La escala presentó una consistencia interna general adecuada ( $\alpha=.78$ ;  $\omega=.79$ ) que no mostró cambios relevantes al excluir ítems del análisis (ver Tabla 2).

**Tabla 2.** Características de los ítems de la escala ADKS.

ítem	Índice de Dificultad	Ítem-Total	Alfa de Cronbach ( $\alpha$ )	McDonald's ( $\omega$ )
1	.79	.32	.77	.78
2	.80	.27	.78	.78
3	.72	.27	.78	.79
4	.68	.35	.77	.78
5	.80	.31	.77	.78
6	.73	.16	.78	.79
7	.80	.30	.78	.78
8	.69	.19	.78	.79
9	.78	.33	.77	.78
10	.76	.41	.77	.78
11	.50	.34	.77	.78
12	.76	.33	.77	.78
13	.78	.17	.78	.79
14	.75	.35	.77	.78
15	.72	.31	.77	.78
16	.49	.36	.77	.78
17	.49	.17	.78	.79
18	.40	.15	.78	.79
19	.38	.40	.77	.78
20	.60	.31	.77	.78
21	.30	.43	.77	.78
22	.29	.36	.77	.78
23	.23	.28	.78	.78
24	.25	.39	.77	.78
25	.22	.14	.78	.78
26	.24	.23	.78	.79
27	.25	.31	.77	.78
28	.23	.30	.78	.78
29	.20	.31	.77	.78
30	.20	.21	.78	.79

Adicionalmente, al dividir al azar los 30 ítems y correlacionar las puntuaciones de esas dos mitades, se obtuvo una fiabilidad por mitades de  $\alpha=.57$ ,  $p < .001$ , sugiriendo una escala moderadamente homogénea.

Respecto de la correlación ítem-total (i.e., la correlación de cada ítem individual con la puntuación total omitiendo ese ítem), los índices oscilaron entre .14 y .43 ( $M=0.67$ ,  $DE=0.17$ ). Seis ítems (6, 8, 13, 17, 18 y 25) presentaron correlaciones inferiores a .20, aunque sólo tres (6, 18 y 25) fueron inferiores a .17.

### Fiabilidad de test-retest

La escala de 30 ítems volvió a administrarse a los 400 estudiantes de pregrado de la toma inicial, contactándolos a través de su correo electrónico. El lapso entre la primera y la segunda administración de la escala fue de 30 días, aproximadamente. El coeficiente de fiabilidad entre la prueba y la repetición fue en el  $\alpha=.78$  y  $\omega=.79$ , indicando una adecuada fiabilidad test-retest.

### Evidencias de validación basada en relaciones de la ADKS Ecuador con otras variables

Las puntuaciones obtenidas en la ADKS Ecuador deberían estar positivamente asociadas a las puntuaciones obtenidas en instrumentos que evalúan constructos relacionados. Para examinar esta hipótesis se calculó la correlación entre las respuestas al ADKS y al DKAS-S, ambas administradas de forma concurrente (en un mismo tiempo) a la muestra de estudiantes de pregrado (n=400). La correlación hallada fue de moderada a fuerte,  $r=.45$ ,  $p<.01$ .

Por otro lado, las puntuaciones obtenidas en la ADKS Ecuador deberían ser diferentes entre grupos con niveles teóricamente diferentes de conocimiento sobre la EA. Examinamos este tipo de evidencia comparando las puntuaciones de la muestra de pregrado con las de la muestra de posgrado. Asumimos que este último grupo tendría más conocimientos sobre la EA debido a su nivel educativo, por lo que deberían obtener una puntuación más alta que la muestra de pregrado. Para establecer la validez discriminativa del instrumento utilizamos un análisis de varianza no paramétrica a través de la prueba Kruskal-Wallis. Debido a que los grupos no solo diferían en grado de instrucción (pregrado vs. maestría) sino en formación disciplinar (enfermería y psicología para pregrado; maestría en gestión del cuidado y maestría en psicología clínica para el posgrado), el modelo incluyó un factor con cuatro niveles. Las puntuaciones correctas de la ADKS fueron significativamente diferentes entre grupos,  $H(3) = 156$ ,  $p < .01$  (véase Tabla 3 y Figura 1). Las comparaciones por pares post-hoc (error de significancia corregido mediante el método de Dwass-Steel-Critchlow-Fligner) revelaron que los estudiantes de enfermería y psicología (pregrado) tuvieron puntuaciones similares ( $W=-.74$ ,  $p=.95$ ) y más

**Tabla 3.** Diferencias de la puntuación de la escala ADKS en función de la Educación (n=523)

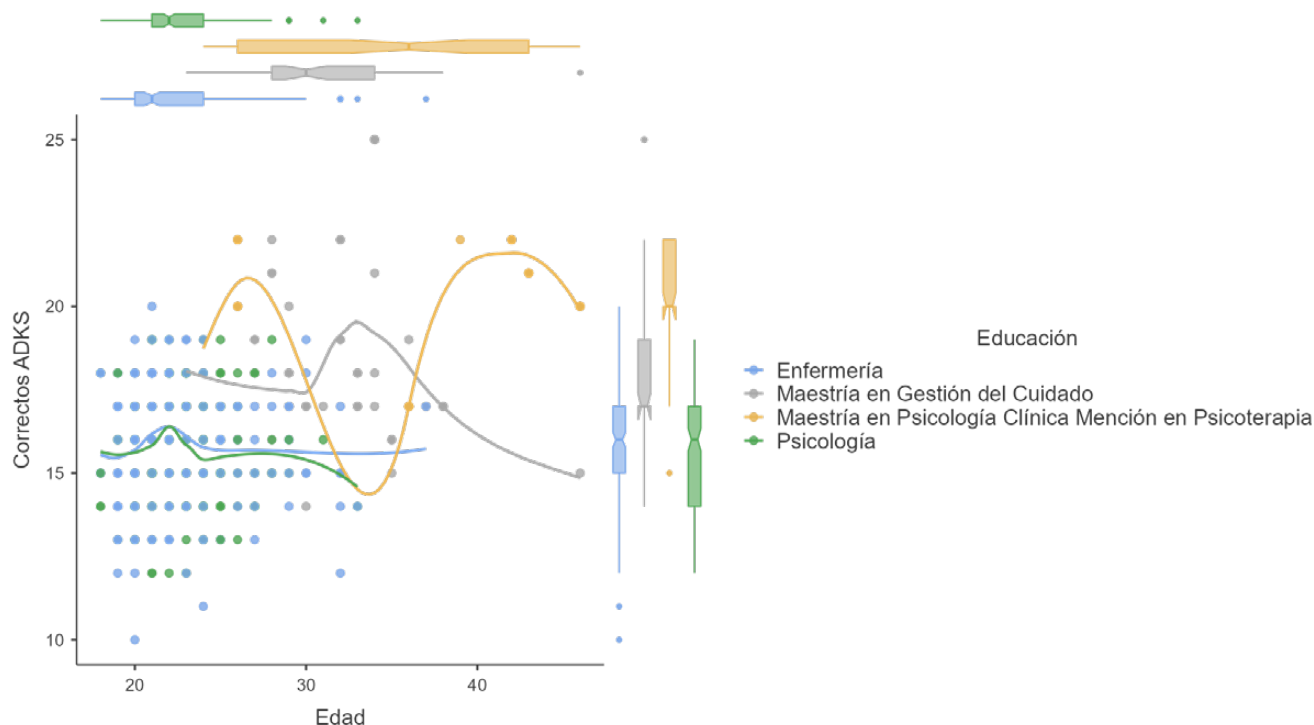
Características Educación	n	%	ADKS			
			M	Md	SD	H
Enfermería	200	38.24	15.80	16	1.82	156*
Psicología	200	38.24	15.70	16	1.71	
Maestría en gestión del cuidado	63	12.05	18.01	17	2.46	
Maestría en psicología clínica mención psicoterapia	60	11.47	20.20	20	1.83	

Nota: \*p < .001; H=Kruskal-Wallis

**Tabla 4.** Pruebas pareadas post-hoc de Tukey de respuestas a la escala ADKS en función de la Educación (n=523).

		3	4	2
1	Diferencia media	-2.23	-4.42	0.0550
	t-value	-8.27	-16.07	0.295
	DE	519	519	519
	p-value	<.001	<.001	0.991
3	Diferencia media	—	-2.18	22.867
	t-value	—	-6.49	8.475
	DE	—	519	519
	p-value	—	<.001	<.001
4	Diferencia media	—	—	44.717
	t-value	—	—	16.267
	DE	—	—	519
	p-value	—	—	<.001

Nota: \*\*\* p < .001; 1= Enfermería; 2=Psicología; 3=Maestría en Gestión del Cuidado 4= Maestría en Psicología Clínica Mención en Psicoterapia.



**Figura 1.** Puntuaciones en la Escala de Conocimiento de la Enfermedad de Alzheimer (ADKS) basadas en la educación

bajas en la ADKS que los estudiantes de maestría en gestión del cuidado y en psicología clínica (posgrado),  $p < .001$ . Además, se observó que los estudiantes de la maestría en gestión del cuidado respondieron mejor que la maestría en psicología clínica,  $p < .001$  (Tabla 4).

### Discusión

El objetivo de este trabajo fue presentar la adaptación y validación de la ADKS original<sup>15</sup> en una muestra de universitarios en Ecuador. La ADKS pertenece a un grupo de instrumentos psicométricos que tienen como objetivo evaluar el conocimiento sobre la EA (Enfermedad de Alzheimer). En líneas generales, nuestros resultados indican evidencias favorables de confiabilidad y validez para la ADKS Ecuador, sugiriendo su adecuación para evaluar los conocimientos generales sobre EA en población ecuatoriana no experta de nivel universitario.

Cabe mencionar algunos hallazgos relevantes respecto de esta adaptación en particular. En primer lugar, si bien los análisis de consistencia interna y dificultad de los ítems indicaron buena capacidad informativa y adecuada homogeneidad (sin modificaciones sustanciales al excluir cada ítem individualmente), el análisis de correlaciones ítem-total indicó una asociación baja ( $r < .17$ ) para los ítems 6, 18 y 25, vinculados a los temas “factores de riesgo” y “cuidados” (ver Tabla 1 y Anexo 1). Sin embargo, en función del resto de los análisis y para asegurar una consistencia aceptable ( $\alpha = .78$ ) y una cobertura

adecuada de contenidos, sugerimos dejar estos tres ítems en la versión ecuatoriana de la ADKS, resultando en una escala adaptada definitiva de 30 ítems similar a la original.

En segundo lugar, la puntuación promedio obtenida por los estudiantes de pregrado fue de 15.9 (DE=1.76) y 15.7 (DE=2.43), indicando un nivel medio de conocimientos sobre la EA. En sintonía con estos resultados, Basri et al.<sup>14</sup> reportaron, luego de una revisión sistemática de dieciocho estudios sobre conocimientos y actitudes hacia la demencia, la existencia de falta de conocimientos sobre el tema entre universitarios, incluso entre aquellos inscriptos en cursos relacionados con servicios clínicos en salud. En particular, las investigaciones que han utilizado la ADKS como instrumento de medición reportan puntajes promedio que oscilan entre 16 y 20 puntos en estudiantes universitarios o en población general con más de 11 años de educación (excluyendo profesionales de la salud) en países como Brasil, EEUU, India y España.<sup>15,21,22,24,40,46</sup> Con puntuaciones cercanas a 15, los resultados del presente estudio sugieren que los estudiantes en Ecuador se ubicarían dentro del rango más bajo de desempeño al compararse con muestras de otros países, incluso en carreras vinculadas a la asistencia sanitaria. Sin embargo, debe atenderse a que las comparaciones transnacionales, en diferentes idiomas y momentos, deberían realizarse con cautela y su discusión requiere de estudios adicionales.

En tercer lugar, nuestra expectativa de que los estudiantes de posgrado demostrarían más conocimientos que los estudiantes de grado en la escala ADKS fue cumplida (evidencia de validez por comparación de grupos contrastados). Este resultado sugiere que los problemas de conocimiento sobre la demencia identificados en el pregrado pueden disminuir con programas de formación específicos. En efecto, los programas de intervención han demostrado ser útiles para revertir concepciones erróneas y promover información actualizada en asistentes sanitarios con poca experiencia y formación.<sup>47</sup> Así, contar con herramientas como la ADKS, que permiten evaluar el nivel de conocimientos sobre la EA, podría resultar útil para el desarrollo y el testeo de la eficacia de dichos programas en el contexto ecuatoriano.

Nuestro estudio no está exento de limitaciones. Por un lado, el instrumento aquí reportado solo examina los conocimientos, pero no otros componentes (i.e., actitudes, emociones, etc.) que pueden afectar el modo en que una comunidad se vincula con las personas con EA. En consecuencia, la ADKS debe considerarse un reflejo del conocimiento, no del desempeño real o práctico de las personas respecto de la EA. Asimismo, cabe señalar que la ADKS no es una herramienta de evaluación de expertos, sino que refleja una base de conocimientos generales en población no-experta, por lo que debería complementarse o ser reemplazada por otros instrumentos al trabajar con grupos profesionales. En particular, la ADKS

podría mostrar efectos techo en los profesionales de la salud, incluidos médicos, psicólogos y enfermeros con formación específica en demencia, desaconsejándose su uso en estas poblaciones. La ADKS tampoco debe ser utilizada como un instrumento multifactorial. Las áreas temáticas que incluye la escala buscan una examinación variada y general de los conocimientos de los participantes sobre la EA, más que reflejar factores o dimensiones desde un punto de vista psicométrico. Por último, si bien la población objetivo son estudiantes universitarios iniciales de carreras de salud, sin conocimientos específicos de dominio, consideramos que una generalización de la presente adaptación hacia población no-experta con, al menos, nivel educativo secundario completo, es viable y debería explorarse en futuras investigaciones.

En conclusión, la ADKS es el primer instrumento para medir niveles de conocimientos generales sobre EA en población no-experta que ha sido adaptado lingüísticamente al Ecuador y se ha apoyado en evidencias de confiabilidad y validez instrumental. Por tanto, la ADKS Ecuador constituye una herramienta útil para profesionales e investigadores interesados en obtener información sobre las creencias y conocimientos comunitarios sobre la EA en dicho país.

## Referencias

1. Alzheimer's Association. 2020 Alzheimer's disease facts and figures Alzheimer's. Vol. 16, Alzheimer's and Dementia. 2020. [https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures\\_1.pdf](https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures_1.pdf)
2. Alzheimer Disease International. Informe Mundial sobre el Alzheimer 2019 Actitudes hacia la demencia [Internet]. The global voice on dementia. 2019. 13. <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2019-Spanish-Summary.pdf>
3. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G, Wu Y, Prina M. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends. Alzheimer's Disease International. [Internet]. 2015. <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
4. Gonçalves F, Lima I. Alzheimer's and the challenges of nursing care for the elderly and their family caregiver. *Pesqui Cuid é Fundam* [Internet]. 2020;12:1274–82. <https://doi.org/10.9789/2175-5361.rpcfo.v12.7971>
5. Asamblea Nacional. En Ecuador más de 100 mil personas sufren de Alzheimer y otras demencias [Internet]. 2020. <https://www.asambleanacional.gob.ec/es/noticia/en-ecuador-mas-de-100-mil-personas-sufren-de-alzheimer-y>
6. Kafadar AH, Barrett C, Cheung KL. Knowledge and perceptions of Alzheimer's disease in three ethnic groups of younger adults in the United Kingdom. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1–12. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11231-8>

7. Rivera-Rodriguez C, Cheung G, Cullum S. Using big data to estimate dementia prevalence in New Zealand: Protocol for an observational study. *JMIR Res Protoc.* 2021;10(1). <http://dx.doi.org/10.2196/20225>
8. Dieckmann L, Zarit SH, Zarit JM, Gatz M. The Alzheimer's disease knowledge test. *Gerontologist.* 1988;28(3):402–7. <https://doi.org/10.1093/geront/28.3.402>
9. Morris JC. Dementia update 2005. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2005;19(2):100–17. <https://doi.org/10.1097/01.wad.0000167923.56275.d8>
10. Sullivan K, O'Connor F. Providing education about Alzheimer's disease. *Aging Ment Heal.* 2001;5(1):5–13. <https://doi.org/10.1080/13607860020020582>
11. Proctor R, Martin C, Hewison J. When a little knowledge is a dangerous thing ...: A study of carers' knowledge about dementia, preferred coping style and psychological distress. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17(12):1133–9. <https://doi.org/10.1002/gps.762>
12. Al Arifi MN. Evaluation of knowledge of Alzheimer disease among health university students in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi Pharm J [Internet].* 2020;28(8):911–5. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.06.011>
13. Cahill S, Pierce M, Werner P, Darley A, Bobersky A. A Systematic Review of the Public's Knowledge and Understanding of Alzheimer's Disease and Dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2015;29(3):255–75. <https://doi.org/10.1097/wad.0000000000000102>
14. Ahmad Basri MAF, Subramaniam P, Ghazali SE, Singh DKA. A review of knowledge and attitudes towards dementia among college and university students. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(11):01–7. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/29739.10865>
15. Carpenter BD, Balsis S, Otilingam PG, Hanson PK, Gatz M. The Alzheimer's disease knowledge scale: Development and psychometric properties. *Gerontologist.* 2009;49(2):236–47. <https://doi.org/10.1093/geront/gnp023>
16. Baral K, Dahal M, Pradhan S. Knowledge regarding Alzheimer's Disease among College Students of Kathmandu, Nepal. *Int J Alzheimers Dis.* 2020;2020(1):1–6. <https://doi.org/10.1155%2F2020%2F6173217>
17. Hattink B, Meiland F, Van Der Roest H, Kevern P, Abiuso F, Bengtsson J, et al. Web-based STAR E-learning course increases empathy and understanding in dementia caregivers: Results from a randomized controlled trial in the netherlands and the United Kingdom. *J Med Internet Res.* 2015;17(10). <https://doi.org/10.2196/jmir.4025>
18. Kim E, Jung J. Psychometric properties of the Alzheimer's Disease Knowledge Scale—Korean version. *J Korean Acad Nurs.* 2015;45(1):107–17. <https://doi.org/10.4040/jkan.2015.45.1.107>
19. El-Masry R, Elwasify M, Khafagi M. Adaptation and Reliability of the Arabic Version of Alzheimer's Disease Knowledge Scale (ADKS) among Sample of Middle aged and Elderly Egyptians Attending Outpatient Clinics in Mansoura University Hospital. *Egypt J Community Med.* 2018;36(4):59–69. <https://dx.doi.org/10.21608/ejcm.2018.22997>
20. Sullivan K, Mullan M. Comparison of the psychometric properties of four dementia knowledge measures: Which test should be used with dementia care staff? *Australas J Ageing.* 2017;36(1):38–45. <https://doi.org/10.1111/ajag.12299>
21. Nordhus IH, Sivertsen B, Pallesen S. Knowledge about Alzheimer's disease among Norwegian psychologists: The Alzheimer's disease knowledge scale. *Aging Ment Heal.* 2012;16(4):521–8. <https://doi.org/10.1080/13607863.2011.628973>
22. Amado DK, Brucki SMD. Knowledge about alzheimer's disease in the Brazilian population. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(11):775–82. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20180106>
23. Ogeil RP, Chakraborty SP, Young AC, Lubman DI. Clinician and patient barriers to the recognition of insomnia in family practice: A narrative summary of reported literature analysed using the theoretical domains framework. *BMC Fam Pract.* 2020;21(1):1–10. <https://doi.org/10.1186/s12875-019-1070-0>
24. Strøm BS, Engedal K, Andreassen L. Nursing staff's knowledge and attitudes toward dementia: a pilot study from an Indian perspective. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra.* 2019;9(3):352–61. <https://doi.org/10.1159/000502770>
25. Nuri THM, Hong YH, Ming LC, Joffrey SM, Othman MF, Neoh CF. Knowledge on Alzheimer's disease among public hospitals and health clinics pharmacists in the State of Selangor, Malaysia. *Front Pharmacol.* 2017;8:1–6. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00739>
26. Alacreu M, Pardo J, Azorín M, Climent MT, Gasull V, Moreno L. Importance of increasing modifiable risk factors knowledge on Alzheimer's disease among community pharmacists and general practitioners in Spain. *Front Pharmacol.* 2019;10:860. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00860>
27. Parra-Anguita L, Sánchez-García I, Del Pino-Casado R, Pancorbo-Hidalgo PL. Measuring knowledge of Alzheimer's: Development and psychometric testing of the UJA Alzheimer's Care Scale. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):1–11. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1086-2>
28. Annear MJ, Eccleston CE, McInerney FJ, Elliott KEJ, Toye CM, Tranter BK, et al. A New Standard in Dementia Knowledge Measurement: Comparative Validation of the Dementia Knowledge Assessment Scale and the Alzheimer's Disease Knowledge Scale. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(6):1329–34. <https://doi.org/10.1111/jgs.14142>



29. Alhazzani AA, Alqahtani AM, Alqahtani MS, Alahmari TM, Zarbah AA. Public awareness, knowledge, and attitude toward Alzheimer's disease in Aseer region, Saudi Arabia. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2020;56(1). <https://doi.org/10.1186/s41983-020-00213-z>
30. Garcia-Ribas G, García-Arcelay E, Montoya A, Maurino J, Ballesteros J. Quantifying Knowledge of Alzheimer's Disease: An Analysis of the Psychometric Properties of the Alzheimer's Disease Knowledge Scale. *Neurol Ther.* 2021;10(1):213–24. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00230-x>
31. Pillajo C. Conocimientos sobre el Alzheimer por parte del profesional de enfermería para la atención del adulto mayor en las Unidades Asistenciales Docentes de Salud de la Pontificia Universidad Católica Del Ecuador (UADS - PUCE) en el año 2019 [Internet]. Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Enfermería. Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2019. <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/17079/Conocimientos%20sobre%20el%20Alzheimer%20por%20parte%20del%20profesional%20de%20enfermer%C3%ADa%20para%20la%20atenci%C3%B3n%20del%20adu.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
32. American Educational Research Association, American Psychological Association, National Council on Measurement in Education. Standards for Educational and Psychological Testing. American Educational Research Association; 2018. <https://www.apa.org/science/programs/testing/standards>
33. Arias A, Sireci S. Validez y Validación para Pruebas Educativas y Psicológicas: Teoría y Recomendaciones. *Rev Iberoam Psicol.* 2021;14(1):11–22. <https://doi.org/10.33881/2027-1786.rip.14102>
34. Muñoz J, Elosua P, Hambleton RK. Directrices para la traducción y adaptación de los tests: Segunda edición. *Psicothema.* 2013;25(2):151–7. <https://doi.org/10.7334/psicothema2013.24>
35. Elosua P, Mujika J, Almeida LS, Hermsilla D. Judgmental-analytical procedures for adapting tests: Adaptation to Spanish of the reasoning tests battery. *Rev Latinoam Psicol [Internet].* 2014;46(2):117–26. [https://doi.org/10.1016/S0120-0534\(14\)70015-9](https://doi.org/10.1016/S0120-0534(14)70015-9)
36. Berk RA. Determination of Optional Cutting Scores in Criterion - Referenced Measurement. *J Exp Educ.* 1976;45(2):4–9. <https://doi.org/10.1080/00220973.1976.11011567>
37. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013;310:2191–2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
38. Carnes A, Barallat-Gimeno E, Galvan A, Lara B, Lladó A, Contador-Muñana J, et al. Spanish-dementia knowledge assessment scale (DKAS-S): psychometric properties and validation. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02230-w>
39. Annear MJ, Toye C, Elliott KEJ, McInerney F, Eccleston C, Robinson A. Dementia knowledge assessment scale (DKAS): Confirmatory factor analysis and comparative subscale scores among an international cohort. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):1–11. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0552-y>
40. Jorge C, Cetó M, Arias A, Blasco E, Gil MP, López R, et al. Level of understanding of Alzheimer disease among caregivers and the general population. *Neurologia.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2018.03.004>
41. Sijsma K, Pfadt JM. Part II: On the Use, the Misuse, and the Very Limited Usefulness of Cronbach's Alpha: Discussing Lower Bounds and Correlated Errors. *Psychometrika [Internet].* 2021;86(4):843–60. <https://doi.org/10.1007/s11336-021-09789-8>
42. Streiner D, Norman G, Cairney J. Health Measurement Scales: A Practical Guide to Their Development and Use. Oxford, England: Oxford University Press; 2015. <https://doi.org/10.1111/1753-6405.12484>
43. Taber KS. The Use of Cronbach's Alpha When Developing and Reporting Research Instruments in Science Education. *Res Sci Educ.* 2018;48(6):1273–96. <https://doi.org/10.1007/s11165-016-9602-2>
44. Feißt M, Hennigs A, Heil J, Moosbrugger H, Kelava A, Stolpner I, et al. Refining scores based on patient reported outcomes - Statistical and medical perspectives. *BMC Med Res Methodol.* 2019;19(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0806-9>
45. Cohen A, Cohen P, West S, Aiken L. Applied Multiple Regression/Correlation Analysis for the Behavioral Sciences. Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates Inc.; 2003. <https://doi.org/10.4324/9780203774441>
46. Poreddi V, Carpenter BD, Gandhi S, Chandra R, BadaMath S. Knowledge and attitudes of undergraduate nursing students toward dementia: An Indian perspective. *Investig y Educ en Enferm.* 2015;33(3):519–28. <https://doi.org/10.17533/udea.iee.v33n3a16>
47. Dekker SWA, Leveson NG. The systems approach to medicine: Controversy and misconceptions. *BMJ Qual Saf.* 2015;24(1):7–9. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2014-003106>

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**Abreviatura:** EA: Enfermedad de Alzheimer; ADKT: Test de Conocimiento de la Enfermedad de Alzheimer; DKAS-S: Escala española de evaluación de conocimientos sobre la demencia; ADKS: Escala de conocimientos sobre la enfermedad de Alzheimer; DE: desviación estándar.

**Anexo 1.** Escala de conocimientos sobre la enfermedad de Alzheimer (ADKS) adaptada lingüísticamente al contexto ecuatoriano.

Ítems	Contenido
1	Las personas con la Enfermedad de Alzheimer son especialmente propensas a la depresión. Impacto vital
2	Ha sido científicamente comprobado que el ejercicio mental puede prevenir que una persona desarrolle la Enfermedad de Alzheimer. Factores de riesgo
3	Después de que aparecen los síntomas de la Enfermedad de Alzheimer, el promedio de vida es de 6 a 12 años. Curso de la Enfermedad
4	Cuando alguien con la Enfermedad de Alzheimer se pone inquieto, es posible que un examen médico revele otros problemas de salud que causen la agitación. Evaluación y diagnóstico
5	Las personas con la Enfermedad de Alzheimer se desenvuelven mejor con instrucciones sencillas que se den paso a paso Cuidados
6	Cuando las personas con la Enfermedad de Alzheimer empiezan a tener dificultades para cuidar de sí mismas, los cuidadores deben hacerse cargo de inmediato. Cuidados
7	Si una persona con la Enfermedad de Alzheimer esta alerta y agitada en la noche, una buena estrategia es asegurarse de que la persona obtenga suficiente actividad durante el día. Cuidados
8	En raros casos las personas se han recuperado de la enfermedad de Alzheimer. Curso de la Enfermedad
9	Las personas para quienes la Enfermedad de Alzheimer no esté muy avanzada pueden sacar provecho de la psicoterapia para la depresión y la ansiedad. Tratamiento
10	Si los problemas de memoria y el pensamiento confuso aparecen de repente, es probable que se deba a la Enfermedad de Alzheimer. Evaluación y diagnóstico
11	La mayor parte de las personas con la Enfermedad de Alzheimer viven en centros geriátricos. Impacto vital
12	La mala nutrición puede empeorar los síntomas de la Enfermedad de Alzheimer. Tratamiento
13	Las personas pueden desarrollar la enfermedad de Alzheimer a sus 30 años. Factores de riesgo
14	Una persona con la Enfermedad de Alzheimer es cada vez más propensa a caerse a medida que la enfermedad empeora. Curso de la Enfermedad
15	Cuando las personas con la Enfermedad de Alzheimer repiten la misma pregunta o historia varias veces, es útil recordarles que se están repitiendo. Cuidados
16	Una vez que las personas tienen la Enfermedad de Alzheimer ya no son más capaces de tomar decisiones adecuadas sobre sus propios cuidados Cuidados
17	Con el tiempo, una persona con la Enfermedad de Alzheimer necesitará supervisión las 24 horas del día. Curso de la Enfermedad
18	Tener el colesterol alto puede aumentar el riesgo de que una persona desarrolle la Enfermedad de Alzheimer. Factores de riesgo
19	Temblar o agitar las manos o los brazos es un síntoma común en las personas con la Enfermedad de Alzheimer Síntomas
20	Los síntomas de una depresión severa pueden confundirse con los síntomas de la Enfermedad de Alzheimer. Evaluación y diagnóstico
21	La Enfermedad de Alzheimer es un tipo de demencia. Evaluación y diagnóstico
22	Dificultad al manejar el dinero o pagar cuentas es un síntoma inicial común de la Enfermedad de Alzheimer. Síntomas
23	Un síntoma que puede ocurrir con la Enfermedad de Alzheimer es el creer que los demás se roban nuestras pertenencias. Síntomas
24	Cuando una persona sufre de la Enfermedad de Alzheimer, el usar notas recordatorias como un apoyo puede contribuir a su decaimiento. Tratamiento
25	Existen medicamentos recetados para prevenir la Enfermedad de Alzheimer. Factores de riesgo
26	Tener la presión arterial alta puede aumentar el riesgo de que una persona desarrolle la Enfermedad de Alzheimer. Factores de riesgo
27	Los genes sólo pueden explicar parcialmente el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer. Factores de riesgo
28	Las personas con la Enfermedad de Alzheimer pueden conducir con seguridad, siempre que tengan un acompañante en el coche en todo momento. Impacto vital
29	La Enfermedad de Alzheimer no puede ser curada. Tratamiento
30	La mayoría de los enfermos de Alzheimer recuerdan mejor los acontecimientos recientes que los pasados. Síntomas

# Prevalencia de deterioro cognitivo leve en peruanos adultos mayores y de mediana edad

## *Cognitive impairment prevalence in peruvian middle-age and elderly adults*

Jonathan A. Zegarra-Valdivia,<sup>1</sup> Brenda N. Chino-Vilca,<sup>2</sup> Carmen N. Paredes-Manrique<sup>3</sup>

### Resumen

La prevalencia de las demencias en Latinoamérica avizora un panorama desfavorable, ya que factores como la educación, el nivel socioeconómico y la salubridad juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Los rasgos fisiopatológicos en la enfermedad de Alzheimer se inician hasta 20 años antes, transitando por tres estadios que incluyen el envejecimiento normal, deterioro cognitivo leve y demencia. El presente estudio tuvo como objetivo conocer la prevalencia de deterioro cognitivo en una muestra de adultos de mediana edad y adultos mayores del sur del Perú. Se realiza una evaluación cognitiva discriminante para la ausencia o presencia de alteración cognitiva, enfocada especialmente en memoria, lenguaje, visuo-percepción/visuo-construcción y otros dominios cognitivos. Se utilizaron el Mini Mental State Examination, el Test del Reloj y el test de Fluidez Verbal, obteniéndose datos de prevalencia para deterioro cognitivo con puntos de corte ajustados según rangos de edad (50-98 años) y años de escolaridad para adultos de ambos sexos. Se realizó estadística paramétrica y no paramétrica, regresión logística, correlación de Pearson y ANCOVA. Se seleccionaron los puntos de corte más adecuados para nuestra población a través de las curvas ROC y el índice de Youden. El porcentaje de deterioro cognitivo leve global fue de 58.80%. Es necesario generar políticas de salud mentales más efectivas, especialmente referidas a la población de mediana edad y adulta mayor, que aborden la detección temprana de DCL y enfermedad de Alzheimer.

**Palabras clave:** Adultos de mediana edad, adultos mayores, deterioro cognitivo, fluidez verbal, epidemiología, MMSE, Test del reloj.

### Abstract

Appraisals of dementias worldwide envisage an unfavorable scenario, especially in developing countries. Since factors such as education, socioeconomic status and healthiness play an important role in the development of Alzheimer's disease and other dementias. It is known that pathophysiological features begin up to 20 years before an Alzheimer's diagnosis and that the disease transits through three stages that include normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. The objective of this study was to determine the prevalence of cognitive impairment in a sample of middle-aged and older adults in southern Peru. A discriminant cognitive evaluation is performed for the absence or presence of cognitive alteration, focused especially on memory, language, visuo-perception/visuoconstruction and other cognitive domains. Mini-Mental State Examination, Clock's Test, and Verbal Fluency test were used, obtaining prevalence data for cognitive impairment with adjusted cut-off points according to age ranges (50-98 years) sex and education. Parametric and non-parametric statistics, logistic regression, Pearson correlation and ANCOVA were performed. The most suitable cut points for our population were selected through the ROC curves and the Youden index. The percentage of global mild cognitive deterioration was 58.80%. It is necessary to generate more effective mental health policies, especially referring to the middle-aged and elderly population, that address the early detection of MCI and Alzheimer's disease.

**Keywords:** Middle-age adults, elderly adults, cognitive impairment, verbal fluency, epidemiology, MMSE, Clock's test.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 32, N° 1, 2023

### Introducción

Los estudios demográficos señalan un incremento de adultos mayores en el mundo, en el 2050, constituirán el 22% de la población,<sup>1</sup> una de cada seis personas en el mundo tendrá más de 65 años.<sup>2</sup> En Latinoamérica y el Caribe se estima que para el 2030 la población mayor de

60 años sea del 16,5%.<sup>3</sup> Según el reporte de las naciones unidas<sup>4</sup> estiman que en el 2022 la población mayor a 60 años a nivel mundial alcanza alrededor del 14%, lo que significa que al menos 62 países podrían incluirse en la categoría de sociedades hiper-envejecidas. Lo mencionado ha

<sup>1</sup>PhD., en Neurociencia por la Universidad Autónoma de Barcelona, España. Especialista en Neuropsicología del envejecimiento y metabolismo.

<sup>2</sup>PhD., en Neurociencia por la Universidad Autónoma de Barcelona, España.

<sup>3</sup>Lic., en Psicología por la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Perú.

Correspondencia:

Jonathan Adrián Zegarra-Valdivia, PhD.

Universidad Señor de Sipán, Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela de Medicina Humana.

Km5 Pimentel, Chiclayo, Perú.

E-mail: zegarrav@crece.uss.edu.pe

traído consigo el crecimiento de la prevalencia de enfermedades neurodegenerativas, cuyas condiciones afectan la cognición, la conducta y las actividades de la vida diaria.<sup>5,6</sup> Las demencias son un problema acuciante para la salud pública mundial, las estimaciones globales de los costes de la demencia fueron de 957 560 millones de USD en 2015, y serán de 2,54 billones de USD en 2030 y de 9,12 billones de USD en 2050;<sup>7</sup> siendo aún más apremiante en países con ingresos medios/bajos.<sup>8,9</sup>

Según la OMS<sup>10</sup> 50 millones de personas tienen demencia en todo el mundo y cada año se dan 10 millones de nuevos diagnósticos, lo que implica que hay un nuevo diagnóstico de demencia en algún lugar del mundo cada tres segundos, siendo la enfermedad de Alzheimer (EA) la causante del 60-70% de los diagnósticos. La prevalencia de demencia en adultos mayores de 60 años en Estados Unidos es de un 11.2%, mientras que en Inglaterra es de un 9.7%,<sup>11</sup> en el oeste y sur de Europa la tasa de prevalencia es de un 7.1%,<sup>12</sup> por otro lado en China tiene un 6.0%,<sup>13</sup> India un 7.4%,<sup>14</sup> y Nigeria presenta una tasa de 4.9%.<sup>15</sup>

En Latinoamérica, en un estudio realizado por Nitrini et al.,<sup>16</sup> se determina que la prevalencia de demencia en los adultos mayores ( $\geq 65$  años) fue 7.1% (95% CI: 6.8- 7.4), reflejando puntuaciones similares a las encontradas en países desarrollados. En una revisión sistemática realizada en el 2018 encontraron que en América Latina el 11.0% de adultos mayores presentan demencia.<sup>17</sup> Posteriores análisis muestran una prevalencia más alta para las mujeres (8,97%) que para los hombres (7,26%). Además, la prevalencia de demencia fue mayor para los residentes rurales que para los urbanos (7,71 % frente a 8,68 %, respectivamente).<sup>18</sup> La enfermedad de Alzheimer fue la causa más frecuente de demencia, alcanzando un 49.9% en Maracaibo, Venezuela, hasta un 84.5 % en Concepción, Chile. La demencia vascular fue la segunda enfermedad de mayor prevalencia, alcanzando un 8.7 % en Lima, Perú, hasta el 26.5 % en Maracaibo, Venezuela. Asimismo, se evidencia una alta prevalencia de demencia en individuos relativamente jóvenes entre las personas mayores (65 a 69 años de edad), significativamente alta en comparación con lo observado en países desarrollados.<sup>16</sup>

Sólo en la región andina, se calcula existen 250 000 personas con demencia,<sup>19</sup> lo que se constituye en un problema creciente para el sector salud. En Perú, en el año 2013 el porcentaje total de adultos mayores de 65 años era de 6.3%, aproximadamente 1.907.854 de personas.<sup>20</sup> Los datos se asocian con un aumento de la esperanza de vida (2.5 años mayor en el último decenio). En la misma línea, el estudio epidemiológico de salud mental en Fronteras,<sup>21</sup> realizado por el Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado Hideyo Noguchi" en 7 728 hogares para los adultos mayores, halló que el 26,1% de los adultos mayores tienen algún grado de deterioro cognoscitivo. La prevalencia de deterioro sospechoso de demencia, indi-

cado por la presencia conjunta de deterioro cognoscitivo, asciende a 7,4%. Custodio, Montesinos, Escobar y Bendejú<sup>22</sup> realizan un estudio similar en una comunidad urbana de la ciudad de Lima hallando una prevalencia de demencia fue 6,85%. El 61,2% de la población con demencia tenía una enfermedad moderada a severa, mientras que en los pacientes con EA, el 83,8% presentó estadios moderados a severos similares a la encontrada en estudios realizados en América Latina.<sup>23</sup>

En los últimos años, muchas investigaciones sobre la demencia de Alzheimer (DA) han concluido que las intervenciones requieren ser adaptadas en las etapas iniciales de la EA,<sup>24-26</sup> antes de que la neurodegeneración destruya sustancialmente las regiones del cerebro,<sup>27,28</sup> así como posibilitar reducir los costos por institucionalización, tiempo de cuidado y medicación que en Perú supera hasta en 2.5 veces el salario mínimo asignado.<sup>29</sup> Considerando además, que la perspectiva actual sugiere la existencia de tres estados distintos, más allá de la dicotomía tradicional entre demencia y no demencia, reconocidos como un continuo en la trayectoria cognitiva,<sup>30,31</sup> los estadios incluyen el envejecimiento normal, deterioro cognitivo leve y DA.<sup>27,32,33</sup>

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) se define como un proceso neurodegenerativo prodromico de la demencia<sup>34</sup> es un estado intermedio entre los cambios cognitivos debidos al envejecimiento normal y los indicios tempranos de demencia, en el que es posible medir objetivamente el declive cognitivo;<sup>32,33</sup> se caracteriza por un declive en la cognición y el deterioro en uno o más dominios cognitivos, incluyendo memoria (la alteración de la memoria episódica suele ser la más frecuente),<sup>35</sup> función ejecutiva, atención, lenguaje y habilidades visuoespaciales.<sup>33</sup> No obstante, mantienen la independencia en el desarrollo de sus actividades diarias o requieren una mínima asistencia para desarrollarlas y carecen de deterioro significativo en sus funciones sociales y ocupacionales.<sup>27,30,32</sup> Según la National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (2011), el grado de deterioro cognitivo que exhibe la persona no es normal para la edad, y se valora un cambio en comparación con el nivel previo de la propia persona considerando su edad y nivel educativo.<sup>36</sup> El amplio espectro de deterioro cognitivo y funcional que se capta por la designación de DCL tiene un impacto en la heterogeneidad de sus resultados, por lo que el síndrome no es homogéneo.<sup>35</sup>

Muchos estudios basados en la población mundial sugieren que la prevalencia de DCL puede ser más del doble que la demencia.<sup>37</sup> En el proyecto COSMIC, donde se incluyeron investigaciones realizadas en Estados Unidos, Europa, Asia y Australia, se estableció una prevalencia bruta de 5.9 (5.5-6.3)% global, el cual se incrementa con la edad: de 4.5% entre 60-69 años de edad a 5.8% entre 70-79 años de edad, y al 7.1% entre 80-89 años de edad.

Por otro lado, de modo específico algunos estudios reportan prevalencias de DCL en mayores de 65 años es de 3.1% en los Estados Unidos<sup>38</sup> y del 4.9% en Japón.<sup>39</sup> No obstante, la variabilidad en las tasas de prevalencia, las tasas de incidencia y las tasas de progresión a la demencia subraya la necesidad de reconocer esa heterogeneidad y desarrollar criterios estandarizados para el diagnóstico de DCL que sean fáciles de poner en práctica, tengan alta confiabilidad y validez en el entorno clínico y rindan estimaciones consistentes en todos los estudios.<sup>35</sup>

Considerando lo mencionado es importante valorar más de un dominio cognitivo a la hora de determinar el DCL en la población. El uso de tests de cribado combinados ha mostrado ser prometedor en la detección de la demencia, alcanzando el 100 % de sensibilidad y especificidad para la detección de pacientes con demencia moderada a severa, y alta eficacia comparada con el uso de una única prueba (Abbreviated Mental Test Score-AMTS; Mental Status Questionnaire; Mini-Mental State Examination-MMSE; and Short Portable Mental Status Questionnaire),<sup>40</sup> encontrando además que la edad, el género y el uso de test básicos como el test del reloj y el MMSE tendría una capacidad diagnóstica superior para la detección de casos de demencia a la comparada con pruebas neuropsicológicas más elaboradas, así como a utilidad de las tareas de fluidez para discriminar la variación en la cognición de los pacientes.<sup>41-43</sup>

En nuestro estudio, la prevalencia fue aproximadamente dos veces mayor si se utilizó MMSE para definir el deterioro objetivo. El MMSE tiene muchas limitaciones cuando se usa para este propósito: tiene sesgos de edad y educación;<sup>44</sup> muestra artefactos culturales y lingüísticos;<sup>45</sup> está fuertemente influenciado por la función de la memoria verbal, mientras que no cubre todos los dominios de la cognición de manera adecuada; y, aunque fue adoptado como una definición para MCI por otros,<sup>46,47</sup> el rango de 24-27 para MCI no ha sido validado. Las estimaciones de prevalencia usando una puntuación de CDR de 0.5 como base para el deterioro cognitivo se encontraban entre las estimaciones basadas en las puntuaciones de MMSE y las basadas en puntajes de dominio cognitivo armonizados. Una puntuación de CDR de 0,5 es un criterio comúnmente utilizado para MCI (por ejemplo<sup>48,49</sup> (COMISC)

El presente estudio tuvo como objetivo conocer la prevalencia de deterioro cognitivo en una muestra de adultos mayores del sur del Perú. Para lo cual buscamos analizar y comparar las puntuaciones de los test de cribado cognitivo más utilizados (MMSE/FVS/Test del Reloj), con los puntos de corte recomendados según años de estudio. Posteriormente se verificarán y ajustaron los puntos de corte más adecuados en cada prueba, para nuestra población y sus características, obteniendo finalmente, datos de prevalencia de deterioro cognitivo, según los rangos de edad de la muestra.

## **Método**

### ***Sujetos y Muestra***

Para el estudio se identificaron a 1622 adultos de ambos sexos con un rango de edad entre 50 y 98 años, quienes acudían a Centros del Adulto Mayor de la ciudad de Arequipa. La muestra final estuvo conformada por sujetos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: Adultos capaces de hablar en castellano, sin problemas para la comprensión/expresión verbal y que dieran su consentimiento verbal o escrito para participar en este estudio. No se consideraron sujetos con alteración neurológica o psiquiátrica reportada, ni aquellos con alteración sensorio-motora que impidiera la evaluación.

### ***Diseño y Procedimiento***

Estudio epidemiológico descriptivo (prevalencia), de corte transversal<sup>50</sup> con un muestreo aleatorio por conglomerados (distritos),<sup>51</sup> considerando la población de adultos, mayores a 50 años, reportada por una fuente gubernamental;<sup>52</sup> quienes acudían a centros de atención integral al adulto mayor (asistencia sanitaria/terapia ocupacional/terapia física/etc.).

Para la participación en el estudio se solicitó el consentimiento explícito de cada uno de los sujetos. Luego, psicólogos entrenados para el proyecto, realizaron la evaluación de los instrumentos en el siguiente orden: MMSE, Test de Fluidez Verbal y el Test del Reloj.

Finalmente, fueron seleccionados aquellos sujetos que calificaran positivo en cada test considerando puntos de cortes adaptados para los años de escolaridad de la muestra. En función a los resultados se han generado dos categorías clínicas: "Sin Deterioro/Con Deterioro."

Por otro lado, a fin de determinar el tamaño del efecto de cada variable según el test cognitivo, se realizó un ANCOVA para comparar el nivel de deterioro para cada test, utilizando como factor el sexo y como covariables los años de estudio, la edad, etc., a fin de determinar el tamaño del efecto de cada variable según el test cognitivo. Con la nueva re-categorización se procedió a predecir y confirmar la participación de las puntuaciones cognitivas y variables sociodemográficas en dicha re-categorización a través de regresión logística. Posteriormente, se calcularon las curvas ROC adecuadas para la población en cada test, generando así nuevas medidas descriptivas. Finalmente, se da a conocer la prevalencia de estas categorías según los puntos de corte ajustados.

### ***Análisis Estadístico***

Se utilizó estadística descriptiva mediante frecuencias y porcentajes, así como medidas de tendencia central y dispersión. Se calculó el tamaño de la muestra en a la siguiente fórmula: El muestreo fue por aleatorio por conglomerados (centros asistenciales por distrito), según la población de adultos mayores reportada en Arequipa

metropolitana (108532 personas). El margen de error fue de 2.415%, y un intervalo de confianza del 95%. Se utilizaron pruebas de contraste de tipo paramétrico y no paramétrico (Chi2, Kruskal-Wallis, ANOVA), dependiendo de la prueba de normalidad Kolmogorov – Smirnov y de homogeneidad de varianzas (Levene). Se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA) para determinar el efecto de la edad, sexo, escolaridad y horas de lectura/deporte a la semana en los participantes. Para probar la validez convergente de las pruebas, se realizaron las correlaciones entre los test de cribado. Así mismo, se realizó un análisis de regresión logística, para predecir y confirmar el efecto de las covariables en la categoría “sin/con deterioro”. Finalmente se verificaron los puntos de corte más adecuados para nuestra población y sus características, a través de las curvas ROC (Característica Operativa del Receptor), el AUC (Área bajo la curva) y el índice de Youden. Para este análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS. V. 22.0.

### ***Instrumentos***

**Mini Mental State Examination (MMSE):** El mini-examen cognoscitivo,<sup>46</sup> es uno de los test más utilizados en el mundo para el cribado del deterioro cognitivo y la demencia. Este test consta de 11 secciones (orientación temporal, orientación espacial, fijación, atención y cálculo, memoria, nominación, repetición, comprensión, lectura, escritura y dibujo). Es un test heteroaplicado, sencillo y rápido de administrar, entre 5 y 15 minutos.<sup>47</sup> Puede obtenerse una puntuación máxima de 30 puntos, el punto de corte varía según los años de instrucción de los participantes. En este estudio utilizaremos los siguientes puntos de corte: 27 para 8 años o más de educación, 23 entre 4–7 años, 21 entre 1 a 3 años de escolaridad y el punto de corte de 20 para aquellos sin instrucción.<sup>22,53</sup> Así mismo, se verificó la confiabilidad del MMSE en este estudio, donde se obtuvo un Alfa de Cronbach de 0.774, considerado como aceptable.<sup>54</sup>

**Test de Fluidez Verbal:** El test de fluidez verbal es un test de muy fácil y rápida aplicación, sin embargo, refleja una compleja tarea para los procesos lingüísticos, mnésicos y ejecutivos, siendo muy sensible al daño cerebral y la alteración cognitiva.<sup>48</sup> El objetivo de esta prueba es la búsqueda restringida de palabras<sup>49</sup> a nivel fonológico (por ejemplo, palabras que inicien con las letras A, M, P) y semántico (por ejemplo, nombras todas las palabras de la categoría Animales, Frutas, Herramientas). La versión aquí utilizada es la propuesta por,<sup>55</sup> como parte de un estudio normativo para este test, en donde se utiliza la letra “P” y la categoría “Animales.” No se contabilizan perseveraciones, palabras repetidas, derivados o similares, nombres propios o categorías supra-ordenadas. Los participantes tienen 1 minuto para generar la mayor cantidad de palabras. Para el cribado de la demencia utilizamos un punto de corte de 3 para la fluidez semántica ( $\leq 10$  palabras) para los participantes entre 0 y 7

años de escolaridad, y un punto de corte de 4 ( $\leq 13$  palabras) para aquellos entre 8 y más años de escolaridad.<sup>48,56,57</sup> Para la fluidez fonológica, utilizamos el punto de corte de 5 ( $\leq 13$  palabras) para los participantes entre 8 y más años de escolaridad, mientras que se utilizó un punto de corte de 3 ( $\leq 7$  palabras) para aquellos entre 0 y 7 años de escolaridad.<sup>56</sup>

**Test del Dibujo del Reloj:** trata de un sencillo instrumento de evaluación de la función cognitiva global, considerando el análisis visual, la percepción, la ejecución motora, la atención, el lenguaje, la comprensión, y el conocimiento numérico,<sup>47</sup> función ejecutiva, memoria de trabajo y habilidades visuo-espaciales.<sup>58</sup> Se considera ideal dentro de la evaluación cognitiva, debido a su rápida aplicación, aceptabilidad para los pacientes, fiabilidad, facilidad de puntuación, altos niveles de sensibilidad y especificidad, entre otros.<sup>59</sup> Se utiliza para la detección de la demencia y la alteración cognitiva.<sup>60</sup> En este estudio se siguen las recomendaciones de calificación de Cahn<sup>61</sup> para la ejecución de orden del dibujo, ya que ha mostrado mejores puntuación de fiabilidad.<sup>62</sup> La misma considera un correcto dibujo de la esfera, colocación de las agujas y números, con un punto de corte de 7 para la detección de la demencia.<sup>62</sup> Aunque otros estudios mencionan puntos de corte distintos.

### ***Declaración Ética***

Todos los participantes fueron informados de las características del estudio, y se les solicitó el consentimiento escrito o verbal para su participación. La aprobación ética fue otorgada por el comité del Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Social de la UNSA. Todos los datos fueron recolectados de forma anónima en una base de datos, y analizados posteriormente.

### ***Resultados***

En la Tabla 1, se observan los porcentajes las distintas características sociodemográficas de la muestra, las cuales se dividieron principalmente en la cantidad de años de escolaridad. Se compararon la edad (K-W=282.126,  $p < 0.000^{**}$ ), horas de lectura (K-W=373.143,  $p < 0.000^{**}$ ), horas de actividad física a la semana (K-W=59.239,  $p < 0.043^{*}$ ) y años de estudio (K-W=1551.559,  $p < 0.000^{*}$ ) encontrándose diferencias estadísticamente significativas. También se compararon las diferentes en la fluidez fonológica y semántica en estos grupos, encontrándose diferencias importantes (F=171.239,  $p < 0.000^{**}$  y K-W=212.265,  $p < 0.000^{**}$ ) respectivamente. Así como en el MMSE (K-W=532.174,  $p < 0.000^{**}$ ) y el Test del Reloj (K-W=472.622,  $p < 0.000^{**}$ ). Debido a las amplias diferencias, se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA), sobre los puntajes de la Fluidez Verbal, el MMSE y el Test del Reloj (véase Tabla 2).

En la misma se encontró que la covariable edad, a pesar de ser significativa, tiene un efecto mínimo en el puntaje del MMSE (F=116.178,  $p < 0.000^{*}$ ;  $\eta^2$  parcial=

0.067), de la fluidez semántica (F=10.919, p<0.000\*;  $\eta^2$  parcial= 0.007) y fonológica (F=23.641, p<0.000\*;  $\eta^2$  parcial=0.014), así como en el test del reloj (F=85.102, p<0.000\*;  $\eta^2$  parcial= 0.05). Similar patrón a la covariable “horas de lectura a la semana” para el MMSE (F=31.939, p<0.000\*;  $\eta^2$  parcial= 0.019), de la fluidez semántica (F=2.94, p<0.000\*;  $\eta^2$  parcial=0.002) y del test del reloj

(F=32.937, p<0.000\*;  $\eta^2$  parcial=0.02). Aunque otras variables mostraron diferencias significativas, no mostraron el tamaño del efecto esperado ( $\eta^2$  parcial<0.10).

En la Tabla 3, se pueden observar el primer análisis de prevalencia de deterioro cognitivo (frecuencias y porcentajes de la categoría generada, Normal/Deterioro), según las pruebas utilizadas y los puntos de corte (PC)

**Tabla 1.** Variables Demográficas de la Muestra

Años de Escolaridad		0 años	1-3 años	4-7 años	8-12 años	13 a más años
Sexo	Femenino	206 (84.4%)	180 (71.7%)	307 (60.1%)	212 (54.5%)	122 (53.7%)
	Masculino	38 (15.6%)	71 (28.3%)	204 (39.9%)	177 (45.5%)	105 (46.3%)
Edad		72.74 ± 7.911	69.80 ± 9.492	69.26 ± 9.957	63.29 ± 8.965	60.54 ± 8.811
Horas de Lectura a la semana		0.08 ± 0.397	0.88 ± 2.101	1.70 ± 3.494	1.90 ± 2.789	5.81 ± 6.845
Actividad física a la semana		0.31 ± 1.273	0.45 ± 1.627	0.62 ± 1.698	0.76 ± 2.093	1.29 ± 2.082
Fluidez Fonológica		0.59 ± 0.494	0.88 ± 0.325	0.94 ± 0.246	0.96 ± 1.93	0.99 ± 0.094
Fluidez Semántica		2.65 ± 0.736	2.75 ± 0.579	2.77 ± 0.568	2.87 ± 0.397	2.92 ± 0.356
MMSE		16.87 ± 4.361	21.32 ± 4.467	22.58 ± 4.515	24.51 ± 3.974	26.44 ± 2.874
Test del Reloj		1.70 ± 2.389	4.08 ± 3.379	5.19 ± 3.629	6.83 ± 3.313	8.56 ± 2.501

**Tabla 2.** Análisis de Covarianza para los distintos test cognitivos de cribado.

Años de Escolaridad	MMSE		FLUIDEZ FONOLÓGICA		FLUIDEZ SEMÁNTICA		TEST DEL RELOJ	
	P Valor	$\eta^2$ parcial	P Valor	$\eta^2$ parcial	P Valor	$\eta^2$ parcial	P Valor	$\eta^2$ parcial
SEXO	0.821	0.000	0.143	0.001	0.638	0.000	0.956	0.000
EDAD	<b>0.000</b>	0.067	0.001	0.007	0.000	0.014	0.000	0.05
Años de Estudio	0.436	0.000	0.055	0.002	0.03	0.003	0.289	0.001
Horas de Lectura a la semana	<b>0.000</b>	0.019	0.087	0.002	0.000	0.011	0.000	0.02
Actividad física a la semana	0.081	0.002	0.002	0.006	0.079	0.002	0.109	0.002
Edad*Años de Estudio	<b>0.002</b>	0.006	0.672	0.000	0.628	0.000	0.227	0.001
Sexo*Edad	0.376	0.000	0.11	0.002	0.245	0.001	0.314	0.001
Sexo * Edad	<b>0.002</b>	0.006	0.463	0.000	0.005	0.005	0.029	0.003
*Años de Estudio								

Pruebas significativas en negrita, \* p < 0.001

**Tabla 3.** Frecuencias y Porcentajes (Normal/Deterioro), según Puntos de Corte recomendados para el MMSE, FVS, FVF y Test Reloj.

Años de Escolaridad	PC	MMSE		PC	Tel del Dibujo del Reloj	
		Sin Deterioro%	Deterioro%		Sin Deterioro%	Deterioro%
0 años	20	16.80%	83.20%		5.70%	94.30%
1 - 3 años	21	52.20%	47.80%		20.70%	79.30%
4 - 7 años	23	47.40%	52.60%	7	34.80%	65.20%
8 - 12 años	27	26.00%	74.00%		54.20%	45.80%
13 a más años		48.00%	52.00%		79.70%	20.30%
	PC	Fluidez Semántica		PC	Fluidez Fonológica	
0 años	3	23.80%	76.20%		11.10%	88.90%
1 - 3 años		47.80%	52.20%	3	27.90%	72.10%
4 - 7 años		52.80%	47.20%		43.60%	56.40%
8 - 12 años	4	42.20%	57.80%	5	13.90%	86.10%
13 a más años		62.60%	37.40%		41.90%	58.10%

PC= Puntos de cortes recomendados según años de escolaridad (45,46,50,56,57)

recomendados en otros estudios, divididos por los años de estudio. Por ejemplo, para el MMSE, la muestra entre 1–3 años de escolaridad (n=244), con un PC de 21, mostró que el 52.20% eran categorizados como “sin deterioro,” mientras que el 47.80% como “deterioro,” mientras que el Test del Reloj, con un PC de 7, clasificó a los participantes del mismo grupo como “sin deterioro” 20.70% y con deterioro 79.30%. Respecto a la fluidez semántica, se encontró que un 47.80% clasificaba como “sin deterioro,” y un 52.20% con “deterioro,” finalmente para la fluidez fonológica, se encontró un 27.90% “sin deterioro” y un 72.10% con “deterioro.”

En la Tabla 4, se muestran las correlaciones entre las distintas pruebas de cribado cognitivo. Las mismas muestran correlaciones significativas moderadas, por ejemplo, entre la fluidez fonológica y la semántica (Pearson=0.630), el MMSE (Pearson=0.574) y el Test del Reloj (Pearson=0.542). El MMSE muestra correlaciones similares con la fluidez semántica (Pearson=0.630) y el Test del Reloj (Pearson=0.630).

Con los datos obtenidos por las pruebas de cribado, se realizó una re-categorización, considerando solamente aquellos sujetos “sin deterioro” del MMSE, Fluidez

Semántica y Test del Reloj, ya que estas pruebas tienen los puntos de corte más fiables en este y otros antecedentes. Con la re-categorización, se procedió a realizar un análisis de regresión logístico, para conocer que otras variables podrían predecir mejor la condición “Sin Deterioro/Deterioro” (Tabla 5), por otro lado, nos permitió realizar el análisis de Curvas ROC (Característica Operativa del Receptor), como muestra la Figura 1. Calculándose el AUC (Área bajo la Curva) e Índice de Youden, para conocer fiablemente los puntos de corte más específicos a nuestra muestra, y a los sujetos que se categorizaron como “Sin Deterioro” en las pruebas de cribado.

En la Tabla 6, se muestra el área bajo la curva (AUC) para los test de cribado cognitivo según los años de estudio, considerando su significancia e Intervalo de Confianza al 95%. Por ejemplo, Para el Test del dibujo del Reloj, entre 8 a 12 años de escolaridad, el AUC es de 0.767 o del 76.7% (IC al 95% de 0.702–0.832), mientras que para el MMSE el AUC es de 0.99 o de 99% (IC al 95% de 0.98–1.00). Respecto a los puntos de corte más adecuados para la detección del cribado cognitivo (véase la Tabla 7), se muestra que algunos puntos de corte en el MMSE coincidieron con los anteriormente reportados, según los años de estudio,<sup>22,53</sup> así como en la Fluidez Verbal, Fonológico/Semántica.<sup>56</sup> Sin embargo distintos puntos de corte se han ajustado conforme los años de escolaridad, por ejemplo en el Test del dibujo del Reloj,<sup>62</sup> donde se consideran puntos de corte apropiados para la tarea a la orden como los puntos de corte de 6 y 8, en nuestro estudio los mismos se han ajustado a 5–7–9, según los años de escolaridad. Teniendo en cuenta los nuevos puntos de corte, se seleccionaron a los participantes según las categorías “Sin/con Deterioro” para obtener la prevalencia de deterioro cognitivo. En el rango entre 50-55 años, se encontró que un 34,3% ya presenta deterioro, mientras que en el rango de 66-70 años, el 64.40% lo presenta (véase Tabla 8).

**Tabla 4.** Correlaciones entre las puntuaciones de las pruebas cognitivas.

Correlaciones		FVF	FVS	MMSE	Test del Reloj
Fluidez Fonológica	Pearson	1	.630**	.574**	.542**
	P valor		0.000	0.000	0.000
Fluidez Semántica	Pearson	.630**	1	.483**	.419**
	P valor	0.000		0.000	0.000
MMSE	Pearson	.574**	.483**	1	.653**
	P valor	0.000	0.000		0.000
Test del Reloj	Pearson	.542**	.419**	.653**	1
	P valor	0.000	0.000	0.000	

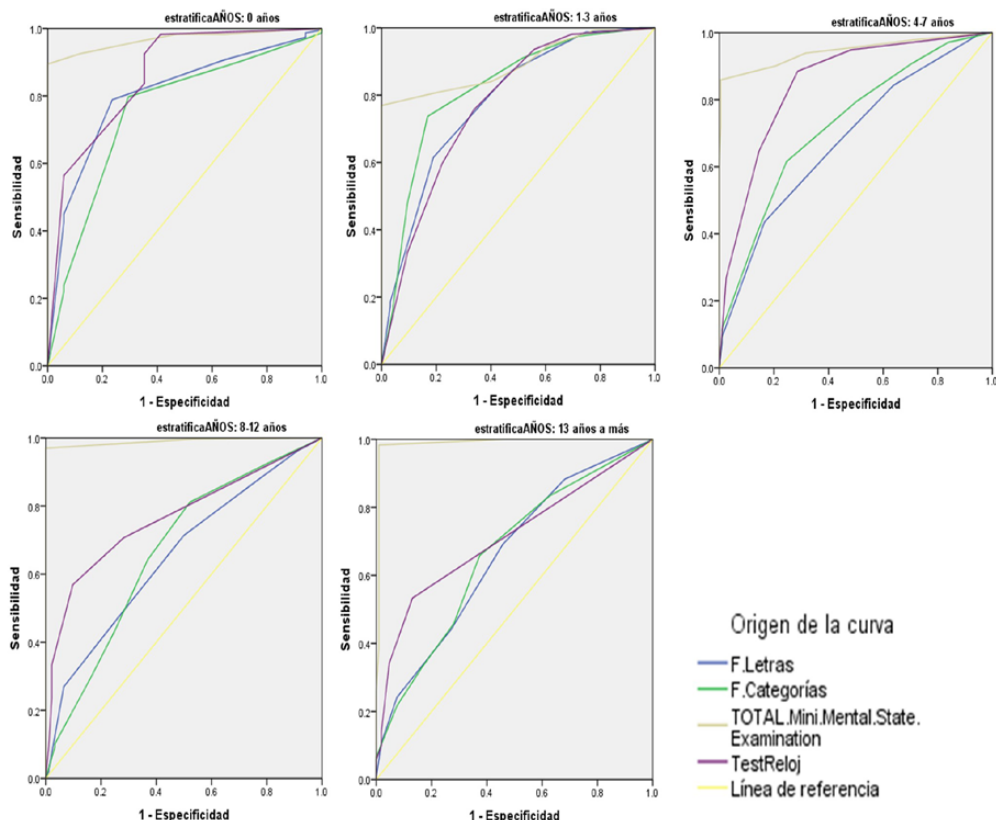
Pruebas significativas en negrita, \* p < 0.01

**Tabla 5.** Análisis de Regresión Logística para la confirmación covariables implicadas en el modelo.

Variable Dependiente:	99% C.I. para EXP(B)						
Categorización diagnóstica	B	SE	Wald	P Valor	Exp (B)	Inferior	Superior
Fluidez Fonológica	-0.035	0.074	0.23	0.631	0.965	0.798	1.167
Fluidez semántica	0.419	0.063	43.957	<b>0.000*</b>	<b>1.521</b>	<b>1.292</b>	<b>1.79</b>
MMSE	0.877	0.055	253.185	<b>0.000*</b>	<b>2.404</b>	<b>2.086</b>	<b>2.771</b>
Test del dibujo del Reloj	0.3	0.035	75.262	<b>0.000*</b>	<b>1.35</b>	<b>1.235</b>	<b>1.476</b>
EDAD	0.013	0.011	1.501	0.22	1.013	0.986	1.041
SEXO	-0.12	0.184	0.427	0.513	0.886	0.551	1.425
Años de estudio	-0.414	0.031	173.816	<b>0.000*</b>	<b>0.661</b>	<b>0.61</b>	<b>0.717</b>
Enfermedad médica	-0.127	0.179	0.505	0.477	0.881	0.555	1.397
Horas de lectura por semana	0.044	0.022	3.771	0.052	1.045	0.986	1.107
Actividad física por semana	-0.014	0.049	0.085	0.771	0.986	0.87	1.118
Constante	-23.673	1.682	198.194	0.000	0.000		

B= Coeficiente, SE= Error estándar, Pruebas significativas en negrita, \* p < 0.001





**Figura 1.** Curva ROC para la detección del deterioro cognitivo según años de estudio y los test utilizados (MMSE, Fluidez Semántica/Fonológica y Test del Reloj).

**Tabla 6.** Área bajo la Curva (AUC), para los test de cribado cognitivo según instrucción

Instrucción	Tamizajes	AUC	SE	P valor	IC 99%	
					Límite inferior	Límite superior
Sin Instrucción	FVF	0.806	0.05	0.000**	0.676	0.935
	FVS	0.755	0.062	0.000**	0.596	0.914
	MMSE	0.967	0.011	0.000**	0.939	0.996
	TDR	0.861	0.05	0.000**	0.732	0.991
1 - 3 años	FVF	0.783	0.03	0.000**	0.705	0.861
	FVS	0.821	0.028	0.000**	0.748	0.894
	MMSE	0.892	0.02	0.000**	0.841	0.943
	TDR	0.773	0.031	0.000**	0.692	0.854
4 - 7 años	FVF	0.681	0.024	0.000**	0.62	0.742
	FVS	0.726	0.023	0.000**	0.668	0.785
	MMSE	0.946	0.01	0.000**	0.92	0.971
	TDR	0.85	0.018	0.000**	0.804	0.897
8 - 12 años	FVF	0.654	0.031	0.000**	0.574	0.734
	FVS	0.668	0.033	0.000**	0.582	0.754
	MMSE	0.99	0.004	0.000**	0.98	1.00
	TDR	0.767	0.025	0.000**	0.702	0.832
13 a más	FVF	0.66	0.036	0.000**	0.567	0.752
	FVS	0.664	0.036	0.000**	0.571	0.756
	MMSE	0.99	0.007	0.000**	0.972	1.00
	TDR	0.711	0.034	0.000**	0.623	0.8

FVS= Fluidez verbal semántica, FVF= Fluidez verbal fonológica, TDR= Test del Dibujo del Reloj, IC= Intervalo de Confianza al 99%, SE= Error estándar, Pruebas significativas en negrita, \* p < 0.01

**Tabla 7.** Puntos de corte más adecuados para la población Arequipeña, según los test de cribado cognitivo MMSE, Fluidez Semántica/ Fonológica y Test del Reloj.

Instrucción	Tamizajes	PC	S	E	Índice de Youden
Sin Instrucción	Fluidez	2.5	0.789	0.765	0.223
	Fonológica	3.5	0.907	0.353	0.37
	Fluidez	3.5	0.797	0.706	0.2485
	Semántica	4.5	0.903	0.294	0.4015
	MMSE	19.5	0.802	1	0.099
		20.5	0.894	1	0.053
		21.5	0.925	0.882	0.0965
		3	0.837	0.647	0.258
	TDR	5	0.925	0.647	0.214
		7	0.982	0.588	0.215
	1 - 3 años	Fluidez	2.5	0.615	0.811
Fonológica		3.5	0.872	0.526	0.301
Fluidez		3.5	0.737	0.832	0.2155
Semántica		4.5	0.91	0.484	0.303
MMSE		20.5	0.609	1	0.1955
		21.5	0.769	1	0.1155
		22.5	0.808	0.8	0.196
		3	0.596	0.779	0.3125
TDR		5	0.756	0.663	0.2905
		7	0.936	0.442	0.311
4 - 7 años		Fluidez	2.5	0.436	0.834
	Fonológica	3.5	0.657	0.583	0.38
	Fluidez	3.5	0.615	0.754	0.3155
	Semántica	4.5	0.795	0.497	0.354
	MMSE	22.5	0.721	0.995	0.142
		23.5	0.859	0.995	0.073
		24.5	0.901	0.794	0.1525
		5	0.647	0.854	0.2495
	TDR	7	0.885	0.714	0.2005
		9	0.949	0.518	0.2665
	8 - 12 años	Fluidez	3.5	0.471	0.739
Fonológica		4.5	0.714	0.5	0.393
Fluidez		4.5	0.643	0.63	0.3635
Semántica		5.5	0.811	0.478	0.3555
MMSE		26.5	0.801	1	0.0995
		27.5	0.97	1	0.015
		28.5	0.997	0.467	0.268
		5	0.333	0.978	0.3445
TDR		7	0.569	0.902	0.2645
		9	0.707	0.717	0.288
13 a más		Fluidez	5.5	0.692	0.542
	Fonológica	6.5	0.883	0.318	0.3995
	Fluidez	5.5	0.658	0.626	0.358
	Semántica	6.5	0.833	0.374	0.3965
	MMSE	27.25	0.975	0.991	0.017
		27.75	0.983	0.991	0.013
		28.5	1	0.542	0.229
		5	0.142	0.981	0.4385
	TDR	7	0.342	0.953	0.3525
		9	0.533	0.869	0.299

PC= Punto de corte, S= Sensibilidad, E= Especificidad, TDR= Test del Dibujo del Reloj

**Tabla 8.** Tabla 8. Prevalencia de deterioro cognitivo según rangos de edad.

Rangos de edad		Con Deterioro Cognitivo	Sin Deterioro Cognitivo	Total
50 a 55 años	F	85	163	248
	%	34.30%	65.70%	100.00%
56 a 60 años	F	88	139	227
	%	38.80%	61.20%	100.00%
61 a 65 años	F	145	103	248
	%	58.50%	41.50%	100.00%
66 a 70 años	F	190	105	295
	%	64.40%	35.60%	100.00%
71 a 75 años	F	192	64	256
	%	75.00%	25.00%	100.00%
76 a 80 años	F	124	55	179
	%	69.30%	30.70%	100.00%
81 a 85 años	F	76	31	107
	%	71.00%	29.00%	100.00%
86 a más años	F	53	9	62
	%	85.50%	14.50%	100.00%
Total	F	953	669	1622
	%	58.80%	41.20%	100.00%

PC= Punto de corte, S= Sensibilidad, E= Especificidad, TDR= Test del Dibujo del Reloj

## Discusión

El presente estudio tuvo como objetivo conocer la prevalencia de deterioro cognitivo en una muestra de adultos mayores y de mediana edad del sur del Perú. Se utilizó tres de los test de cribado más usados en la práctica clínica,<sup>26</sup> considerando que según lo referido por diversos estudios, la combinación de test o escalas incrementan la precisión en la detección de la DCL,<sup>63</sup> al ampliar el rango de dominios cognitivos evaluados.<sup>30,33,36,40</sup> Los test fueron analizados ajustando los puntos de corte según los años de escolaridad (MMSE/FVS/Test del Reloj) para clasificar a los sujetos por la presencia o ausencia de deterioro cognitivo. Los test utilizados fueron el test de fluidez semántica, al ser considerado un elemento altamente discriminativo del envejecimiento saludable;<sup>26,26</sup> test del Reloj<sup>64</sup> y MMSE.<sup>40,65-68</sup>

En la primera parte del estudio fueron seleccionados los adultos sin alteración neurológica o psiquiátrica reportada. La influencia de la escolaridad en los resultados de las pruebas de cribado ha sido verificada en diversos estudios, haciendo la valoración menos consistente.<sup>40</sup> En un estudio realizado por<sup>69</sup> se evidencia que incluso ajustando los años, el género, la edad y la fluencia en inglés o español de comunidades hispanas y no hispanas residentes en Estados Unidos, existen diferencias entre las puntuaciones de población, hallando que los hispanos tienen puntuaciones cognitivas más bajas y mayores limitaciones en el desarrollo de la prueba.<sup>63,70,71</sup> Por lo mencionado, la muestra se sub-dividió en grupos según los años de escolaridad y se utilizó los puntos de corte recomendados por los test cognitivos para la población. En la segunda parte, se procedió

a re-categorizar los datos usando la combinación de los test de cribado, previo cálculo de los puntos de corte para el test del dibujo del reloj y la fluidez verbal. No se muestran cambios en los PC del MMSE, los datos son similares a los mostrados en población arequipeña.<sup>22,53</sup>

Nos existe acuerdo sobre la prevalencia de deterioro cognitivo leve, algunos estudios sugieren que podría ser más del doble que el diagnóstico de demencia. Por otro lado, se estima que las personas con DCL desarrollan demencia en ratio de 10- 15 % por año, mientras que los controles sanos solo son de 1-2% por año,<sup>63</sup> aunque los porcentajes difieren hasta 25 % por año.<sup>37</sup> En nuestro estudio, el porcentaje de la población con deterioro cognitivo leve es de 58.80 %, disgregado en grupos de edad, según se detalla a continuación: El mayor porcentaje de deterioro se ubica en torno a los 86 años a más (85.50%), seguido del grupo de edad de 71 a 75 años (75.00%), 81 a 85 años (71.00%), 76 a 80 años (69.30%), 66 a 70 años (64.40%), 61 a 65 años (58.50%), 56 a 60 años (38.80%) y 50 a 55 años (34.30%), siendo las correlaciones moderadas y altas. No obstante, los resultados varían en torno a otras poblaciones; las variaciones en las tasas de prevalencia pueden tener su origen en los diferentes criterios diagnósticos usados en la recolección de datos, en las diferencias culturales y regionales o étnicas.

Adicionalmente, nuestros resultados ponen de manifiesto que gran parte de la población adulta mayor ya presenta alteración de diversos procesos cognitivos al margen del nivel educativo y la edad. Los resultados obtenidos señalan la necesidad de establecer políticas públicas de detección temprana de DCL, más aún si consideramos su relación con el diagnóstico posterior de demencia.<sup>30,72</sup> Es necesario que la población con DCL pueda identificarse para hacer los seguimientos y controles necesarios, así como una correcta valoración de los indicadores de deterioro cognitivo leve y de demencias (tipo Alzheimer u otras), considerando que el DCL y la subsecuente demencia están relacionados con la reducción progresiva de las capacidades cognitivas, la independencia funcional y las relaciones sociales.<sup>39</sup> Un aspecto relevante es considerar a las poblaciones con nivel educativo bajo o sin instrucción. En nuestro estudio, utilizamos instrumentos que pueden ser influenciados por el nivel educativo, es por ello que la utilización de test adaptados y más específicos, con una menor influencia de recursos cognitivos asociados al nivel educativo o educación formal son necesarios. Se sugiere por ejemplo, una correcta evaluación de la funcionalidad del sujeto, y a nivel cognitivo el uso del Foto-Test en poblaciones con bajo o nula formación educativa.<sup>73</sup>

Dentro de las limitaciones del estudio podemos mencionar la naturaleza transversal del estudio, lo que limita el seguimiento continuado y repetido a lo largo del tiempo y la reevaluación del paciente. Además, la ausencia de adultos mayores y de mediana edad de zonas rurales alejadas, sumado a la carencia de evaluaciones a adultos con

un idioma distinto al castellano, y la poca cantidad de sujetos en algunos grupos de edad.

## Referencias

1. Santacruz-Ortega MP, Cobo-Charry MF, Mejía-Arango S. Relación entre la depresión y la demencia. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2022;31(1):96-104. <https://doi.org/10.46997/revuecuatneurol31100096>
2. ONU. Creciendo a un ritmo menor, se espera que la población mundial alcanzará 9.700 millones en 2050 y un máximo de casi 11.000 millones alrededor de 2100: Informe de la ONU. 2019 jun. Disponible en: [https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019\\_PressRelease\\_ES.pdf](https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_PressRelease_ES.pdf)
3. United Nations. Envejecimiento, Personas Mayores y Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible: Perspectiva Regional y de Derechos Humanos. Huenchuan S, editor. UN; 2019. (ECLAC Books). Disponible en: <https://www.un-ilibrary.org/content/books/9789210586405>
4. ONU. World Population Prospects - División de Población - Naciones Unidas. 2022. Disponible en: <https://population.un.org/wpp/Graphs/Probabilistic/PopPerc/60plus/900>
5. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2011;7(3):280-92. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
6. Welberg L. Neurodegenerative disorders: A PIR-fect storm. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2013;12(11):827. <https://doi.org/10.1038/nrd4159>
7. Jia J, Wei C, Chen S, Li F, Tang Y, Qin W, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):483-91. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.12.006>
8. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's and Dementia*. Elsevier; 2013;9. p. 63-75. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
9. Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina AM, Winblad B, et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's and Dementia*. 2017;13(1):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.07.150>
10. OMS. Proporciona información básica sobre la demencia, incluida la prevalencia, los síntomas, las formas, el tratamiento y el impacto. 2021.
11. Arapakis K, Brunner E, French E, McCauley J. Dementia and disadvantage in the USA and England: population-based comparative study. *BMJ Open*. 2021;11(10):e045186. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045186>

12. Bacigalupo I, Mayer F, Lacorte E, Di Pucchio A, Marzolini F, Canevelli M, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Prevalence of Dementia in Europe: Estimates from the Highest-Quality Studies Adopting the DSM IV Diagnostic Criteria. *J Alzheimers Dis.* 2018;66(4):1471-81. Disponible en: <https://doi.org/10.3233%2FJAD-180416>
13. Jia L, Du Y, Chu L, Zhang Z, Li F, Lyu D, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *Lancet Public Health.* diciembre de 2020;5(12):e661-71. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(20\)30185-7](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(20)30185-7)
14. Lee J, Meijer E, Langa KM, Ganguli M, Varghese M, Banerjee J, et al. Prevalence of dementia in India: National and state estimates from a nationwide study. *Alzheimer's & Dementia.* 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/alz.12928>
15. Adeloye D, Auta A, Ezejimofor M, Oyedokun A, Harhay MO, Rudan I, et al. Prevalence of dementia in Nigeria: a systematic review of the evidence. *J Glob Health Rep.* 2019;3. Disponible en: <https://doi.org/10.29392%2Fjogh.3.e2019014>
16. Nitri R, Bottino CMC, Albala C, Custodio Capuñay NS, Ketzoian C, Llibre Rodríguez JJ, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr.* 2009;21(4):622-30. <https://doi.org/10.1017/S1041610209009430>
17. Zurique Sánchez C, Cadena Sanabria MO, Zurique Sánchez M, Camacho López PA, Sánchez Sanabria M, Hernández Hernández S, et al. Prevalencia de demencia en adultos mayores de América Latina: revisión sistemática. *Revista Española de Geriatria y Gerontología.* 2019;54(6):346-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.regg.2018.12.007>
18. Ribeiro F, Teixeira-Santos AC, Caramelli P, Leist AK. Prevalence of dementia in Latin America and Caribbean countries: Systematic review and meta-analyses exploring age, sex, rurality, and education as possible determinants. *Ageing Res Rev.* 2022;81:101703. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101703>
19. Custodio N, Lira D, Herrera-Perez E, Nuñez del Prado L, Parodi J, Guevara-Silva E, et al. Cost-of-illness study in a retrospective cohort of patients with dementia in Lima, Peru. *Dement Neuropsychol.* 2015;9(1):32-41. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642015DN91000006>
20. Instituto Nacional de Estadística e Informática INEI. Día Mundial de la Población. 2012. Available from: <http://www.un.org/es/events/populationday/2015/sgmessage.shtml>
21. INSM. Fronteras 2005. 2006. Available from: <https://www.insm.gob.pe/investigacion/estudios.html>
22. Custodio N, García A, Montesinos R, Escobar J, Bendejú L. Prevalencia de demencia en una población urbana de Lima-Perú: estudio puerta a puerta. *Anales de la Facultad de Medicina.* diciembre de 2008;69(4):233-8. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1025-55832008000400003&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1025-55832008000400003&script=sci_arttext)
23. Llibre Rodríguez J, Gutiérrez Herrera RF. Demencias y enfermedad de Alzheimer en América Latina y el Caribe. *Revista Cubana de Salud Pública.* 2014;40(3):378-87. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662014000300008&lng=es&nrn=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662014000300008&lng=es&nrn=iso&tlng=es)
24. Gomez RG, White A. Using verbal fluency to detect very mild dementia of the Alzheimer type. *Archives of Clinical Neuropsychology.* 2006;21:771-5. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.06.012>
25. Bermejo-Pareja F, Contador I, Fernández-Calvo B, Ramos F, Tapias-Merino E. El cribado de la demencia en atención primaria - revisión crítica. *Rev Neurol.* 2010;51(11):677-86. <https://doi.org/10.33588/rn.5111.2010453>
26. Olazarán J, Hoyos-Alonso MC, del Ser T, Garrido Barral A, Conde-Sala JL, Bermejo-Pareja F, et al. Aplicación práctica de los test cognitivos breves. *Neurología.* 2016;31 p. 183-94. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.07.009>
27. Silverberg NB, Ryan LM, Carrillo MC, Sperling R, Ronald C, Posner HB, et al. Assessment of cognition in early dementia. 2013;7(3):1-29. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.001>
28. Skoog J, Backman K, Ribbe M, Falk H, Gudmundsson P, Thorvaldsson V, et al. A Longitudinal Study of the Mini-Mental State Examination in Late Nonagenarians and Its Relationship with Dementia, Mortality, and Education. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2017;65(6):1296-300. <https://doi.org/10.1111/jgs.14871>
29. Rojas G, Bartoloni L, Dillon C, Serrano CM, Iturry M, Allegrí RF. Clinical and economic characteristics associated with direct costs of Alzheimer's , fronto-temporal and vascular dementia in Argentina. *International Psychogeriatrics.* 2011;23:554-61. <https://doi.org/10.1017/S1041610210002012>
30. Petersen RC, Negash S. Cognitive Impairment : An Overview. *CME3.* 2008; <https://doi.org/10.1017/S1092852900016151>
31. Petersen RC, Knopman DS, Boeve BF, Yonas E, Ivnik RJ, Smith GE, et al. Mild cognitive impairment: Ten years later. *Archives of neurology.* 2009;66(12):1447-55. <https://dx.doi.org/10.1001%2Farchneurol.2009.266>
32. Borenstein AR, Mortimer JA. Alzheimer ' s Disease Life Course Perspectives on Risk Reduction. 2016. 428 p. <https://www.elsevier.com/books/alzheimers-disease/borenstein/978-0-12-804538-1>
33. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cog-

- nitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011;7(3):270-9. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
34. 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. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 3 2021;30(2):57-67. <https://doi.org/10.46997/revuecuatneurol30200057>
  35. Roberts R, Knopman D. Classification and Epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):1-19. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.003>
  36. Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, Crawford JD, Thalamuthu A, Andrews G, et al. The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: The COSMIC Collaboration. *PLOS ONE*. 2015;10(11):1-19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142388>
  37. Khedr E, Fawi G, Abbas MAA, Mohammed TA, El-Fetoh NA, Al Attar G, et al. Prevalence of mild cognitive impairment and dementia among the elderly population of qena governorate, upper Egypt: A community-based study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015;45(1):117-26. <https://doi.org/10.3233/jad-142655>
  38. Ritchie K. Mild cognitive impairment: An epidemiological perspective. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2004;6(4):401-8. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2004.6.4/kritchic>
  39. Peracino A, Pecorelli S. The Epidemiology of Cognitive Impairment in the Aging Population: Implications for Hearing Loss. *Audiology and Neurotology*. 2016;21(1):3-9. <https://doi.org/10.1159/000448346>
  40. Bottino CMC, Zevallos-bustamante SE, Lopes MA, Azevero D, Hototian S, Jacob-Filho W, et al. Combined Instruments for the Screening of Dementia in Older People with Low Education. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(01):185-90. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2009000200003>
  41. Demetriou E, Holtzer R. Mild Cognitive Impairments Moderate the Effect of Time on Verbal Fluency Performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2017;23:44-55. <https://doi.org/10.1017/S1355617716000825>
  42. Peter J, Kaiser J, Landerer V, Köstering L, Kaller CP, Heimbach B, et al. Category and design fluency in mild cognitive impairment: Performance, strategy use, and neural correlates. *Neuropsychologia*. 2016;93:21-9. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.09.024>
  43. Ostrosky-solis F, Lozano A, Ramirez M, Ardila A. Same or different? Semantic verbal fluency across Spanish-speakers from different countries. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2007;22:367-77. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.01.011>
  44. Custodio N, Lira D. Adaptación peruana del Minimal State Examination (MMSE). *Anales de la Facultad de Medicina*. 2014;75(1):69-69. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&id=S1025-55832014000100012](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&id=S1025-55832014000100012)
  45. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(9):922-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01992.x>
  46. Teresi JA. Mini-Mental State Examination (MMSE): scaling the MMSE using item response theory (IRT). *J Clin Epidemiol*. marzo de 2007;60(3):256-9. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.06.009>
  47. Bobes García J, Portilla MP, Bascarán Fernández MT, Sáiz Martínez PA, Bousoño García M. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. segunda. *ArsMedica*; 2004. Disponible en: [https://www.academia.edu/20277438/Banco\\_de\\_instrumentos\\_basicos\\_para\\_la\\_practica\\_de\\_la\\_psiquiatria\\_clinica](https://www.academia.edu/20277438/Banco_de_instrumentos_basicos_para_la_practica_de_la_psiquiatria_clinica)
  48. Carnero-Pardo C, Lendínez-González A. Utilidad del test de fluencia verbal semántica en el diagnóstico de demencia. *Rev Neurol*. 1999;29(8):709-14. Disponible en: <https://doi.org/10.33588/rn.2908.99233>
  49. Ardila A, Ostrosky F. Guía para el Diagnóstico Neuropsicológico. *Rev Int Segur Soc*. 2012;62(4):127-9. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/266558385\\_guia\\_para\\_el\\_diagnostico\\_neuropsicologico](https://www.researchgate.net/publication/266558385_guia_para_el_diagnostico_neuropsicologico)
  50. Larkin JH, McDermott J, Simon DP, Simon HA. Models of Competence in Solving Physics Problems. *Cognitive Science*. 1980;4(4):317-45. [https://doi.org/10.1207/s15516709cog0404\\_1](https://doi.org/10.1207/s15516709cog0404_1)
  51. Stracuzzi, Santa; Martins F. Metodología de la investigación cuantitativa. 2006. 182 p. [https://www.academia.edu/35200587/2006\\_Metodologia\\_de\\_la\\_investigacion\\_cuantitativa\\_Palella\\_pdf](https://www.academia.edu/35200587/2006_Metodologia_de_la_investigacion_cuantitativa_Palella_pdf)
  52. INEI. Estadísticas de PAM, Arequipa 2015. Arequipa: Ministerio de la mujer y poblaciones vulnerables. plan nacional para las personas adultas mayores. comisión multisectorial.; 2015. p. 2-4. [https://www.mimp.gob.pe/omep/pdf/evaluaciones/2016/4\\_Evaluacion\\_PLANPAM.pdf](https://www.mimp.gob.pe/omep/pdf/evaluaciones/2016/4_Evaluacion_PLANPAM.pdf)
  53. Soto-Añari M, Belón-Hercilla MV. Indicadores de sensibilidad y especificidad para dos puntos de corte del Mini Mental State Examination: Estudio preliminar. *Revista de Neuro-Psiquiatría [Internet]*. abril de 2017;80(2):88-93. <http://dx.doi.org/10.20453/rmp.v80i2.3089>
  54. Gliem JA, Gliem RR. Calculating, Interpreting, and Reporting Cronbach's Alpha Reliability Coefficient for Likert-Type Scales. 2003;(1992):82-8. <https://scholarworks.iupui.edu/bitstream/handle/1805/344/gliem+&+gliem.pdf?sequence=1>

55. Zegarra-Valdivia JA, Chino B, Paredes Manrique CN. Validation and Normative Data on the Verbal Fluency Test in a Peruvian Population Ranging from Pediatric to Elderly Individuals. *Brain Sci.* 2022;12(12):1613. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/brainsci12121613>
56. Sarriés A, López-Goñi J, Granados-Rodríguez D, González-Jiménez A. Edad, escolarización y tareas de Fluencia Verbal para el screening de pacientes con Enfermedad de Alzheimer. *An Psicol.* 2015;31(3):773-81. <https://dx.doi.org/10.6018/analesps.31.3.168941>
57. Pérez-Díaz Á, López Calero M, Navarro-González E. Predicción del deterioro cognitivo en ancianos mediante el análisis del rendimiento en fluidez verbal y en atención sostenida. *Rev Neurol.* 2013;56(1):1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.33588/rn.5601.2012281>
58. Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL. The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 1986;1(2):135-40. <https://doi.org/10.33588/rn.5601.2012281>
59. Hazan E, Frankenburg F, Brenkel M, Shulman K. The test of time: a history of clock drawing. 2017;1-9. <https://doi.org/10.1002/gps.4731>
60. Müller S, Preische O, Heymann P, Elbing U, Laske C. Diagnostic Value of a Tablet-Based Drawing Task for Discrimination of Patients in the Early Course of Alzheimer's Disease from Healthy Individuals. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2017;55(4):1463-9. <https://doi.org/10.3233/JAD-160921>
61. Cahn DA, Salmon DP, Monsch AU, Butters N, Wiederholt WC, Corey-Bloom J, et al. Screening for dementia of the Alzheimer type in the community: The utility of the Clock Drawing Test. *Archives of Clinical Neuropsychology.* 1996;11(6):529-39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14588458/>
62. Martínez-Arán A, Solé P, Salamero M, de Azpiazu P, Tomás S, Marín R. Clock drawing test: qualitative and quantitative evaluation methods. *Revista de Neurología.* 1998;27(155):55-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9674026/>
63. Baird AD, Ford M, Podell K. Ethnic differences in functional and neuropsychological test performance in older adults. *Archives of Clinical Neuropsychology.* 2007;22(3):309-18. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.01.005>
64. López N. Diagnostic capacity and preliminary validation Test Clock, Cacho version of the Order, for Alzheimer's disease mild in Chile Capacidad Diagnóstica y Validación Preliminar del Test del Reloj , de Grado Leve en Población Chilena . 2016. <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.1.1700.3600>
65. Custodio N, Lira D. Carta al editor: Adaptación peruana del Minimental State Examination (MMSE). *Anales de la Facultad de Medicina;*2001 [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832014000100012](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832014000100012)
66. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1992;40(9):922-35. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01992.x>
67. Tang-Wai DF, Knopman DS, Geda YE, Edland SD, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Comparison of the short test of mental status and the mini-mental state examination in mild cognitive impairment. *Archives of neurology.* 2003;60(12):1777-81. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.12.1777>
68. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatric Research.* 2009;43(4):411-31. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.04.014>
69. Farias ST, Mungas D, Reed B, Haan MN, Jagust WJ. Everyday functioning in relation to cognitive functioning and neuroimaging in community-dwelling Hispanic and non-Hispanic older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS.* 2004;10(3):342-54. <https://doi.org/10.1017/S1355617704103020>
70. Nitrini R, Bottino CMC, Albalá C, Custodio Capuñay NS, Ketzoian C, Llibre Rodríguez JJ, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *International Psychogeriatrics.* 2009;21(04):622. <https://doi.org/10.1017/s1041610209009430>
71. Ardila A, Bertolucci PH, Braga LW, Castro-Caldas A, Judd T, Kosmidis MH, et al. Illiteracy: The neuropsychology of cognition without reading. *Archives of Clinical Neuropsychology.* 2010;25(8):689-712. <https://doi.org/10.1093/arclin/acq079>
72. Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo JM, Le Carret N, Helmer C, Letenneur L, et al. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: A prospective population-based study. *Brain.* 2005;128(5):1093-101. <https://doi.org/10.1093/brain/awh451>
73. Zegarra-Valdivia J, Solís LD, Chino-Vilca B. Efectividad del Foto-Test Frente al MMSE, Para el Cribado del Deterioro Cognitivo en Población Peruana. *Revista Ecuatoriana de Neurología.* 2019;68(1). [http://revecuatneurol.com/magazine\\_issue\\_article/efectividad-foto-test-frente-mmse-cribado-deterioro-cognitivo-poblacion-peruana-effectiveness-photo-test-mmse-screening-cognitive-deterioration/](http://revecuatneurol.com/magazine_issue_article/efectividad-foto-test-frente-mmse-cribado-deterioro-cognitivo-poblacion-peruana-effectiveness-photo-test-mmse-screening-cognitive-deterioration/)

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

**Financiamiento:** Investigación financiada con recursos propios.

# Impacto de los trastornos motores del habla y deglución sobre la calidad de vida de personas con enfermedad de Parkinson: una revisión sistemática de la literatura.

## *Impact of motor speech and swallowing disorders in quality of life of people with Parkinson's disease: a systematic review of the literature.*

Miguel Francisco Sepúlveda-Contardo,<sup>1</sup> Joaquín Emilio Gay-San Martín,<sup>2</sup> Diego Nicolás Vásquez-Peña,<sup>3</sup>  
Pilar Valeria Obreque-Faundez,<sup>3</sup> Karen Camila Roa-Bustos,<sup>3</sup> María Fernanda Silva-Guzmán<sup>3</sup>

### Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más común después de la demencia tipo Alzheimer. Produce un declive significativo en la calidad de vida (CdV) de las personas que la sufren y sus familiares. Comprender los efectos físicos y psicosociales de esta enfermedad contribuye a la toma de decisiones clínicas. El presente estudio tiene como objetivo examinar la evidencia actual respecto al impacto de los trastornos fonoaudiológicos de origen motor sobre la CdV en personas con EP. Se realizó una revisión sistemática de la literatura buscando artículos en las siguientes bases de datos: PUBMED, SCIELO Y WoS, entre junio y julio del año 2020, con antigüedad máxima de 10 años, obteniendo una muestra de 10 trabajos. Las publicaciones analizadas describen aspectos de la CdV afectados en personas con EP con disfagia o disartria a través de cuestionarios. Los resultados indican un descenso en la CdV de las personas con EP en relación con su alimentación y comunicación, reportando fatiga al comer o hablar, vergüenza en actividades sociales, periodos extensos de alimentación, entre otros. Lo anterior pone de manifiesto la importancia de considerar como objetivos dentro de la intervención en EP componentes de la calidad de vida.

**Palabras clave:** Calidad de Vida, Enfermedad de Parkinson, Disfagia, Disartria, Trastornos del Movimiento.

### Abstract

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's-type dementia. It is known that these types of diseases cause a significant decline in the quality of life of the people who suffer from them and in their next of kin. Understanding the physical and psychosocial effects of neurodegenerative diseases contributes to clinical decision-making. It is for the above mentioned that the present study aims to examine the current evidence regarding the direct impact that phonoaudiological disorders of motor origin generate on the quality of life in people with PD. A systematic review of the literature was carried out. The articles were searched in the following databases: PUBMED, SCIELO and WOS, during the months of June and July of the year 2020, constituting a sample of 12 works, with a maximum age of 10 years. The analysed publications mainly describe the aspects of quality of life that are affected in people with PD, who suffer dysphagia or dysarthria, all this through the application of different questionnaires which evaluate different aspects of this concept. The results of the review show the importance of considering within the intervention process the component of quality of life in people with E.P, since the scores obtained according to the instruments applied indicate a decrease of this component and even more with the progress of the disease, which translates into worse quality of life related to food and speech.

**Keywords:** Quality of Life, Parkinson's Disease, Dysphagia, Dysarthria, Movement Disorders

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 32, N° 1, 2023

<sup>1</sup>Fonoaudiólogo, licenciado en la Universidad de Chile. Magister en estrategias de intervención vocal, Universidad del Desarrollo.

<sup>2</sup>Fonoaudiólogo, licenciado en la Universidad de la Frontera. Magister en neurociencias, Universidad Autónoma de Chile.

<sup>3</sup>Fonoaudiólogo/a, licenciatura en la Universidad Autónoma de Chile.

Correspondencia:

Miguel Francisco Sepúlveda-Contardo  
Universidad Autónoma De Chile, Sede Temuco.  
Porvenir 580, Temuco.  
Teléfono: +56 45 2895131  
E-mail: miguel.sepulveda@uautonoma.cl

## Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más común después de la demencia tipo Alzheimer.<sup>1</sup> Entre los años 1990 y 2016 el aumento de la prevalencia de esta enfermedad ha subido en un 19,9% en el país, situando a Chile como el país latinoamericano que registra el mayor aumento en este aspecto, seguido por Paraguay, El Salvador, Honduras y Guatemala.<sup>2</sup> Según datos internacionales se puede estimar que existen cerca de 40.000 pacientes con EP en Chile.<sup>3</sup>

La EP es un proceso neurodegenerativo complejo que afecta principalmente a la población de la tercera edad. Su causa aún es desconocida y, en términos generales, se relaciona con la combinación de factores ambientales y genéticos.<sup>4</sup> El signo principal en la EP es la bradicinesia, seguido por rigidez y temblor en reposo, además de aumento en la tensión muscular e inestabilidad postural. Todo lo anterior lleva a frecuentes caídas y otros síntomas, como trastornos del habla y la deglución.<sup>5</sup>

Estos síntomas y signos clínicos son causados por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra del mesencéfalo, así como la presencia de inclusiones intracelulares más conocidos como “cuerpos de Lewy,” los cuales, están formados por agregados insolubles de proteína  $\alpha$ -sinucleína anormalmente plegada.<sup>6</sup> También están involucrados múltiples tipos de células en todo el sistema nervioso autónomo central y periférico, probablemente desde etapas tempranas de la enfermedad.<sup>7</sup> Un síntoma característico de la EP, la cual involucra una función vital y que su causa conocida se debe a una alteración del sistema extrapiramidal y su subsecuente compromiso motor, es el trastorno deglutorio conocido como disfagia. La disfagia neurogénica es un síntoma común en la EP y puede ocurrir en cualquier etapa del curso de la enfermedad. Según datos, se estima que hasta el 80% de los pacientes con EP en una fase temprana desarrollan disfagia orofaríngea, mientras que, en etapas avanzadas, la prevalencia puede llegar a ser muy alta, alcanzando hasta el 95%.<sup>8</sup> Las manifestaciones disfágicas nacen de la activación retardada del reflejo de deglución y la disminución de la movilidad de las estructuras orofaríngeas. Estas disfunciones causan pérdida de control sobre el bolo de alimento, con una subsecuente acumulación de este en la orofaringe, valléculas epiglóticas y recesos piriformes, promoviendo así la aspiración pulmonar.<sup>9</sup> Otro de los trastornos frecuentes en la EP es la presencia progresiva de disartria hipocinética, estimándose una prevalencia de este trastorno del habla entre un 60% y 80% en las personas con esta enfermedad, la que aumenta a medida que la EP progresa. Las principales dificultades observadas son la pérdida de intensidad vocal (hipofonía), monointensidad, silencios inapropiados, articulación imprecisa y disfonía.<sup>10</sup>

Toda la sintomatología mencionada afecta proporcionalmente la calidad de vida (CdV) de estas personas, este constructo se define como el conjunto de condiciones que contribuyen a hacer agradable y valiosa la vida, o bien, al nivel de comodidad disfrutado por un individuo, especialmente en relación con el ámbito de salud y sus dominios.<sup>11</sup> Por otro lado, Megari (2013)<sup>12</sup> la define como un elemento multidimensional que evalúa la satisfacción de un individuo en relación con su aspecto físico, emocional y estado de salud, además de otros problemas que puedan incidir en ella. Este último es considerado un factor de suma importancia en la mantención de la CdV. A partir de esta información relacionada con la CdV, los efectos físicos y psicosociales de enfermedades o afecciones sobre la vida de los individuos, se investiga para comprender mejor al paciente y cómo este se adapta a su condición de salud. La observación de estos aspectos contribuye a la toma de decisiones clínicas para pacientes con enfermedades específicas, especialmente neurodegenerativas. Se sabe que, entre enfermedades neurodegenerativas, la EP produce un declive significativo en la CdV del usuario y sus familiares más cercanos.<sup>13</sup>

En este sentido, por la disfagia es posible observar sentimientos de pánico y ansiedad durante las comidas, además de aislamiento social y depresión.<sup>14</sup> Incluso, si bien un 85% de los adultos mayores refieren que comer debe ser una experiencia placentera, sólo un 45% lo experimentan como tal.<sup>15</sup> Por otra parte, en personas con EP que presentan disartria, se ve afectada la funcionalidad de la comunicación, produciendo también aislamiento social y limitación significativa de las posibilidades de interacción comunicativa con otras personas, lo cual podría repercutir en la aparición de trastornos emocionales secundarios a la EP.<sup>16</sup>

Es por ello y tal como se explica anteriormente, que se hace necesario examinar la evidencia actual sobre el impacto directo que generan los trastornos fonolológicos de origen motor sobre la CdV en personas con enfermedad de Parkinson, en sus diferentes dimensiones existentes relacionadas con el bienestar físico, emocional, inclusión social y relaciones interpersonales.

## Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura. La selección de los artículos incluyó estudios en pacientes que presentan EP relacionados con el nivel de CdV al padecer disfagia o disartria. Se incorporaron estudios observacionales, de cohorte, analíticos, descriptivos y casos de control, en español e inglés, con 10 años de antigüedad (período comprendido entre 2010 y 2020). Se eligió este intervalo de tiempo en función de la necesidad de identificar y conocer estudios recientes en la temática. Se excluyeron estudios que contemplaran a pacientes con EP que no su-



frieran de disfagia o disartria, artículos que consideren CdV en EP posterior a una intervención de tipo médica o terapéutica y artículos de presentación de casos clínicos.

La estrategia de búsqueda inició con una búsqueda sensible y luego específica, utilizando términos libres, término MeSH y términos booleanos (tabla 1). Las fechas de búsqueda fueron 25 y 26 de junio de 2020. Los artículos identificados fueron obtenidos de las bases de datos PubMed, Scielo y WoS. bajo los lineamientos de la estrategia PRISMA.<sup>17</sup> Los duplicados fueron removidos. Posteriormente, siguiendo las recomendaciones de Atkinson et al (2015),<sup>18</sup> se realizó cribado por relevancia en dos etapas: primero, con un enfoque amplio que permita incluir estudios potencialmente relevantes; y luego, una selección progresiva a medida que los artículos se leen en mayor profundidad.

El equipo se dividió para analizar en profundidad los artículos, de acuerdo con las áreas en estudio, las cuales son “disartria,” “disfagia” y “calidad de vida.” Por cada artículo, los revisores obtuvieron datos acerca de sus características, considerándose sólo artículos con una antigüedad máxima de 10 años, pacientes con EP de causa idiopática, pacientes con EP que no hayan sido sometidos a terapia deglutoria ni a terapia del habla previas al estudio. Se realizó la primera selección de artículos en base a sus títulos y, posteriormente, a sus resúmenes. Los artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión fueron descartados. En la segunda etapa, los artículos fueron inspeccionados y evaluados a texto completo. En ambas etapas participaron todos los investigadores de manera equitativa y colaborativa. Los desacuerdos derivados del proceso de selección fueron solventados por consenso. Durante todo el proceso, y principalmente al final de la selección, un investigador principal realizó de manera independiente un análisis textual entre los resultados obtenidos y la información que entrega cada artículo seleccionado (tabla 2).

En la tabla N° 1 se muestran los resultados de la búsqueda de documentos desde las distintas bases de datos informadas anteriormente. Se colocaron limitaciones dentro de los últimos diez años, que fueran documentos

en español, basados en ciencia de salud, relacionados en la medicina general e interna y que fueran artículos de investigaciones.

En la tabla N°2 se muestra la cantidad de artículos obtenidos en su totalidad por los comandos que se utilizaron, tales como artículos obtenidos por título atingente, artículos obtenidos por resumen atingente y artículos finales sobre disfagia y disartria.

## Resultados

Los resultados obtenidos indican que el impacto en la CdV de los trastornos fonoaudiológicos de origen motor se relaciona de forma directa con el avance de la enfermedad, existiendo un declive significativo de este componente (tablas 3 y 4). El cuestionario SWAL-QOL es el instrumento más utilizado para medir esta asociación con la alimentación.<sup>8,13,15,19</sup> Las principales alteraciones en calidad de vida encontradas según dicho cuestionario fueron en las esferas relacionadas con “duración de la alimentación,” “calidad de sueño,” “fatiga al comer” y “comunicación” (tabla 3).<sup>8,13,15,19-21</sup> Por otra parte, los pacientes con EP que presentan la alteración del habla conocida como disartria, ven entorpecido el desarrollo del proceso comunicativo como resultado de su condición, lo que lleva a la pérdida de autoestima y socialización por parte de la persona, ya que estos expresan sentirse avergonzados de su problema de habla (tabla 4).<sup>22,23</sup>

La tabla N°3 muestra los resultados en la CdV en personas con EP asociada a la alimentación. Las principales alteraciones se encuentran en las esferas relacionadas con “duración de la alimentación,” “calidad de sueño,” “fatiga al comer” y “comunicación,” siendo el instrumento más utilizado el cuestionario SWAL-QOL. Se observó, además, que existe una clara relación entre el estadio de la enfermedad valorada según la escala de H-Y y la CdV de la persona, siendo esta más afectada en etapas avanzadas de la enfermedad.

La tabla N°4 muestra los resultados del impacto de la disartria sobre la CdV de las personas con EP. Se observa que presentan una peor autopercepción de la enfermedad respecto a cambios de la voz y articulación, lo que lleva a

**Tabla 1.** Comandos y límites para cada base de datos.

Bases de datos	Comando de búsqueda	Límites
PubMed	((quality life) AND (parkinson)) AND (dysarthria OR dysphagia)	1. Últimos 10 años.
Scielo	"enfermedad de parkinson, calidad de vida, disfagia, disartria"	1. Español. 2. Ciencias de la salud. 3. Medicina, General e Interna. 4. Artículo.
WOS	(parkinson disease AND quality of life AND dysphagia OR dysarthria)	1. Últimos 10 años.

**Tabla 2.** Referencias bibliográficas obtenidas según bases de datos consultadas.

Fuente	Artículos obtenidos	Artículos obtenidos por título atingente	Artículos obtenidos por resumen atingente	Artículos finales	
				Disartria	Disfagia
PUBMED		87	36	2	8
Scielo	30	1	1		0
WOS	0	0	0		0
<b>Total</b>		<b>88</b>	<b>37</b>		

**Tabla 3.** Calidad de vida relacionada a la disfagia

Título	Autor(es) y año de publicación	Objetivo	Número y características de sujetos con E.P. evaluados	Instrumentos de evaluación utilizados	Resultados principales
The Impact of Dysphagia on Quality of Life in Ageing and Parkinson's Disease as Measured by the Swallowing Quality of Life (SWAL-QOL) Questionnaire.	Leow et al. 2010	Evaluar el impacto de la disfagia en la calidad de vida de personas con envejecimiento normal y en personas con E.P.	32 sujetos con E.P. idiopática. Edad promedio 68.5 años.  16 sujetos con puntaje < 2.5 en escala H-Y. 16 sujetos con puntaje > 2.5 en escala H-Y.	Cuestionario SWAL-QOL (44 ítems).	Las personas con E.P. presentaron alteración significativa en todos los sub ítems de SWAL-QOL (a excepción de "calidad del sueño"), traduciéndose en una peor calidad de vida relacionada a la alimentación. Las personas del sub-grupo con puntaje H-Y > 2.5 obtuvieron peores resultados en comparación a H-Y < 2.5 en los ítems: "Selección del alimento", "Duración de alimentación" y "Deseo de alimentación".
Do swallowing exercises improve swallowing dynamic and quality of life in Parkinson's disease?	Argolo et al. 2013	Investigar el efecto de los ejercicios motores de deglución sobre la dinámica de la deglución, la calidad de vida y la deglución, quejas en la enfermedad de Parkinson (EP).	15 pacientes con E.P y quejas de disfagia.	VSS Cuestionario SWAL-QOL (44 ítems)	Los usuarios con E.P. manifestaron una alteración significativa en los ítems relacionados con "duración de la alimentación," "comunicación," "calidad de sueño," "fatiga"
Quality of Life Related to Swallowing in Parkinson's Disease.	Cameiro et al. 2014	Evaluar la calidad de vida con respecto a la deglución en personas con EP en comparación con un grupo control y en varias etapas de la enfermedad utilizando SWAL-QOL.	62 sujetos con E.P idiopática. 14 en el estadio 4 de la escala de H-Y. 17 en el estadio 3 de la escala de H-Y. 21 en el estadio 2 de la escala de H-Y. 10 usuarios en el estadio 1 de la escala de H-Y.	Cuestionario SWAL-QOL (44 ítems)	Los sujetos con EP presentaron puntajes descendidos en todos los apartados a evaluar, especialmente en los sub-ítems de "duración de la alimentación" seguida de "comunicación," "fatiga," "miedo," "sueño" y "selección de alimentos." Se observaron diferencias dependiendo del estadio de la enfermedad según la escala de H-Y. Los puntajes de la mayoría de los dominios fueron más bajos para aquellos en etapas posteriores de la enfermedad. Las puntuaciones medias de los dominios de "duración de la alimentación," "frecuencia de los síntomas," "fatiga" y el "sueño" fueron significativamente más bajas en el estadio 4 que en los pacientes en los estadios 1 y 2. Las puntuaciones medias de "sobrecarga," "deseo de comer," "selección de alimentos," "miedo" y "salud mental" variaron menos a través de etapas."
The Impact of Dysphagia Therapy on Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease as Measured by the Swallowing Quality of Life Questionnaire (SWALQOL).	Ayres et al. 2016	Evaluar la calidad de vida en personas con E.P antes y después de la terapia con el patólogo del habla y lenguaje.	10 sujetos con E.P. idiopática. Edad promedio 62.2 años.	Cuestionario SWAL-QOL (44 ítems).	Los usuarios con E.P. exhibieron una alteración significativa en los sub-ítems relacionados con la "duración de la alimentación," "comunicación," "sueño," "selección de la comida" y "miedo al comer"
Swallowing Quality of Life After Zona Incerta Deep Brain Stimulation.	Sundstedt et al. 2016	Examinar la calidad de vida específica de la deglución auto informada antes y después de la estimulación cerebral profunda en comparación con un grupo de control.	9 sujetos con E.P. idiopática. Edad promedio: 53 años.	Cuestionario SWAL-QOL (44 ítems).	Los usuarios con E.P. exhibieron una alteración significativa en los sub-ítems relacionados con la "Duración de la alimentación," "fatiga," "comunicación" y "sueño."
Voice and Swallow-related Quality of life in idiopathic Parkinson's Disease.	Van hooren et. al. 2016	Explorar si los cambios en la calidad de vida relacionada con la voz y la deglución están asociados con progresión de la enfermedad de Parkinson idiopática. Además, examina la relación entre la percepción de los pacientes de trastornos tanto de la voz como de la deglución en la EP idiopática.	100 pacientes con E.P de causa idiopática mentalmente competentes con quejas de voz y deglución.	VHI, MDADI, VAS y DSS.	Según las escalas aplicadas y sus subítems, el componente calidad de vida tiene una clara tendencia a disminuir a medida que avanzaba la enfermedad. Sin embargo, sólo las puntuaciones medias de la DSS difirieron significativamente con etapas avanzadas de la escala de H-Y. También se evidenció una relación positiva entre la disminución de la calidad de vida en disfagia y peor calidad de vida relacionada a la voz.
Prevalence and clinical correlation of dysphagia in Parkinson disease: a study on Chinese patients.	Ding et. al. 2017	Explorar la prevalencia y la correlación clínica de la disfagia en pacientes chinos con EP.	101 sujetos con EP idiopática.	Escala de H-Y. PDQ-39.	Los resultados obtenidos según las preguntas 6 y 7 de la UPDRS, "Salivación" y "Deglución", indican que los usuarios con EP califican estos ítems con nota 1, "Exceso de saliva en la boca, discreto pero evidente; puede haber babeo durante la noche." Y "Rara vez se atraganta." Respectivamente.
Benefit from the Chin-Down Maneuver in the Swallowing Performance and Self-Perception of Parkinson's Disease Patients.	Ayres et al. 2017	Verificar la efectividad de la aplicación de la maniobra en la terapia de deglución con pacientes con Enfermedad de Parkinson.	Los participantes fueron pacientes con EP reclutados de una Clínica de Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento del Hospital de Clínicas de Porto Alegre.	MMSE, Test MOCA, PDQ-39, BDI, Cuestionario SWAL-QOL. Evaluación endoscópica de fibra óptica de la deglución.	Según los puntajes obtenidos del Cuestionario SWAL-QOL, se evidencia un descenso significativo en el puntaje de los ítems relacionados con "calidad de sueño", "duración de la alimentación", "comunicación" y "fatiga" traduciéndose en peor calidad de vida relacionada a la alimentación.

E.P.= Enfermedad de Parkinson. H-Y.= Escala Hoehn y Yahr. SWAL-QOL= Swallowing Quality of Life. MDADI = MD Anderson Dysphagia Inventory. UPDRS= Unified Parkinson Disease Rating Scale. PDQ 39= Cuestionario de la enfermedad de Parkinson. VHI: Voice Handicap index.

**Tabla 4.** Calidad de vida relacionado a la Disartria

Título	Autor(es) y año de publicación	Objetivo	Número y características de sujetos con E.P. evaluados	Instrumentos de evaluación utilizados	Resultados principales
Dysarthria and Quality of Life in neurologically healthy elderly and patients with Parkinson's disease.	Lirani et al. 2015	Comparar el habla y la voz de los pacientes con EP y adultos mayores neurológicamente sanos, para averiguar si estas características están relacionadas con la enfermedad o el proceso de envejecimiento normal, e investigar el impacto que tiene la disartria en la QoL de estos individuos.	13 pacientes con EP. Dos usuarios en estadio 1 de la escala de H-Y. Cinco usuarios en estadio 1.5 de la escala de H-Y. Cinco usuarios en estadio 2 de la escala de H-Y.	Cuestionario "Viviendo con disartria" (Consta de diez secciones).	Al comparar los resultados del cuestionario, se observó que el grupo con E.P. mostró diferencias significativas en relación con el grupo control en cuanto al impacto en la calidad de vida, mostrando una peor autopercepción del impacto en los cambios de la voz y la articulación respecto al grupo neurológicamente sano. Las esferas más afectadas según el cuestionario aplicado fueron las relacionadas con "Tengo que repetir lo que digo porque la gente no me entiende," "efectos en el estado de ánimo" y "mi voz se pone ronca"
Speech and Communication Changes Reported by People with Parkinson's Disease.	Schalling et al. 2017	Presentar información autoinformada formación sobre el habla y la comunicación, el impacto en participación comunicativa, y la cantidad y tipo de servicios de patología del habla y el lenguaje que reciben las personas con EP.	188 personas con EP (106 hombres y 82 mujeres).	Cuestionario creado por los autores diseñado específicamente para el estudio (consta de 26 preguntas organizadas en 3 secciones: información general, autopercepción de voz y habla, percepción de la intervención fonológica).	Las principales alteraciones causadas por la EP fueron "fatiga," "empeoramiento del habla," "movilidad reducida de las piernas," "alteración entre etapas ON/OFF," reducción de la movilidad manual," "problemas de vejiga/intestino," y "empeoramiento de la memoria." La fatiga puede ser un problema bastante temprano en el proceso de la enfermedad para una proporción relativamente alta de personas con EP. El empeoramiento del habla, aparece como el segundo síntoma más común causado por EP siendo un gran porcentaje los que se sentían avergonzados por su problema de habla.

problemas en el proceso comunicativo, limitaciones en la participación debido a que se sienten avergonzados de su problema de habla. La fatiga al hablar aparece como un síntoma temprano en la EP asociada a la disartria, la cual va empeorando a medida que avanza la enfermedad.

### Discusión y conclusión

El objetivo de esta revisión fue examinar la evidencia actual sobre el impacto directo que generan los trastornos fonoaudiológicos de origen motor sobre la calidad de vida en personas con EP. Con respecto a la literatura revisada, se puede determinar que la mayoría de las investigaciones concuerdan en que las principales alteraciones en la calidad de vida relacionadas con la alimentación ocurren en las esferas de "duración de la alimentación," "fatiga al comer," "comunicación" y "calidad sueño,"<sup>8,13,15,19-21</sup> siendo el cuestionario 'Swallowing Quality Of Life' (Swal-Qol) el principal instrumento utilizado en diferentes investigaciones internacionales, con adaptaciones a los países respectivos<sup>8,21</sup> destacando por las diferentes dimensiones evaluadas y su gran validez para evaluar la CdV en disfagia con una reproducibilidad a corto plazo muy confiable.<sup>24,25</sup> También se observó que la disminución en la CdV, relativa a la alimentación, se asocia de manera positiva con el estadio de la enfermedad, comúnmente valorado a través de la escala de Hoehn y Yahr, viéndose esta más afectada en etapas avanzadas,<sup>13,15,26</sup> aunque el estudio de Plowman-Prine et al. en el 2009 no fue concluyente en este tema.<sup>24</sup> Es por lo anterior que se recomienda siempre considerar el avance de la EP como una variable trascendental en la aparición de sintomatología propia de la enfermedad

y asociada a la disfagia, como desnutrición, pérdida de masa muscular y deshidratación,<sup>24</sup> ya que, según su estadio o resultados en escalas de progresión de la EP, se observarán diferentes grados de compromiso asociados a su CdV en relación con la deglución.<sup>13,15,26</sup> Se destaca la ausencia o escasez de información sobre otras variables que permitan estudiar el impacto de esta enfermedad en la calidad de vida y la deglución, como por ejemplo, tratamiento farmacológico, nivel de funcionalidad en actividades de la vida diaria, relación con otros síntomas no motores de la EP, autopercepción, aceptación frente a los cambios y conocimiento sobre estrategias de deglución segura y adaptación de alimentos, lo que puede influir en niveles de sobrecarga experimentado por las personas y finalmente en la CdV de las personas con EP.<sup>27,28</sup> Los autores consideran también otras variables que deben incorporarse en estudios de CdV de personas con EP, como autopercepción, aceptación frente a los cambios y estado de ánimo. Finalmente, solo dos artículos revisados superan los 100 participantes.<sup>26,29</sup> Creemos que el antecedente de tamaño muestral incide significativamente en el análisis de los resultados, requiriendo tamaños muestrales de mayor número, con el objetivo de extrapolar resultados con mayor precisión.

Por otro lado, en la literatura revisada respecto a la presencia del trastorno del habla, conocido como disartria, se encontró una evidencia actual escasa de este trastorno sobre la CdV en EP, puesto que se encontraron solo dos artículos relacionados,<sup>22,23</sup> donde sólo el segundo posee un tamaño muestral mayor a 100 personas. Lo que puede relatarse es que la disartria sí afecta de manera directa y negativa en la CdV de las personas que sufren EP, viéndose

aún más afectada en sus etapas avanzadas.<sup>22</sup> Según el instrumento para evaluar calidad de vida “Living with dysarthria,” aplicado en ambos artículos, además de la información obtenida a través de un cuestionario creado para efectos de la investigación, se determinó que las esferas más afectadas fueron las relacionadas con “Tengo que repetir lo que digo porque la gente no me entiende,” “mi voz se pone ronca,” “fatiga al hablar” y “empeoramiento del habla,”<sup>22,23</sup> efectos atribuidos a los biomarcadores clásicos de la disartria hipocinética: volumen vocal reducido, precisión articulatoria disminuida, variación reducida en el tono y el volumen, calidad vocal ronca y anomalías en la frecuencia.<sup>30</sup> Deben realizarse más investigaciones acerca de la relación entre CdV y trastorno de habla, lo que permitiría llegar a una conclusión más contundente acerca de su real impacto.

Los resultados y conclusiones invitan a incluir la CdV relacionada a la deglución y al habla en personas con EP como una variable importante en el estudio del impacto de esta enfermedad, pudiendo establecer, por ejemplo, la efectividad de tratamientos para mejorar este elemento multidimensional y no solo aspectos clínicos unidimensionales, como los de origen motor. Una mayor frecuencia en la incorporación de valoraciones respecto a la CdV, habla y deglución en personas con EP, tanto en la práctica clínica como en la investigación, permitirá entender mejor la multidimensionalidad de este componente e incluirlo como un objetivo en el abordaje clínico de la enfermedad.

## Referencias

- Hurtado F, Cárdenas M, Cárdenas F, León L. La Enfermedad de Parkinson: Etiología, Tratamientos y Factores Preventivos. *Universitas Psychologica*. 2016;15(5):1–26. [https://doi.org/10.1114/JAVERIANA\\_UPSY15-5.EPET](https://doi.org/10.1114/JAVERIANA_UPSY15-5.EPET)
- GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov;17(11):939–953. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3)
- Chaná P, Jiménez M, Díaz V, Juri C. Mortalidad por enfermedad de Parkinson en Chile. *Revista Médica de Chile*. 2013;141(3):327–331. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872013000300007>
- Martínez-Fernández R, Gasca-Salas C, Sánchez-Ferro Á, Obeso JA. Actualización en la enfermedad de Parkinson. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2016;27(3):363–79. <http://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.06.010>
- Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, Pavese N. Age at onset and Parkinson disease phenotype. *Neurology*. 2016;86(15):1400–1407. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002461>
- Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(8):901–905. <https://doi.org/10.1007/S00702-017-1686-Y>
- Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, Schrag AE, Lang AE. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;23(3):17013. <https://doi.org/10.1038/NRDP.2017.13>
- Ayres A, Pereira G, de Mello C, Schumacher A, Rozefeld M. The Impact of Dysphagia Therapy on Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease as Measured by the Swallowing Quality of Life Questionnaire (SWALQOL). *International Archives of Otorhinolaryngology*. 2016;20(3):202–206. <https://doi.org/10.1055/S-0036-1582450>
- Rommel N, Hamdy S. Oropharyngeal dysphagia: manifestations and diagnosis. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 2015;13(1):49–59. <https://doi.org/10.1038/NRGASTRO.2015.199>
- Pinto S, Cardoso R, Sadat J, Guimarães I, Mercier C, Santos H, Atkinson-Clement C, Carvalho J, Welby P, Oliveira P, D'Imperio M, Frota S, Letanneux A, Vigarío M, Cruz M, Martins IP, Viallet F, Ferreira JJ. Dysarthria in individuals with Parkinson's disease: A protocol for a binational, cross-sectional, case-controlled study in French and European Portuguese (FraLusoPark). *BMJ Open*. 2016;6(11):e012885. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012885>
- Fernández-López J, Fernández-Fidalgo M, Cieza A. Los conceptos de calidad de vida, salud y bienestar analizados desde la perspectiva de la Clasificación Internacional del Funcionamiento (CIF). *Rev Esp Salud Pública*. 2010;84(2):169–184. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272010000200005&lng=es&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272010000200005&lng=es&nrm=iso)
- Megari K. Quality of life in chronic disease patients. *Health Psychology Research*. 2013; 1(27):141–148. <https://doi.org/10.4082/hpr.2013.e27>
- Carneiro D, Wanderley de Sales M, Rodrigues L, de Marcos Rabelo A, Guescel A, Gomes O. Quality of Life Related to Swallowing in Parkinson's Disease. *Dysphagia*. 2014;29(5):578–582. <https://doi.org/10.1007/s00455-014-9548-3>
- Langmore SE, Terpenning MS, Schork A, Chen Y, Murray JT, Lopatin D, Loesche WJ. Predictors of aspiration pneumonia: how important is dysphagia? *Dysphagia*. 1998;13(2): 69–81. <https://doi.org/10.1007/PL00009559>
- Leow P, Huckabee L, Anderson T, Beckert L. The impact of dysphagia on quality of life in ageing and Parkinson's disease as measured by the swallowing quality of life (SWAL-QOL) questionnaire. *Dysphagia*. 2010;25(3):216–220. <https://doi.org/10.1007/S00455-009-9245-9>
- Picó M, Yévenes H. Trastornos del habla en la enfermedad de Parkinson. Revisión. *Revista Cien-*

- tífica Ciencia Médica. 2019;22(1):36–42. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-74332019000100006&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332019000100006&lng=es).
17. Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros, N. (2013, 1 marzo). Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cirugía Española*. 3 (91):149-155. Recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulorevisiones-sistematicas-literatura-que-se-S0009739X11003307>
  18. Atkinson-Clement C, Sadat J, Pinto S. Behavioral treatments for speech in Parkinson's disease: meta-analyses and review of the literature. *Neurodegenerative Disease Management*. 2015; 5(3):233–248. <https://doi.org/10.2217/NMT.15.16>
  19. Ayres A, Pereira G, Rieder C, Rozenfeld M. Benefit from the Chin-Down Maneuver in the Swallowing Performance and Self-Perception of Parkinson's Disease Patients. *Parkinson's Disease*. 2017;2017:1-8. <https://doi.org/10.1155/2017/7460343>
  20. Argolo N, Sampaio M, Pinho P, Melo A, Nóbrega AC. Do swallowing exercises improve swallowing dynamic and quality of life in Parkinson's disease? *NeuroRehabilitation*. 2013;32(4): 949–955. <https://doi.org/10.3233/NRE-130918>
  21. Sundstedt S, Nordh E, Linder J, Hedström J, Finizia C, Olofsson K. Swallowing Quality of Life After Zona Incerta Deep Brain Stimulation. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*. 2016; 126(2): 110–116. <https://doi.org/10.1177/0003489416675874>
  22. Lirani-Silva C, Figueiredo L, Bucken Gobbi LT. Dysarthria and Quality of Life in neurologically healthy elderly and patients with Parkinson's disease. *CoDAS*. 2015;27(3): 248–254. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20152014083>
  23. Schalling E, Johansson K, Hartelius L. Speech and Communication Changes Reported by People with Parkinson's Disease. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*. 2017;69(3):131–141. <https://doi.org/10.1159/000479927>
  24. Plowman-Prine EK, Sapienza CM, Okun MS, Pollock SL, Jacobson C, Wu SS, Rosenbek, JC. The Relationship Between Quality of Life and Swallowing in Parkinson's Disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 2009;24(9): 1352. <https://doi.org/10.1002/MDS.22617>
  25. McHorney CA, Robbins J, Lomax K, Rosenbek JC, Chignell K, Kramer AE, Bricker DE. The SWAL-QOL and SWAL-CARE outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: III. Documentation of reliability and validity. *Dysphagia*. 2002;17(2):97-114. <https://doi.org/10.1007/s00455-001-0109-1>
  26. Van Hooren MRA, Baijens LWJ, Vos R, Pilz W, Kuijpers LMF, Kremer B, Michou E. Voice- and swallow-related quality of life in idiopathic Parkinson's disease. *The Laryngoscope*. 2015;126(2): 408–414. <https://doi.org/10.1002/LARY.25481>
  27. Diniz J, Da Silva A, Nóbrega A. Quality of life and swallowing questionnaire for individuals with Parkinson's disease: development and validation. *International journal of language & communication disorders*, 2018;53(4): 864–874. <https://doi.org/10.1111/1460-6984.12395>
  28. Heijnen B, Speyer R, Baijens L, Bogaardt H. Neuromuscular electrical stimulation versus traditional therapy in patients with Parkinson's disease and oropharyngeal dysphagia: effects on quality of life. *Dysphagia*, 2012;27(3): 336–345. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22081122/>
  29. Ding X, Gao J, Xie C, Xiong B, Wu S, Cen Z, Lou Y, Lou D, Xie F, Luo W. Prevalence and clinical correlation of dysphagia in Parkinson disease: a study on Chinese patients. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2017;72(1): 82–86. <https://doi.org/10.1038/EJCN.2017.100>
  30. Behrman A, Cody J, Elandary S, Flom P, Chitnis S. The Effect of SPEAK OUT! and The LOUD Crowd on Dysarthria Due to Parkinson's Disease. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 2020;9(3): 1448–1465. [https://doi.org/10.1044/2020\\_AJSLP-19-00024](https://doi.org/10.1044/2020_AJSLP-19-00024)

# Perfil de efectividad y seguridad de preparaciones orales de cannabis para el tratamiento de epilepsias refractarias en la población infantojuvenil. Una revisión de alcance

## *Effectiveness and safety profile of oral cannabis preparations for the treatment of refractory epilepsies in infant-young population: A Scoping Review*

Bernardo Burgos, MSc.<sup>1</sup>, Igor Cigarroa, Ph.D.<sup>2</sup>, David Toloza-Ramírez, MSc.<sup>3,4</sup>

### Resumen

**Introducción:** Las epilepsias refractarias (ER) son una condición neurológica frecuente en la infancia y adultez, destacando el uso actual de cannabis como tratamiento alternativo. Las Preparaciones Orales de Cannabis (POC) han demostrado efectividad en población adulta; no obstante, el conocimiento es limitado en población infantojuvenil.

**Objetivo:** Sintetizar la evidencia disponible sobre efectividad y seguridad de POC para el tratamiento de ER en población infantojuvenil.

**Metodología:** La revisión de alcance se llevó a cabo utilizando los criterios y diagrama de flujo establecidos en la declaración PRISMA para revisiones de alcance, considerando estudios entre Enero 2013 y Diciembre 2020 en las bases de datos SciELO, ScienceDirect, PubMed, y Web of Science.

**Resultados:** La búsqueda dio como resultado 7 artículos finales. Los resultados indican que las POC de origen farmacéutico y artesanal, presentan un 41.3% de efectividad en la disminución de las crisis convulsivas y una baja seguridad ( $\leq 27.4\%$ ). Asimismo, los síntomas adversos más frecuentes post administración fueron la somnolencia/fatiga, pérdida de peso/disminución del apetito, e irritabilidad/agresividad.

**Conclusión:** Los bajos niveles de efectividad y seguridad de POC sugieren que deben ser administrados con cautela y como tratamiento complementario y no de primera elección para el manejo de ER en población infantojuvenil.

**Palabras clave:** Cannabis, Cannabidiol, Epilepsia Refractaria, Crisis convulsiva, Revisión de Alcance

### Abstract

**Introduction:** Refractory epilepsies (RE) are a common neurological condition expressed in childhood and adulthood, highlighting the current use of cannabis as an alternative treatment. Oral Cannabis Preparations (OCP) have demonstrated effectiveness in the adult population; however, knowledge is limited in the infant-young population.

**Aim:** To synthesize the available evidence on the efficacy and safety of OCP for the treatment of refractory epilepsies in the infant-young population.

**Methods:** The present study followed the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews) guidelines and included studies from January 2013 until December 2020 from electronic databases, including SciELO, ScienceDirect, PubMed, and Web of Science.

**Results:** 7 articles were included in this scoping review for critical analysis. The results indicate that pharmaceutical and artisanal origin OCP has 41.3% effectiveness in reducing seizures and low safety after administration ( $\leq 27.4\%$ ). Likewise, after administration, the most frequent adverse symptoms were somnolence/fatigue, weight loss/decreased appetite, and irritability/aggressiveness.

**Conclusion:** The low levels of effectiveness and safety of OCP suggest that they should be administered with caution and as a complementary treatment and not as the first choice for managing RE in the infant-young population.

**Keywords:** Cannabis, Cannabidiol, Refractory Epilepsy, Seizures, Scoping Review

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 32, N° 1, 2023

<sup>1</sup>Escuela de Terapia Ocupacional, Universidad Austral de Chile, Chile.

<sup>2</sup>Escuela de Kinesiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Chile

<sup>3</sup>Escuela de Fonoaudiología, Instituto de Ciencias del Ejercicio y la Rehabilitación, Facultad de Ciencias de la Rehabilitación, Universidad Andres Bello, Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Centro 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

La epilepsia es una condición crónica caracterizada por una hiperexcitabilidad neuronal que provoca una serie de descargas eléctricas anormales en diversas regiones del cerebro.<sup>1</sup> Esto genera en los pacientes síntomas como las convulsiones recurrentes, alteraciones del comportamiento, conciencia y a nivel de las sensaciones.<sup>2</sup> La epilepsia representa un 1% del total de la población; de los cuales un tercio es diagnosticado con epilepsia refractaria (ER).<sup>3,4</sup> Se postula que su incidencia a nivel mundial es de 65 millones de personas, con alrededor de 20 a 70 nuevos casos por cada 100,000 habitantes.<sup>5-7</sup> En esta línea, el diagnóstico tiende a realizarse clásicamente durante la infancia y el envejecimiento;<sup>8</sup> no obstante, aproximadamente el 75% de los casos de epilepsia comienza durante la infancia.<sup>2</sup>

Clásicamente, el tratamiento para la epilepsia se enfoca en administración de fármacos antiepilépticos. En este sentido, Iannotti et al. (2014)<sup>9</sup> destacan que los medicamentos antiepilépticos tienen efectos positivos sobre el control de la sintomatología; no obstante, estos son efectivos solo en dos tercios de los pacientes (incluidos aquellos con ER). Este postulado está en línea con otras investigaciones,<sup>9,10</sup> promoviendo el cuestionamiento en la literatura del por qué este tipo de fármacos no son efectivos en todos los pacientes con epilepsia, independiente de su rango etario.<sup>11,12</sup>

Si bien la mayoría de los fármacos antiepilépticos han mostrado eficacia, el problema radica en que la mayoría de estos se han desarrollado en base a pacientes adultos con crisis focales, para luego ser transferidos a su uso en población infantojuvenil donde existen diversos cuadros epilépticos con sintomatología de mayor complejidad (p.e., Síndrome de Dravet, de Lennox-Gastaut y de Doose).<sup>13</sup> En base a esto, líneas de investigación destacan la gran necesidad de nuevas terapias para pacientes con ER (especialmente en etapa infantojuvenil), las cuales puedan promover un control eficaz de la sintomatología, sin interferir en el normal funcionamiento de los pacientes.<sup>14,15</sup>

Las terapias alternativas actuales para pacientes con ER han centrado el foco de interés en el uso de cannabidiol; no obstante, su uso había sido propuesto para el manejo de las convulsiones ya en el año 1881.<sup>16</sup> El cannabidiol (CBD) se ha destacado por su gran potencial benéfico en el control de las convulsiones en la ER; además, por no ejercer efectos psicoactivos.<sup>17</sup> Asimismo, diversos estudios en modelos pre clínicos han destacado el efecto positivo de CBD y sus componentes en la reducción de los síntomas convulsivos en la epilepsia.<sup>18-20</sup>

En término general, cannabis es un término genérico el cual incluye a los cannabinoides, la marihuana y el cáñamo; sin embargo, con frecuencia es utilizado como sinónimo de marihuana.<sup>21</sup> La literatura reporta la existencia de tres especies principales de cannabis, destacando entre

ellas la cannabis sativa, cannabis indica y cannabis ruderalis, las cuales difieren en su composición ya que se reportan más de 200 compuestos en su estructura química, de los cuales 104 corresponden a cannabinoides.<sup>22,23</sup>

En Estados Unidos la cannabis es la segunda droga más consumida después del tabaco, siendo utilizada por alrededor de 178 millones de personas entre 15 años y más.<sup>24,25</sup> Si bien su consumo se ha asociado a efectos negativos como la adicción, también se ha reportado que puede tener un rol terapéutico de importancia en diferentes enfermedades crónicas como el cáncer, enfermedades neurodegenerativas, trastornos metabólicos, dolor neuropático y diabetes.<sup>21,26,27</sup> Adicionalmente, ensayos clínicos previos han analizado igualmente su uso en pacientes con diagnóstico clínico de epilepsia.<sup>28,29</sup> En línea, el interés de investigación actual se ha enfocado principalmente en el grupo de cannabinoides conocidos como delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) y CBD.<sup>8</sup>

El uso de CBD al igual que diversos fármacos antiepilépticos, tiene un efecto sobre el sistema nervioso central, y conlleva el riesgo de efectos secundarios como riesgo de psicosis.<sup>30</sup> Clásicamente, la cannabis medicinal se presenta en formato inhalado; sin embargo, en la actualidad existe una variedad de productos en presentaciones orales.<sup>31</sup> En esta línea, Pellesi et al. (2018)<sup>32</sup> postulan que las Preparaciones Orales de Cannabis (POC) son consideradas la más adecuadas para las aplicaciones terapéuticas, ya que, promueven mayor duración de sus efectos y menor exposición a agentes carcinógenos inhalados; pese a esto, las investigaciones en POC en pacientes infantojuveniles con ER son limitadas.

Diversos estudios<sup>33-38</sup> en población infantil sugieren que el uso de POC en base a CBD para el tratamiento de la epilepsia tiende a ser seguro y eficaz. En contraste, Leo et al. (2016)<sup>39</sup> destacan que aún existe carencia de conocimiento sobre las propiedades farmacocinéticas y dosis de administración de CBD en este grupo de la población.

Las tendencias terapéuticas actuales se orientan a la búsqueda de tratamientos efectivos y no invasivos que permitan disminuir la frecuencia e intensidad de las crisis convulsivas en pacientes con epilepsia. Esto, se suma al incremento en el uso de cannabis en la población a nivel mundial. En consideración, la mayor cantidad de estudios enfocados a estudiar el efecto de CBD para la ER se concentra en población adulta. A partir de esto, resulta necesario poder conocer el potencial terapéutico que tiene el uso de POC en población infantojuvenil, especialmente considerando que son pacientes que se encuentran en una etapa crítica de neurodesarrollo.

Por tanto, el objetivo de la presente revisión es sintetizar la evidencia sobre efectividad y seguridad de POC para el tratamiento de ER en la población infantojuvenil. Los resultados, permitirán a la comunidad médica, farmacéutica y científica contar con una visión generalizada

sobre el uso y administración de POC en este grupo de la población como una alternativa terapéutica, orientando así, a una decisión centrada en la evidencia disponible.

### **Metodología**

Se realizó una revisión de alcance bajo los criterios y diagrama de flujo que establece la declaración PRISMA ScR para revisiones de alcance.<sup>40</sup> El presente manuscrito no fue registrado en el repositorio PROSPERO. PROSPERO actualmente no acepta registros para revisiones de alcance, revisiones de la literatura o revisiones de mapeo. La lista de chequeo PRISMA ScR para revisiones de alcance puede encontrarse en el material suplementario (Apéndice 1).

### **Estrategia de búsqueda para la identificación de resultados**

La búsqueda de los artículos se realizó utilizando las siguientes bases de datos electrónicas, en el orden indicado: SciELO, ScienceDirect, PubMed y Web of Science. Con el propósito de obtener datos actualizados, la investigación estuvo limitada a artículos publicados entre Enero del 2013 y Diciembre del 2020, los cuales estuvieran relacionados con el uso de cannabis en sujetos con epilepsia. La sintaxis general de la búsqueda fue: [epilepsy] AND [cannabidiol], OR [cannabinoids], OR [drug resistant epilepsy], OR [refractory epilepsy], OR [seizures], OR [childhood], OR [adolescent], adaptada a cada base de datos.

La estrategia completa de búsqueda en todas las bases de datos se presenta en el material suplementario (Apéndice 2).

### **Selección de los estudios y criterios de selección**

Para la selección de los artículos los criterios de inclusión fueron: a) artículos publicados en idioma inglés y español entre Enero de 2013 a Diciembre de 2020, puesto que, en dichos idiomas se concentra la mayor cantidad de evidencia disponible sobre la temática; b) población de estudio con diagnóstico clínico de epilepsia o epilepsia asociada a síndrome principal, menores a 20 años de edad; c) ensayos clínicos desde fase I, considerando resultados tanto transversales o longitudinales; d) estudios con preparaciones farmacéuticas y artesanales administradas por vía oral sin limitación de dosificación mínima; e) estudios que reportaran datos sobre efectividad a través de variables como: recuento de número de crisis convulsivas, medición de actividad eléctrica cerebral, cambios conductuales, cognitivos o emocionales. En cuanto a los criterios de exclusión, no fueron considerados en la presente revisión de alcance: a) estudios en animales; b) estudios pre-clínicos y de fase 0; c) revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis; d) estudio de casos.

### **Extracción de datos**

Inicialmente, con el objetivo de eliminar artículos duplicados, se procedió a importar los estudios a software Mendeley versión 1.19.4. Luego, se realizó la selección de los artículos a través de lectura de título y resumen. Se seleccionaron los artículos que cumplían con los criterios de inclusión y, cuando las decisiones no se podían tomar solo a partir del título y resumen, se recuperaron también los documentos a texto completo. Los artículos seleccionados fueron verificados de forma independiente por 2 revisores (B.B y D.T.R ). No obstante cuando existieron discrepancias, se consultó a un tercer revisor (I.C).

### **Herramientas de evaluación de calidad metodológica**

La evaluación del índice de calidad metodológica de los 7 artículos incluidos en esta revisión, se realizó mediante la Escala de Jadad.<sup>41</sup> La elección de esta escala se basó en que es un instrumento diseñado y validado para evaluar de manera independiente la calidad metodológica de los estudios clínicos. De acuerdo al instrumento, se les asignó a cada artículo incluido en la presente revisión un puntaje que fluctuó entre 0 a 5 puntos. De acuerdo a sus lineamientos, se consideró como baja calidad metodológica aquellos estudios que obtuvieran un puntaje inferior a 3. Asimismo, cabe destacar que cada artículo fue calificado de forma independiente por los 2 revisores mencionados y se compararon las puntuaciones. Cuando hubo desacuerdo, se incorporó el tercer evaluador para lograr consenso.

### **Estrategia para la síntesis de datos**

La presente revisión de alcance proporcionó una síntesis narrativa de los hallazgos a partir de los estudios incluidos y relacionados con la administración de preparaciones orales de cannabis artesanales y farmacéuticas para el tratamiento de las ER en población infantojuvenil. La información principal se presenta en la sección de resultados, la cual incluye 3 tablas de resúmenes con las principales conclusiones de los artículos incluidos. De forma complementaria, durante la discusión se analizan los principales reportes relacionados con efectividad y seguridad en los artículos seleccionados. Finalmente, se presentan sugerencias claves para el desarrollo de futuras investigaciones, con el propósito de promover evidencia científica de mayor calidad metodológica.

En forma complementaria, se presenta en la Tabla 1 un análisis de los artículos incluidos en la presente revisión de alcance,<sup>42-48</sup> organizando la información en base a características generales de los estudios, así como sus objetivos y población incluida. Asimismo, la Tabla 2 presenta una síntesis de los estudios enfocada en la efectividad del uso de POC en sus presentaciones tanto farmacéuticas como artesanales. Finalmente, la Tabla 3 presenta un análisis de las principales reacciones adversas reportadas por



los diferentes estudios, en conjunto con los principales hallazgos de los 7 estudios incluidos en la presente revisión de alcance.

## Resultados

### Búsqueda de literatura

La búsqueda y selección de las publicaciones realizada en la presente revisión de alcance se ilustra en el diagrama de flujo PRISMA representado en la Figura 1. Un total de 263 títulos fueron identificados inicialmente en las bases consultadas, los cuales se redujeron tras la eliminación de duplicados a 133. Posteriormente, se aplicaron los criterios de cribado y de elegibilidad, los cuales consideraban; rango etario menor a 20 años de edad, administración de las preparaciones por vía oral, reporte de datos relacionados con efectividad y tipo de estudio realizado. Con base a los criterios de elegibilidad, se obtuvieron 85 artículos, seleccionando posteriormente 55 para ser analizados a texto completo tras aplicar los criterios

de exclusión. En la etapa final, aplicando criterios de selección, el proceso de búsqueda culminó con 7 artículos seleccionados para análisis cualitativo de la información.

### Características generales de los estudios analizados

Los 7 estudios,<sup>42-48</sup> considerados en la presente revisión de alcance incluyeron una muestra total de 471 sujetos, de los cuales únicamente se consideró en el análisis 414. Los participantes restantes abandonaron y/o no completaron los estudios; no obstante, se debe considerar que algunos de ellos correspondían al grupo placebo. La edad de los sujetos incluidos fluctuó entre 6 meses y 20 años de edad, siendo los diagnósticos de mayor prevalencia, asociados a epilepsia, los síndromes de Lennox-Gastaut, Dravet, Doose, Landau-Kleffner y West. Por otra parte, en relación a la variable sexo, ésta fue reportada sólo en 3 de los 7 estudios incluidos (53% mujeres) (Tabla 1).

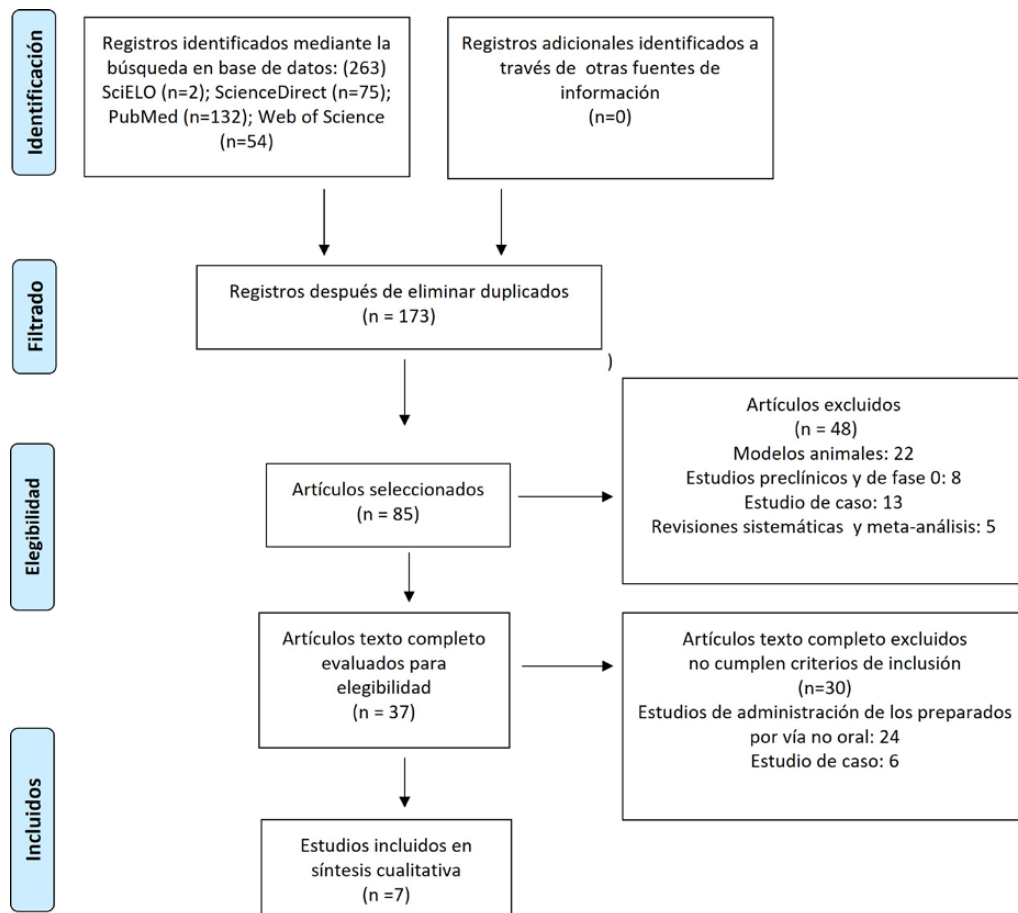


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de la obtención de artículos informados en la revisión.

**Tabla 1.** Cuadro resumen estudios seleccionados.

Primer autor, año	Devinsky, 2018 <sup>42</sup>	McCoy, 2018 <sup>43</sup>	Press, 2015 <sup>44</sup>	Treat, 2016 <sup>45</sup>	Tzadok, 2016 <sup>46</sup>	Porcari, 2018 <sup>47</sup>	Hausman-Kedem, 2018 <sup>48</sup>
Título	Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome	A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in Dravet syndrome	Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy	Duration of use of oral cannabis extract in a cohort of pediatric epilepsy patients	CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience	Efficacy of artisanal preparations of cannabidiol for the treatment of epilepsy: Practical experiences in a tertiary medical center	Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study
Diseño de estudio	Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego. Diseño experimental	Estudio transversal (prospectivo). Diseño experimental	Estudio retrospectivo. Diseño no experimental	Estudio retrospectivo. Diseño no experimental	Estudio retrospectivo. Diseño no experimental	Estudio retrospectivo. Diseño no experimental	Ensayo no controlado (observacional, longitudinal)
Objetivo	Evaluar la seguridad y farmacocinética preliminar de formulación farmacéutica de CBD purificado en niños con Síndrome de Dravet	Establecer la dosificación y la tolerabilidad de un extracto de cannabis (TIL-TC150) en niños con síndrome de Dravet	Reportar la eficacia de POC en pacientes pediátricos con epilepsia	Evaluar la duración del uso de POC como una medida del beneficio percibido en una cohorte de pacientes con epilepsia pediátrica	Describir la experiencia del uso en niños y adolescentes con diagnóstico de epilepsia intratable, mediante el uso de preparaciones de cannabis	Determinar la eficacia de los preparados artesanales de CDB en niños con epilepsia	Evaluar la eficacia del cannabis medicinal para el tratamiento de la epilepsia refractaria
Muestra	4 Grupos: Grupo CBD 1 (N=10), Grupo CBD 2 (N=8), Grupo CBD 3 (N=9), Grupo placebo (N=7)	1 grupo experimental (N=20)	Grupo de estudio (N=75)	Grupo de estudio (N=119)	6 grupos de estudio en base a diagnóstico clínico (N1=25, N2=20, N3=8, N4=3, N5=11, N6=7)	3 grupos experimentales. Grupo CBD (N=48). Grupo CBD más clobazam (N=54). Grupo clobazam (N=74)	Grupo de estudio (N=57)
Edad (años)	4 a 10 años	2 a 17 años	6 meses a 18 años	6 meses a 18 años	1 a 18 años	1 a 18 años	1 a 20 años
Sexo % (H/M)	–	50/50	45/55	–	–	46/54	–
Muestra (I/F)	34/32	20/19	75/75	119/84	74/74	176/102	57/46
Diagnóstico clínico	Síndrome de Dravet	Síndrome de Dravet	Síndrome de Dravet, Síndrome de Doose, Síndrome de Lennox-Gastaut	Síndrome de Dravet, Síndrome de Doose, Síndrome de Lennox-Gastaut	Encefalopatía epiléptica con etiología genética conocida, Encefalopatía epiléptica sin etiología genética conocida, Daño cerebral adquirido, Malformaciones congénicas cerebrales, Encefalopatía isquémica-hipóxica, otros síndromes no especificados	Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndrome de West, Síndrome de Dravet, Epilepsia de ausencia infantil, y otros tipos de epilepsia	Malformaciones corticales, Encefalopatía epiléptica con etiología genética conocida, Encefalitis viral, y otras formas de epilepsia
Origen de la muestra	MC	HOSP	HOSP	HOSP	HOSP	HOSP	HOSP
Puntaje Escala Jadad	5	1	0	0	0	1	1

Nota: (–): no reportado. H: hombre. M: mujer. I: inicial. F: final. MC: multicentro. HOSP: Hospital.

### ***Evaluación de calidad metodológica***

En base a los criterios de la Escala de Jadad,<sup>41</sup> se realizó el análisis de los 7 artículos seleccionados en esta revisión de alcance (Tabla 1). Del análisis de calidad metodológica se observó que únicamente el estudio realizado por Devinsky et al. (2018)<sup>42</sup> obtuvo la asignación máxima de 5 puntos. En contraste, en los 6 estudios restantes tras el análisis realizado se obtuvo una

baja calidad metodológica (puntaje menor a 3); siendo 3 artículos calificados con puntuación total 0,<sup>44-46</sup> y los 3 restantes con puntaje total de 1.<sup>43,47,48</sup>

### ***Efectividad POC farmacéutica y artesanal***

Respecto al total de estudios seleccionados (Tabla 2), en 2 de ellos<sup>42,43</sup> se administró POC de origen farmacéutico, y en 5<sup>44-48</sup> POC de origen artesanal. A lo anterior

se agrega, que en la totalidad de los estudios seleccionados los sujetos permanecieron durante el periodo de administración de los POC, bajo administración de fármacos antiepilépticos, tales como: clobazam, levetiracetam, lamotrigina, lacosamida, carbamazepina, neurofarm, ácido valproico, y topiramato.

De la totalidad de los estudios seleccionados, 4 reportaron las fórmulas utilizadas,<sup>42,43,46,48</sup> las cuales estaban representadas por CBD/THC, CBD/THC y CBD

purificado. De acuerdo a los reportes de Tzadok et al. (2016)<sup>46</sup> y Hausman-Kedem et al. (2018)<sup>48</sup> en sus estudios se estandarizaron las concentraciones de ingredientes y se aseguró la calidad en la elaboración del producto final, mediante utilización de cromatografía líquida de alto rendimiento, espectrometría de masas y cromatografía de gas. Los restantes estudios en los cuales se administraron preparaciones de origen artesanal, no reportaron análisis de estandarización de concentraciones. Del total

**Tabla 2.** Cuadro resumen efectividad POC farmacéutica y artesanal.

Primer autor, año	Devinsky, 2018 <sup>42</sup>	McCoy, 2018 <sup>43</sup>	Press, 2015 <sup>44</sup>	Treat, 2016 <sup>45</sup>	Tzadok, 2016 <sup>46</sup>	Porcari, 2018 <sup>47</sup>	Hausman-Kedem, 2018 <sup>48</sup>
Preparación	FAR	FAR	ART	ART	ART	ART	ART
Formulación	CBD libre de THC	CBD/THC	–	–	CBD/THC	–	CBD/THC
Dosis diaria	5 mg/kg 10 mg/kg 20 mg/kg	2–16 mg/kg 0.04–0.32 mg/kg	–	–	1–10 mg/kg 10–20 mg/kg	0.018–50 mg/kg 5.8 mg/kg 1.5 mg/kg	4–32 mg/kg
Periodo administración (semanas)	3	3	26	52	13–26	–	–
Efectividad (disminución crisis convulsivas) (%)	–	9/19 (47%)	25/75 (33%)	20/84 (24%)	38/74 (51%)	42/102 (41%)	24/46 (52%)
Aumento de crisis convulsivas (%)	1/32 (3%)	4/19 (21%)	10/75 (13%)	10/84 (12%)	13/74 (18%)	3/102 (2.9%)	2/46 (4%)
Medición convulsiones	–	Reporte por padres/tutores legales	Registro-análisis FC Reporte por padres/tutores legales	Registro-análisis FC Reporte por padres/tutores legales	Registro-análisis FC Reporte por padres/tutores legales	Registro-análisis FC	Reporte por padres/tutores legales
Estudios complementarios	MSANG pre-post CBD HEMT BIOQ ExFis SigVit ECG	EEG EEG IndCV ExNeuro	EEG Análisis S/V	–	BIOQ CLAR	EEG RM	CLAR CGAS ESPMAS
Hallazgos	El CBD no afectó los niveles de fármacos antiepilépticos. La exposición a CBD y sus metabolitos aumentó proporcionalmente con la dosis administrada. El CBD produjo más efectos adversos que el placebo administrado.	Se observaron anomalías de las transaminasas hepáticas y plaquetas en sujetos que recibían ácido valproico. El fármaco CBD/THC fue seguro y bien tolerado, dando como resultado una reducción en el recuento de convulsiones y una mejora calidad de vida.	El estudio demostró que algunas familias informaron una mejoría tras el uso de POC en pacientes pediátricos con epilepsia.	La tasa de respuesta fue variable en base al diagnóstico clínico. Los pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut presentaron una tasa de respuesta estadísticamente significativa. Los sujetos con Síndrome de Dravet y Síndrome de Doose presentaron las tasas de respuesta más bajas.	El tratamiento CBD produjo un efecto positivo en la carga de convulsiones en niños y adolescentes con epilepsia refractaria. Los grupos conformados por encefalopatías epilépticas con o sin mutaciones genéticas conocidas presentaron mejor respuesta en relación a la disminución en la frecuencia de crisis convulsivas.	Los hallazgos apoyan la eficacia de las preparaciones de CBD ART para la reducción de crisis convulsivas, con pocos efectos secundarios significativos. La respuesta al CBD fue independiente del uso clobazam. Se reporta una diferencia que no es estadísticamente significativa en la disminución de la frecuencia de convulsiones entre los grupos: CBD, más clobazam, CBD y grupo clobazam.	Los resultados sugieren que la adición de extracto de cannabis enriquecido con CBD para el régimen de tratamiento de los pacientes con epilepsia refractaria puede resultar en una reducción significativa en la frecuencia de crisis convulsivas. Se plantea que la administración sublingual es tres veces más alta que la administración oral, lo cual podría relacionarse con una mayor eficacia.

Nota: (–): no reportado. FAR: farmacéutica. ART: artesanal. MSANG: muestra de sangre. HEMT: hematología. BIOQ: bioquímica. ExFis: examen físico. SigVit: signos vitales. ECG: electrocardiograma. EEG: electroencefalografía. IndCV: índice calidad de vida. ExNeuro: examen neurológico. FC: frecuencia cardiaca. S/V: sueño-vigilia. CLAR: cromatografía líquida de alto rendimiento. RM: resonancia magnética. CGAS: cromatografía de gases. ESPMAS: espectrometría de masas.

de estudios, 5<sup>42,43,46,47,48</sup> reportaron las dosificaciones utilizadas, las cuales fluctuaron en un rango entre 0.0018 a 50 mg/kg por día.

La información relacionada con la efectividad de las POC fue analizada de acuerdo con la disminución y el aumento en la frecuencia de crisis convulsivas. En esta línea, sólo un estudio analizado no reportó datos sobre la efectividad en la disminución de las crisis convulsivas,<sup>42</sup> siendo el promedio general en los 6 estudios restantes del 41.3% en la efectividad de los fármacos para disminuir las crisis.

En referencia a la efectividad de las POC de origen farmacéutico, se consideró únicamente el estudio realizado por McCoy et al. (2018),<sup>43</sup> el cual reporta efectividad del 47% en la disminución de crisis convulsivas durante el periodo de pre tratamiento. De los 5 estudios en que se administró POC de origen artesanal, sólo reportó disminución en la frecuencia de crisis convulsivas, sobre el 50% durante el periodo de pre tratamiento, los estudios de Tzadok et al. (2016)<sup>46</sup> con un 51% versus un 52% de efectividad reportado en el estudio de Hausman-Kedem et al. (2018),<sup>48</sup> en sus respectivas muestras. En contraste, del total de sujetos incluidos en la presente revisión de alcance (414), de las 157 personas, sólo un 10.6% reportó aumento de las crisis convulsivas en comparación al periodo pre-tratamiento.

### Seguridad en el uso de POC

La reacción adversa con mayor prevalencia fue la somnolencia/fatiga reportada en 6 de los 7 estudios, fluctuando entre un 8.3% y un 89.5% de los sujetos incluidos con un promedio general de 27.4%. La segunda mayor prevalencia de reacciones adversas se reportó por pérdida de peso y/o disminución del apetito, correspondiendo a un 17.6% del total de la muestra. Por su parte, la tercera reacción adversa con mayor prevalencia (12.2%) correspondió a los síntomas de irritabilidad y/o agresividad reportada sólo en 3 estudios. Finalmente, cabe destacar que los trastornos gastrointestinales (8.2%) y los síntomas de sedación tras la administración de POC, fueron las reacciones adversas con menor prevalencia en los estudios analizados (Tabla 3).

### Discusión

A pesar de que las POC han demostrado cierto grado de efectividad en la disminución de la frecuencia de crisis convulsivas en pacientes con ER en nuestro análisis, Neale (2017)<sup>49</sup> destaca que dicha efectividad podría estar asociada a características como etiología de la epilepsia y a la administración de fármacos antiepilépticos. En línea, cabe destacar que en el caso de los estudios analizados en la presente revisión, la administración de otros fármacos antiepilépticos podría ser considerada como un factor que pudo haber potenciado/antagonizado los efectos de los POC.

Treat et al. (2017)<sup>45</sup> refieren que los pacientes diagnosticados con el síndrome de Lennox-Gastaut presentan una tasa de respuesta favorable, significativamente mayor en la disminución de la frecuencia de las crisis convulsivas en comparación a otras patologías epilépticas. Esto, está en línea con los reportes del estudio realizado por Hausman-Kedem et al. (2018),<sup>48</sup> quienes refieren que la tasa de respuesta es variable entre las diferentes etiologías de epilepsias.

Neale (2017)<sup>49</sup> en su estudio destaca que la dosis terapéutica atingente de CBD para la población infantojuvenil, aún no ha sido consensuada. Sin embargo, otro estudio<sup>42</sup> menciona efectos positivos en las concentraciones plasmáticas de CBD y sus metabolitos, reportando que a mayor dosis administrada (rango entre 5 a 20 mg/kg/día), menor es la frecuencia de las crisis convulsivas. Estos datos están en línea con los hallazgos de Hausman-Kedem et al. (2018),<sup>48</sup> los cuales reportan que a mayor dosis de CBD, mayor tasa de respuesta al tratamiento representada por una disminución en la frecuencia de crisis convulsivas.

Tanto la efectividad como los efectos adversos relativamente similares entre los POC de origen farmacéutico y artesanal reportados en los estudios analizados, podrían estar asociados al CBD como principal principio activo y al origen natural de las preparaciones farmacéuticas. Sin embargo, la relativa facilidad para obtener un aceite de cannabis artesanal, no debe hacer suponer que su elaboración sin control asegure una provisión adecuada de sus principios activos. Nuestro planteamiento se sustenta en

**Tabla 3.** Reacciones adversas más frecuentes en cada estudio.

Ref.	Somnolencia/Fatiga (%)	Trastornos Gastrointestinales (%)	Irritabilidad/Agresividad (%)	Pérdida de peso/Disminución del apetito (%)	Sedación (%)
(42)	5/32 (15.6%)	–	–	5/32 (15.6%)	–
(43)	17/19 (89.5%)	1/19 (5.3%)	4/19 (21.1%)	5/19 (26.3%)	–
(44)	9/75 (12%)	8/75 (10.7%)	–	–	–
(45)	7/84 (8.3%)	6/84 (7.1%)	–	–	–
(46)	16/74 (21.6%)	5/74 (6.8%)	5/74 (6.8%)	–	–
(47)	–	–	–	–	4/102 (3.9%)
(48)	8/46 (17.4%)	5/46 (10.9%)	4/46 (8.7%)	5/46 (10.9%)	–

Nota: Ref.: referencia. (–): no reportado.

que las concentraciones de los principios activos se encuentran influenciadas por condiciones como métodos de cultivos, condiciones geoclimáticas, partes procesadas de la planta, y por las técnicas de procesamiento utilizadas.<sup>50-54</sup>

Por otra parte, Stella (2013)<sup>55</sup> menciona que el  $\Delta 9$ -THC y sus derivados alteran el equilibrio natural de los endocannabinoides, originando respuestas como disminución en la coordinación motora, el procesamiento de operaciones temporales y el aprendizaje asociativo; además de alteraciones en la percepción y audición. Adicionalmente, dependiendo de la frecuencia de consumo, edad de inicio, las concentraciones de CBD que se utilizan, y la sensibilidad de las personas, su uso podría causar trastornos psicológicos.<sup>56</sup> En consideración, en el total de los estudios analizados en la presente revisión de alcance, no se reportaron presencia de efectos sobre la percepción, memoria, orientación y aprendizaje asociados a la administración de  $\Delta 9$ -THC. Esta situación podría estar asociada con las bajas concentraciones de  $\Delta 9$ -THC disponibles en las preparaciones. Asimismo, cabe destacar que en los estudios analizados no se reportaron casos de letalidad/mortalidad relacionadas a la administración de los POC en la población infantojuvenil sometida a estudio.

De nuestro conocimiento, existe una revisión de literatura previa<sup>57</sup> cuyo objetivo fue determinar los efectos adversos de CBD y su toxicidad; no obstante, en los estudios analizados se consideran artículos de los años 90 y la población objetivo incluye en su mayoría población adulta y adulta mayor. Por otra parte, recientes revisiones de literatura<sup>58,59</sup> abordan el uso de CBD en Síndrome de Dravet y Síndrome de Lennox-Gastaut, con el objetivo de entregar lineamientos sobre su uso. Sus resultados sugieren que la administración de CBD como tratamiento alternativo debe ser evaluado en forma individual, considerando la eficiencia y seguridad en cada caso. En contraste, otros recientes estudios experimentales<sup>60,61</sup> que incluyeron población infantil y adulta, destacan que el uso de CBD en estos grupos no generaría efectos secundarios a nivel cognitivo y conductual; sin embargo, sugieren mayor investigación replicando los protocolos implementados en cuanto a dosis para obtener resultados más objetivos y confiables en el tratamiento de pacientes con epilepsia. En consideración, nuestra revisión se destaca por su enfoque exclusivo en población infantojuvenil, destacando no sólo los efectos adversos de los estudios analizados, sino que también, dando énfasis en la efectividad, seguridad y análisis de las dosis de administración.

### ***Limitaciones y lineamientos futuros***

En cuanto a las limitaciones del estudio, es importante destacar en primera instancia que la revisión de alcance no comprende un metaanálisis de los siete estudios incluidos. Adicionalmente, la síntesis de la información presentada es cualitativa, lo cual genera limitaciones para determinar

la efectividad del uso de POC en pacientes infantojuveniles con ER. Otro aspecto a considerar, es el filtro de años utilizados, puesto que, si bien la búsqueda total entrega un número limitado de artículos para análisis cualitativo, esto se debe a que la mayor cantidad de estudios clínicos se enfoca en población adulta y adulta mayor. Asimismo, en cuanto al idioma de los estudios publicados, extiende una clara tendencia a ser publicados en idioma inglés versus español, el cual también fue un criterio establecido en nuestra metodología.

Por otra parte, en los últimos años se han realizado avances significativos asociados al uso de POC; no obstante, es pertinente destacar que las investigaciones actuales y consideradas en la presente revisión destacan por una baja calidad metodológica. De acuerdo con la Escala de Jadad,<sup>41</sup> se considera como riguroso un estudio clínico a aquel que obtiene un mínimo de 5 puntos, lo cual en base a nuestros resultados obtenidos, sólo se evidenció en un estudio.<sup>42</sup> Las principales deficiencias en las metodologías de los estudios incluidos están dadas por no describirse como estudios doble ciego aleatorizados, con ausencia de grupo de control y sin una metodología adecuada de aleatorización ni enmascaramiento. Pese a la baja valoración de los estudios incluidos, estos fueron igualmente incluidos en la presente revisión de alcance, dado que no se pesquisaron en base a nuestros criterios de inclusión/exclusión, estudios de mayor calidad metodológica.

Futuras investigaciones, deberían considerar no sólo los síntomas adversos reportados con frecuencia en los estudios, sino que también el impacto del uso de POC sobre las funciones cognitivas en este grupo de pacientes, teniendo como premisa que es un periodo crítico para el neurodesarrollo. Finalmente, cabe destacar que la presente revisión de alcance entrega una visión general sobre el uso de POC para el tratamiento de la ER, permitiendo dar directrices basadas en la evidencia disponible, a los profesionales involucrados en el diagnóstico y tratamiento de este cuadro clínico, a la hora de tomar decisiones sobre su uso como terapia alternativa para el manejo de síntomas.

### **Conclusiones**

De acuerdo con los resultados obtenidos, las POC de origen farmacéutico y artesanal, presentaron un grado variable de efectividad (41.3% en disminución de crisis convulsivas) y seguridad (reacciones adversas reportadas  $\leq 27.4\%$ ). No obstante, es necesario considerar que los estudios analizados fueron de una baja calidad metodológica. En consideración, la elección de administración de POC como diana terapéutica debe ser analizada con precaución, y no ser considerada como la primera opción terapéutica para las crisis convulsivas en población infantojuvenil; sino que, como un tratamiento complementario para pacientes con epilepsia.

Finalmente, es necesario la realización de estudios rigurosos y de alta calidad metodológica orientados a evaluar la efectividad y seguridad de las POC de origen farmacéutico y artesanal, mediante estudios aleatorizados, doble ciego y longitudinales en la población referida. Asimismo, futuros estudios clínicos deberían orientar su objetivo a determinar posibles concentraciones y dosificaciones pertinentes para el manejo de este grupo de pacientes.

### Referencias

1. Yuen AWC, Keezer MR, Sander JW. Epilepsy is a neurological and a systemic disorder. *Epilepsy Behav* 2018; 78:57–61. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.10.010>
2. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5(6):a022426. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022426>
3. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011; 77(10):1005–1012. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822cfc90>
4. Diop AG, de Boer HM, Mandlhate C, Prilipko L, Meinardi H. The global campaign against epilepsy in Africa. *Acta Trop* 2003; 87(1):149–159. [https://doi.org/10.1016/s0001-706x\(03\)00038-x](https://doi.org/10.1016/s0001-706x(03)00038-x)
5. Barrese V, Miceli F, Soldovieri MV, Ambrosino P, Iannotti FA, Cilio MR, et al. Neuronal potassium channel openers in the management of epilepsy: role and potential of retigabine. *Clin Pharmacol* 2010; 2:225–236. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S15369>
6. Hesdorffer DC, Beck V, Begley CE, Bishop ML, Cushner-Weinstein S, Holmes GL, et al. Research implications of the Institute of Medicine Report, Epilepsy Across the Spectrum: Promoting Health and Understanding: Epilepsy Across the Spectrum: Promoting Health and Understanding. *Epilepsia* 2013; 54(2):207–216. <https://doi.org/10.1111/epi.12056>
7. Rektor I, Schachter SC, Arya R, Arzy S, Braakman H, Brodie MJ, et al. Third International Congress on Epilepsy, Brain, and Mind: Part 2. *Epilepsy Behav* 2015; 50:138–159. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.07.014>
8. Reddy DS, Golub VM. The Pharmacological Basis of Cannabis Therapy for Epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 2016; 357(1):45–55. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.230151>
9. Iannotti FA, Hill CL, Leo A, Alhusaini A, Soubrane C, Mazzarella E, et al. Nonpsychotropic Plant Cannabinoids, Cannabidiol (CBDV) and Cannabidiol (CBD), Activate and Desensitize Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) Channels in Vitro: Potential for the Treatment of Neuronal Hyperexcitability. *ACS Chem Neurosci* 2014; 5(11):1131–1141. <https://doi.org/10.1021/cn5000524>
10. Balestrini S, Sisodiya SM. Audit of use of stiripentol in adults with Dravet syndrome. *Acta Neurol Scand* 2017; 135(1):73–79. <https://doi.org/10.1111/ane.12611>
11. Jensen FE. Neonatal Seizures: An Update on Mechanisms and Management. *Clin Perinatol* 2009; 36(4):881–900. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2009.08.001>
12. Perucca E, Berlowitz D, Birnbaum A, Cloyd JC, Garrard J, Hanlon JT, et al. Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in the elderly. *Epilepsy Res* 2006; 68(1):S49–S63. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.07.017>
13. Nabbout R, Camfield CS, Andrade DM, Arzimanoglou A, Chiron C, Cramer JA, et al. Treatment issues for children with epilepsy transitioning to adult care. *Epilepsy Behav* 2017; 69:153–160. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.008>
14. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. *N Engl J Med* 2016; 374(1):94–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1512758>
15. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; 11(9):792–802. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70153-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70153-9)
16. Gillespie AL. Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases: Their Causes, Symptoms, and Treatment. *Edinb Med J* 1902; 11(3):271–272.
17. Blair RE, Deshpande LS, DeLorenzo RJ. Cannabinoids: is there a potential treatment role in epilepsy? *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(13):1911–1914. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1074181>
18. Wallace MJ, Wiley JL, Martin BR, DeLorenzo RJ. Assessment of the role of CB1 receptors in cannabinoid anticonvulsant effects. *Eur J Pharmacol* 2001; 428(1):51–57. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(01\)01243-2](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(01)01243-2)
19. Wallace MJ, Martin BR, DeLorenzo RJ. Evidence for a physiological role of endocannabinoids in the modulation of seizure threshold and severity. *Eur J Pharmacol* 2002; 452(3):295–301. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(02\)02331-2](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)02331-2)
20. Wallace MJ, Blair RE, Falenski KW, Martin BR, DeLorenzo RJ. The Endogenous Cannabinoid System Regulates Seizure Frequency and Duration in a Model of Temporal Lobe Epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307(1):129–137. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.051920>
21. Jett J, Stone E, Warren G, Cummings KM. Cannabis Use, Lung Cancer, and Related Issues. *J Thorac Oncol* 2018; 13(4):480–487. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.12.013>
22. Baron EP. Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache: What a Long Strange Trip It's Been... *Headache* 2015; 55(6):885–916. <https://doi.org/10.1111/head.12570>

23. ElSohly MA, Gul W. Constituents of Cannabis Sativa. In Pertwee R, ed. Handbook of Cannabis, United Kingdom: Oxford University Press, 2014.
24. Azofeifa A, Mattson ME, Schauer G, McAfee T, Grant A, Lyerla R. National Estimates of Marijuana Use and Related Indicators—National Survey on Drug Use and Health, United States, 2002–2014. *MMWR Surveill Summ* 2016; 65(11):1–28. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6511a1>
25. Poznyak V. SY14-1 global epidemiology of cannabis use and implications for public health. *Alcohol Alcoholism* 2014; 49(1):i14. <https://doi.org/10.1093/alcac/agu052.58>
26. Pacher P, Kunos G. Modulating the endocannabinoid system in human health and disease - successes and failures. *FEBS J* 2013; 280(9):1918–1943. <https://doi.org/10.1111/febs.12260>
27. Wilkinson ST, D’Souza DC. Problems With the Medicalization of Marijuana. *JAMA* 2014; 311(23):2377–2378. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.6175>
28. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, et al. Chronic Administration of Cannabidiol to Healthy Volunteers and Epileptic Patients. *Pharmacology* 1980; 21(3):175–185. <https://doi.org/10.1159/000137430>
29. Carlini EA, Cunha JM. Hypnotic and Anti-epileptic Effects of Cannabidiol. *J Clin Pharmacol* 1981; 21(S1):417S–427S. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1981.tb02622.x>
30. Andrade C. Cannabis and Neuropsychiatry, 2: The Longitudinal Risk of Psychosis as an Adverse Outcome. *J Clin Psychiatry* 2016; 77(6):e739–e742. <https://doi.org/10.4088/JCP.16f10918>
31. Grella CE, Rodriguez L, Kim T. Patterns of Medical Marijuana Use Among Individuals Sampled from Medical Marijuana Dispensaries in Los Angeles. *J Psychoactive Drugs* 2014; 46(4):267–275. <https://doi.org/10.1080/02791072.2014.944960>
32. Pellesi L, Licata M, Verri P, Vandelli D, Palazzoli F, Marchesi F, et al. Pharmacokinetics and tolerability of oral cannabis preparations in patients with medication overuse headache (MOH)-a pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74(11):1427–1436. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2516-3>
33. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med* 2018; 49:12–19. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.004>
34. Kuhlen M, Hoell JI, Gagnon G, Balzer S, Oommen PT, Borkhardt A, et al. Effective treatment of spasticity using dronabinol in pediatric palliative care. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20(6):898–903. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.021>
35. Wong SS, Wilens TE. Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Pediatrics* 2017; 140(5):e20171818. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1818>
36. Elliott J, DeJean D, Clifford T, Coyle D, Potter BK, Skidmore B, et al. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review. *Epilepsia* 2019; 60(1):6–19. <https://doi.org/10.1111/epi.14608>
37. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391(10125):1085–1096. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30136-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30136-3)
38. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(7):741–753. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317168>
39. Leo A, Russo E, Elia M. Cannabidiol and epilepsy: Rationale and therapeutic potential. *Pharmacol Res* 2016; 107:85–92. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.03.005>
40. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O’Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med* 2018; 169(7):467–473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
41. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17(1):1–12. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4)
42. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology* 2018; 90(14):e1204–e1211. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005254>
43. McCoy B, Wang L, Zak M, Al-Mehmadi S, Kabir N, Alhadid K, et al. A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in dravet syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 2018; 5(9):1077–1088. <https://doi.org/10.1002/acn3.621>
44. Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015; 45:49–52. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.02.043>
45. Treat L, Chapman KE, Colborn KL, Knupp KG. Duration of use of oral cannabis extract in a cohort of pediatric epilepsy patients. *Epilepsia* 2017; 58(1):123–127. <https://doi.org/10.1111/epi.13617>
46. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. *Seizure* 2016; 35:41–44. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.004>
47. Porcari GS, Fu C, Doll ED, Carter EG, Carson RP. Efficacy of artisanal preparations of cannabi-

- diol for the treatment of epilepsy: Practical experiences in a tertiary medical center. *Epilepsy Behav* 2018; 80:240–246. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.026>
48. Hausman-Kedem M, Menascu S, Kramer U. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study. *Brain Dev* 2018; 40(7):544–551. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.03.013>
  49. Neale M. Efficacy and safety of cannabis for treating children with refractory epilepsy. *Nurs Child Young People* 2017; 29(7):32–37. <https://doi.org/10.7748/ncyp.2017.e907>
  50. Lisson SN, Mendham NJ. Cultivar, sowing date and plant density studies of fibre hemp (*Cannabis sativa* L.) in Tasmania. *Aust J Exp Agr* 2000; 40(7):975–986. <https://doi.org/10.1071/EA99130>
  51. Lisson SN, Mendham NJ, Carberry PS. Development of a hemp (*Cannabis sativa* L.) simulation model 3. The effect of plant density on leaf appearance, expansion and senescence. *Aust J Exp Agr* 2000; 40(3):419–423. <https://doi.org/10.1071/EA99060>
  52. Lisson SN, Mendham NJ, Carberry PS. Development of a hemp (*Cannabis sativa* L.) simulation model 1. General introduction and the effect of temperature on the pre-emergent development of hemp. *Aust J Exp Agr* 2000; 40(3):405–411. <https://doi.org/10.1071/EA99058>
  53. Struik PC, Amaducci S, Bullard MJ, Stutterheim NC, Venturi G, Cromack HTH. Agronomy of fibre hemp (*Cannabis sativa* L.) in Europe. *Ind Crop Prod* 2000; 11(2-3):107–118. [https://doi.org/10.1016/S0926-6690\(99\)00048-5](https://doi.org/10.1016/S0926-6690(99)00048-5)
  54. Tamosiunas G, Pagano E, Artagaveytia P. Una introducción al perfil farmacológico y terapéutico de la marihuana. *Arch Med Interna* 2013; 35(3):113–116.
  55. Stella N. Chronic THC intake modifies fundamental cerebellar functions. *J Clin Invest* 2013; 123(8):3208–3210. <https://doi.org/10.1172/JCI70226>
  56. Niesink RJM, van Laar MW. Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? *Front Psychiatry* 2013; 4:130. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00130>
  57. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol* 2019; 17(10):974–989. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666190603171901>
  58. Peñas JJG, Rein AG-N, Abad RS-C, Haba VV. Cannabidiol para el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut y del síndrome de Dravet: recomendaciones de expertos sobre su uso en la práctica clínica en España. *Rev Neurol* 2021; 73(S01):S01. <https://doi.org/10.33588/rn.73s01.2021250>
  59. Villanueva V, Carreño-Martínez M, Nagel-Rein AG, López-González FJ. New therapeutic approach in Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome with cannabidiol. *Rev Neurol* 2021; 72(S01):S1–S10. <https://doi.org/10.33588/rn.72s01.2021017>
  60. Metternich B, Wagner K, Geiger MJ, Hirsch M, Schulze-Bonhage A, Klotz KA. Cognitive and behavioral effects of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2021; 114(Pt A):107558. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107558>
  61. Gaston TE, Ampah SB, Bebin EM, Grayson LP, Cutter GR, Hernando K, et al. Long-term safety and efficacy of highly purified cannabidiol for treatment refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2021; 117:107862. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107862>

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**Fuente de financiación:** La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

**Agradecimientos:** ANID-Subdirección de Capital Humano/Doctorado Nacional/2021-21212181 (David Toloza-Ramírez).



**Apéndice 1.** Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	1
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	2
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	3–4
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	4
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	4
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	4–5
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	4–5
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	4, appendix 2
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	4–5
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	4–5
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	4–5
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	Does not apply
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	Does not apply
<b>RESULTS</b>			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	5–6, figure 1
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	6
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	Does not apply
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	6–7
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	6–7
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	7–8
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	8–9
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	9
<b>FUNDING</b>			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	1

JBI = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

\* Where sources of evidence (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites.

† A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with information sources (see first footnote).

‡ The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JBI guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting.

§ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document).

From: Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169:467–473. doi: 10.7326/M18-0850.

**Table 1. Search strings for SciELO**

---

1 "Epilepsia"  
2 "Cannabis"  
3 #1 AND #2  
4 FILTER: Literature type: Article

---

**Table 2. Search strings for ScienceDirect**

---

1 "Epilepsy" OR "Refractory Epilepsy"  
2 "Cannabidiol" OR "Cannabinoids" OR "childhood" OR "adolescent"  
3 #1 AND #2  
4 All fields: Journals  
5 FILTER: Years: 2013 – 2020

---

**Table 3. Search strings for PubMed**

---

1 "Epilepsy" OR "Refractory Epilepsy" OR "Seizures"  
2 "Cannabidiol" OR "Cannabinoids"  
3 #1 AND #2  
4 All fields: Articles type: Clinical trials Phase I, Phase II, Phase III and Phase IV, and Journal Article.  
5 FILTER: Species: Humans  
6 FILTER: Language: English and Spanish  
7 FILTER: Age: Child: bith-18 years, Adult: 19+ years, Young Adult: 19-24 years.  
8 FILTER: 2013 to 2020

---

**Table 4. Search strings for Web of Science**

---

1 "Epilepsy" AND "Cannabidiol"  
2 "Cannabinoids" OR "drug resistant epilepsy" OR "refractory epilepsy" OR "seizures" OR "childhood" OR "adolescent"  
3 #1 AND #2  
4 Refined by: Document types: (article or proceedings paper) and [excluding] categories of web of science: (engineering electrical electronic and anthropology and biotechnology applied microbiology and computer science hardware architecture and computer science software engineering and computer science theory methods and mathematical computational biology and computer science artificial intelligence and computer science information systems and urology and nephrology and veterinary sciences and information science library science).  
5 FILTER: Publication dates: January 2013 to December 2020  
6 Citation Indexes: SCI-EXPANDED

---

# Hemorragia en área dependiente de circulación cerebral posterior por síndrome de hiperperfusión tras stenting en arteria carótida interna

## *Hemorrhage on a dependent area of posterior cerebral circulation due to hyperperfusion syndrome after stenting in internal carotid artery*

Judith Espinosa-Rueda,<sup>1</sup> Christian Hernández-Rodríguez,<sup>2</sup> Herbert Tejada-Meza<sup>1</sup>

### Resumen

El síndrome de hiperperfusión cerebral (SHC) tras colocación de stent tiene baja incidencia, entre el 0.37-1.9% (1,2). Explicamos un SHC por recanalización de la arteria carótida interna (ACI) derecha que, al contrario de lo esperable, produce un hematoma en un área dependiente de la circulación cerebral posterior. A través del caso clínico procedemos a ahondar en el SHC y las características que dotan al paciente de mayor riesgo. Además, exponemos la potencial utilidad que tiene el estudio neurosonológico de las variabilidades interindividuales para un mejor manejo perioperatorio. Así podremos asegurar un buen abordaje terapéutico que minimice al máximo posible la morbimortalidad.

**Palabras clave:** Hemorragia intracerebral, Neuroradiología, Síndrome de hiperperfusión cerebral, Stent, Tálamo

### Abstract

Cerebral hyperperfusion syndrome (CHS) after stent placement has a low incidence, between 0.37- 1.9% (1,2). We present a case of CHS due to recanalization in right internal carotid artery (ICA) which, contrary to expectations, produces a hematoma on a dependent area of the posterior cerebral circulation. Through the clinical case, we proceed to delve into the CHS and the characteristics that give the patient a higher risk. In addition, we expose the potential usefulness of the neurosonological study of inter-individual variability for better perioperative management. In this way, we can ensure a good therapeutic approach that minimizes morbidity and mortality as much as possible.

**Keywords:** Intracerebral hemorrhage. Neuroradiology. Cerebral hyperperfusion syndrome. Stent. Thalamus

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 32, N° 1, 2023

### Introducción

El síndrome de hiperperfusión cerebral (SHC) es un fenómeno infrecuente tras la colocación de stent aunque con importantes implicaciones, por lo que es imprescindible un diagnóstico precoz y certero. Sin embargo, resulta de suma importancia su reconocimiento precoz dadas las potenciales complicaciones, que pueden llegar a constituir un verdadero riesgo vital.

### Caso clínico

Varón de 57 años con factores de riesgo cerebrovascular, entre ellos tabaquismo e hipertensión arterial (HTA). Tres meses antes había sufrido un ictus isquémico

derecho a nivel cerebeloso y hemiprotuberancial. Se objetiva por angio-TC estenosis crítica (>90%) en la ACI derecha (Figura 1A), y no significativa (<50%) en la ACI izquierda. También existía oclusión en la arteria vertebral (AV) derecha.

Por ello, dos meses después, tras la valoración del caso en un comité multidisciplinario, se realiza angioplastia con implantación exitosa de stent (MERC 6-8x40mm) en la ACI derecha sin complicaciones periprocedimiento (Figura 1B y 1C). Estando el paciente asintomático se pauta al alta doble antiagregación con ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg/24h y clopidogrel 75mg/24h.

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

<sup>2</sup>Servicio de Radiología. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

<sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

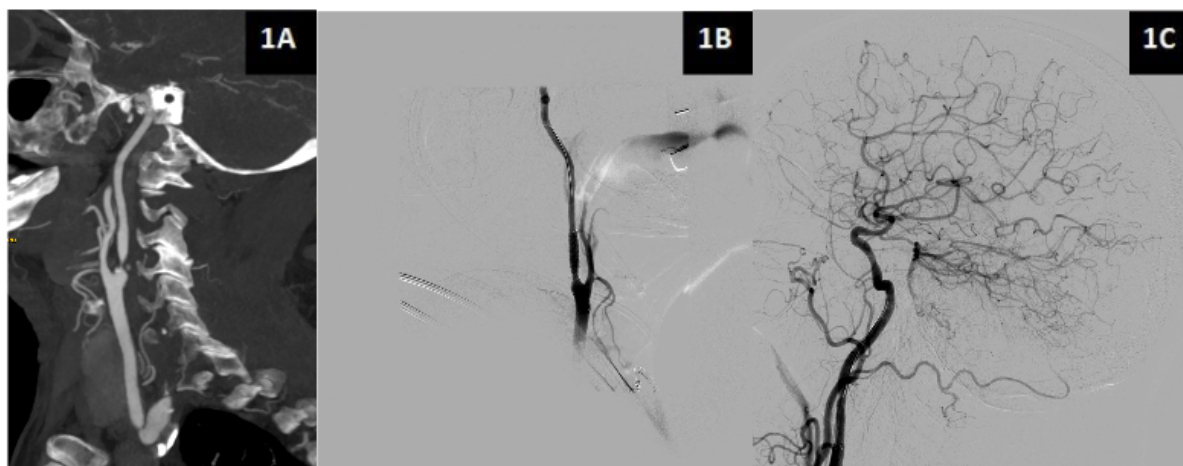
Correspondencia:

Judith Espinosa Rueda

Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Avenida San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza, España.

ORCID: 0000-0002-7962-8321.

E-mail: juditEsp94@gmail.com.



**Figura 1.** Imágenes en corte sagital del estudio vascular realizado donde se muestra estenosis crítica en el origen de la ACI derecha con repermeabilización distal (Figura 1A, imagen de la angiotomografía computarizada) y la posterior recanalización tras colocación de stent (Figura 1B y 1C, imágenes de la arteriografía terapéutica). Además, en la figura 1C se objetiva como el procedimiento provocó la apertura de la ACoP.

Dos días después acude al servicio de Urgencias hospitalario (SUH) por cuadro de inicio súbito consistente en cefalea frontal de características opresivas y de leve-moderada intensidad con desorientación temporoespacial y autoscopia. Todo ello de minutos de duración con posterior amnesia del episodio. A su llegada al SUH la exploración neurológica y las constantes, incluida la tensión arterial, son normales. La TC cerebral urgente muestra un hematoma talámico derecho con edema asociado (Figura 2A). Durante su estancia hospitalaria se retira el clopidogrel. Se realiza resonancia magnética (RM) cerebral que objetiva, aparte de la hemorragia en evolución, eventos isquémicos agudo vermianos y en centro semioval derecho. El estudio neurosonológico muestra una arteria comunicante posterior (ACoP) permeable. Es dado de alta asintomático y con monoantiagregación con AAS 100 mg/24h.

### Comentario

El síndrome de hiperperfusión cerebral (SHC) puede suceder en los primeros 30 días tras la colocación de un stent carotídeo. Ocurre por pérdida de la capacidad autorreguladora de los vasos sanguíneos mal irrigados de forma crónica. Esto resulta en vasodilatación persistente e incapacidad de vasoconstricción. Por ello, el aumento súbito de la perfusión cerebral tras la recanalización sumado a otros factores, como la HTA, produce el SHC.<sup>1,2</sup>

El SHC presenta habitualmente un amplio abanico de sintomatología, desde confusión o cefalea más comúnmente, hasta déficits neurológicos normalmente transitorios que pueden simular nuevos eventos isquémicos en la región cerebral reperfundida. Es menos frecuente pero se han descrito crisis epilépticas tanto focales como generalizadas.<sup>2</sup> En última instancia puede derivar, en menos del 1%

de los casos, en hemorragias de cuantía significativa que produzcan una importante morbimortalidad,<sup>3</sup> afectando especialmente la esfera cognitivo-conductual.<sup>4</sup>

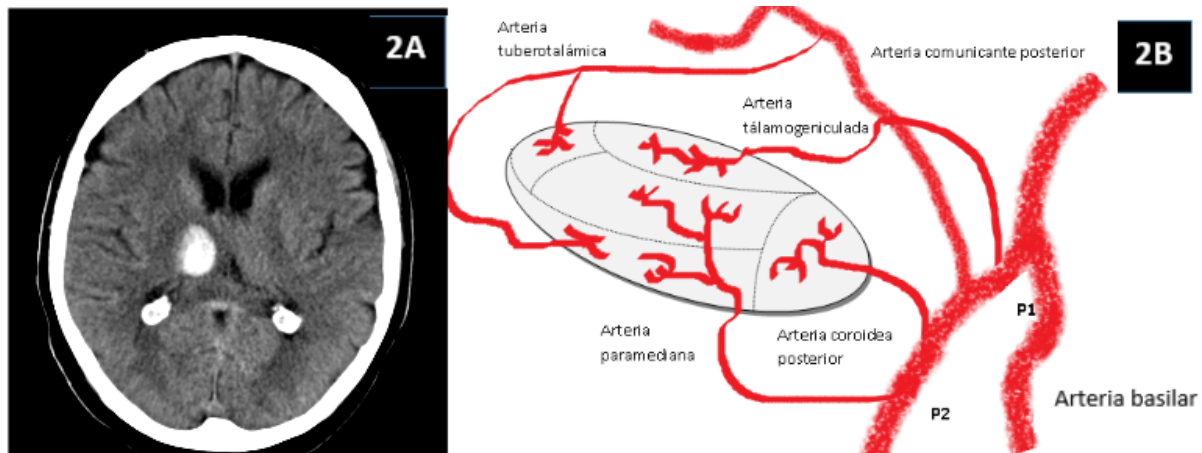
Nuestro paciente presentaba factores de riesgo concomitantes para el desarrollo de una hemorragia en contexto de un SHC como la HTA, ictus isquémico reciente, presencia de estenosis severa en la arteria intervenida y la estenosis crítica u oclusión de otras arterias intracraneales.<sup>3,5,6</sup>

El estudio neurosonológico supone una herramienta útil para detectar a aquellos pacientes de mayor riesgo ya que la velocidad en la ACM se correlaciona con el flujo sanguíneo cerebral. Ciertos parámetros como menor velocidad en la ACM antes de la intervención, un incremento significativo tras la recanalización, o una vasorreactividad cerebral disminuida nos ayudan a predecir mayor riesgo de desarrollar SHC.<sup>1,7</sup> Por ello, la medición de estos valores, así como un control estricto perioperatorio de la TA en estos pacientes puede resultar útil para la prevención de SHC.

El SHC afecta característicamente al territorio dependiente de la arteria cerebral reperfundida.

Sin embargo, en nuestro caso, el SHC por colocación de un stent carotídeo provocó una hemorragia de localización posterior. Más concretamente, a nivel talámico derecho.

La irrigación talámica se realiza predominantemente a través de la vascularización posterior (Figura 2B), a excepción de diminutas ramas anteriores que provienen de la arteria coroidea anterior.<sup>8,9</sup> No obstante, el territorio anterior y posterior puede comunicarse. Esto se realiza a través de la ACoP, la cual posee una función primordial en la compensación de flujo entre ambos territorios. De esta forma, se evita la isquemia que se produce en situaciones de compromiso de flujo.



**Figura 2.** Imagen de la TC basal en corte axial con hematoma intraparenquimatoso en región talámica derecha con mínimo efecto masa sobre ventrículo lateral ipsilateral (Figura 2A), y una reconstrucción sobre la irrigación talámica (Figura 2B).

Por este mecanismo de compensación, y dado que el flujo de territorio posterior ya se encontraba comprometido por la oclusión de la AV derecha, la recanalización de la ACI derecha provocó un aumento de flujo a través de la ACoP (Figura 1C). Este proceso indujo un SHC y posteriormente, un hematoma intraparenquimatoso en un territorio no irrigado por la arteria recanalizada. Teniendo en cuenta la variabilidad de la irrigación talámica, podemos asumir que la hemorragia se debió por la rotura de ramas proveniente de la ACP ipsilateral, probablemente la arteria coroidea posterior y/o la arteria talámica inferolateral (Figura 2). La afectación de dichas arterias puede ocasionar alteraciones mnésicas o desorientación, lo cual concuerda con el debut clínico de nuestro paciente. En caso de ausencia de las mismas (fenómeno que ocurre en hasta un 40% de la población), pudo ser por rotura de vasos sanguíneos distales procedentes de la arteria paramediana o de Percheron.<sup>8,9</sup>

En conclusión, la complejidad del caso pone en relieve cuestiones que quedan aún por dilucidar respecto al SHC como son el manejo óptimo perioperatorio o el estudio a realizar previo a la intervención, para detectar aquellos pacientes con más riesgo de complicaciones. Además remarca la importancia de definir las variables anatómicas vasculares interindividuales como parte del estudio y manejo perioperatorio de cada paciente para así poder realizar abordajes completos e integrales que nos permitan anticiparnos a las posibles complicaciones.

### Referencias

1. Farooq MU, Goshgarian C, Min J, Gorelick PB. Pathophysiology and management of reperfusion injury and hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy and carotid artery stenting. *Exp Transl Stroke Med* 2016 Sep 6;8(1):7. doi: <https://doi.org/10.1186/s13231-016-0021-2>
2. Kirchoff-Torres KF, Bakradze E. Cerebral Hyperperfusion Syndrome After Carotid Revascularization and Acute Ischemic Stroke. *Curr Pain Headache Rep* 2018 Mar 19;22(4):24. doi: <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0678-4>
3. Galyfos G, Sianou A, Filis K. Cerebral hyperperfusion syndrome and intracranial hemorrhage after carotid endarterectomy or carotid stenting: A meta-analysis. *J Neurol Sci* 2017 Oct 15;381:74-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.020>
4. Koçer A. Cognitive problems related to vertebrobasilar circulation. *Turk J Med Sci*. 2015;45(5):993-7. doi: <https://doi.org/10.3906/sag-1403-100>
5. Xu S, Wu P, Zhang T, Ji Z, Wang C, Shi H. Prevalence and clinical predictors of intracranial hemorrhage following carotid artery stenting in symptomatic severe carotid stenosis. *World Neurosurg* 2021 Aug 19;S1878-8750(21)01233-X. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.08.063>
6. Mohammadian R, Najaran A, Arami MA, Mansoorizadeh R. Thalamic hemorrhage six days after carotid artery stenting. *Ann Saudi Med* 2011;31(4):432-433. doi: <https://doi.org/10.4103/0256-4947.83200>
7. Fujimoto S, Toyoda K, Inoue T, Hirai Y, Uwatoko T, Kishikawa K, Yasumori K, Ibayashi S, Iida M, Okada Y. Diagnostic impact of transcranial color-coded real-time sonography with echo contrast agents for hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy. *Stroke* 2004;35(8):1852-6. *Stroke*. 2004;35:1852-1856. doi: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000133131.93900.ff>
8. Amici S. Thalamic infarcts and hemorrhages. *Front Neurol Neurosci* 2012;30:132-6. doi: <https://doi.org/10.1159/000333611>
9. Schmahmann JD. Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke* 2003 Sep;34(9):2264-78. doi: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000087786.38997.9E>

# Neuropatía craneal múltiple: Posible asociación a infección por HTLV 1

## *Multiple cranial neuropathy: Possible association with HTLV 1 infection*

Juan Martín Mancera-Alzate,<sup>1</sup> Gonzalo Zúñiga,<sup>2</sup> Sebastián Yara-Muñoz<sup>1</sup>

### Resumen

El virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV 1) es un oncoretrovirus que infecta de manera crónica y persistente a los linfocitos T, lo que puede provocar enfermedades neoplásicas o inflamatorias graves, no obstante, la mayoría de casos son asintomáticos y solo una pequeña cantidad de pacientes desarrollan la enfermedad. Si bien este virus afecta particularmente el sistema hematológico en forma de leucemia o linfoma de células T, el sistema nervioso también es un blanco importante tanto el componente central como periférico. En los últimos años se han encontrado diferentes asociaciones entre esta infección y múltiples patologías neuroinflamatorias como la encefalitis, enfermedades de la motoneurona, polineuropatías, neuropatías craneales e incluso miopatías, enriqueciendo el espectro sindrómico de esta entidad. En esta ocasión, se describirán las particularidades clínicas de una posible asociación entre HTLV 1 y neuropatía craneal múltiple expresadas en un paciente que fue manejado en un hospital de tercer nivel, en Cali, Colombia.

**Palabras clave:** HTLV 1, Paraparesia espástica tropical, Neuropatía craneal múltiple

### Abstract

Human lymphotropic virus type 1 (HTLV 1) is an oncoretrovirus that chronically and persistently infects T lymphocytes; which can cause serious neoplastic or inflammatory diseases, however, most are asymptomatic and only a small number of patients develop the disease. Although this virus particularly affects the hematological system in the form of T-cell leukemia or lymphoma, the nervous system is also an important target, both the central and peripheral components. In recent years, different associations have been found between this viral infection and multiple neuroinflammatory pathologies such as encephalitis, motor neuron diseases, polyneuropathies, cranial neuropathies and even myopathies, enriching the syndromic spectrum of this entity. On this occasion, the clinical particularities of a rare and possible association between HTLV 1 and multiple cranial neuropathy expressed in a patient managed in a tertiary care hospital in Cali, Colombia will be described.

**Keywords:** HTLV 1, tropical spastic paraparesis, multiple cranial neuropathy

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 32, N° 1, 2023

### Introducción

El virus linfotrópico humano tipo 1 pertenece a la familia de los retrovirus y su trofismo está mediado por linfocitos T.<sup>1</sup> Se puede transmitir a través de la lactancia materna, transfusiones sanguíneas y las relaciones sexuales.<sup>1</sup> Se estima que a nivel mundial hay entre 5 y 10 millones de pacientes infectados,<sup>2</sup> sin embargo, este número se ha considerado incierto dado que la mayoría son asintomáticos; y esto hace que la estimación de la prevalencia sea imprecisa.<sup>1,2</sup> Es endémica en Japón, el Caribe, África, América Central y América del Sur.<sup>2</sup> En

Colombia, especialmente en la región del pacífico, se ha mostrado una alta prevalencia de la infección, posiblemente relacionado a conductas sexuales de alto riesgo.<sup>3</sup>

Entre los pacientes infectados, se estima que el 5% presentarán neoplasias hematológicas (leucemia o linfoma de células T);<sup>4</sup> y entre el 1 y el 3,8% tendrán enfermedades neurológicas, como la paraparesia espástica tropical, su principal y más estudiada expresión clínica.<sup>5</sup> El paciente puede presentar una mielopatía crónica, que se produce por infiltración de linfocitos infectados en los pequeños vasos de la médula espinal, generando

<sup>1</sup>Hospital Universitario del Valle. Departamento de Rehabilitación.

<sup>2</sup>Hospital Universitario del Valle. Departamento de Medicina Interna.

Correspondencia:

Juan Martín Mancera-Alzate

Unidad de medicina Física y Rehabilitación, primer piso Hospital Universitario del Valle, Cali-Colombia.

Teléfono: +57 3016706801

E-mail: juan.mancera@correounivalle.edu.co

un proceso inflamatorio agudo de la médula espinal (con mediación primaria de linfocitos TCD4) y, meses o años después, se presenta una fase atrófica con mielopatía crónica (con infiltración predominante de linfocitos TCD8)<sup>5</sup> manifestada en una paraparesia espástica progresiva asociada a disfunción vesical y dolor lumbar.

Desde su descripción inicial en la década de los 80's hasta la actualidad, se ha podido conocer algunas de las complejas y numerosas manifestaciones neuroinflamatorias que puede causar esta infección viral,<sup>6</sup> afectando prácticamente cualquier eslabón del sistema nervioso; ya sea directamente el tejido muscular, nervioso o cerebral, es decir, miopatías, polineuropatías, encefalitis y patologías similares a la enfermedad de la motoneurona.<sup>7</sup>

La neuropatía craneal múltiple es una entidad poco frecuente, siendo la etiología neoplásica y vascular las más conocidas.<sup>8,9</sup> Hasta el momento, la asociación entre infección por HTLV1 y esta patología neurológica no ha sido establecida, no obstante, consideramos importante dejar consignado este caso clínico donde un paciente de raza negra procedente del pacífico colombiano presentó una parálisis de 3 nervios craneales asociado a anticuerpos positivos para HTLV 1 y 2 en sangre, descartando otras potenciales causas autoinmunes, metabólicas, entre otras.

### Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente masculino de 43 años, de raza negra, originario del Pacífico colombiano (Tombiquí-Cauca), que ingresó en un hospital de tercer nivel de Cali, Colombia en el 2021 con cuadro clínico de dos meses de evolución consistente en diplopía de aparición súbita, asociada a desviación lateral del ojo derecho y de la comisura labial hacia el lado izquierdo. Estos síntomas no estuvieron asociados a dolor, fiebre, cefalea, emesis, alteración motora en alguna extremidad o en la marcha, y tampoco presentó algún traumatismo previo. Tenía antecedente de hipertensión arterial desde los 39 años controlada con antihipertensivos. El examen clínico reveló una parálisis de los nervios craneales III, IV y VII del lado derecho; sin ningún compromiso en su estado de conciencia o del sistema osteomuscular. Se realizó una evaluación diagnóstica exhaustiva que incluyó: una resonancia magnética cerebral con contraste normal, laboratorios metabólicos y bioquímicos normales; reactantes inflamatorios negativos en suero y anticuerpos para VIH y sífilis también no reactivos. El perfil inmunológico fue completamente normal incluyendo anticuerpos antifosfolípidos, glicoproteína B2 y anticardiolipinas, anticuerpos antinucleares (ANAS), ENAS, C-ANCA, P-ANCA. La vitamina B12 y el ácido fólico se encontraron dentro de los rangos normales. Se realizó punción lumbar con líquido cefalorraquídeo cristalino, sin alteraciones en citoquímico o en el estudio microbiológico. La evaluación radiológica del tórax y los niveles de enzima convertidora de

angiotensina fueron normales. Llamó la atención la presencia anticuerpos para HTLV 1 y 2 en sangre, mostrando resultados positivos altos en tres muestras diferentes.

El diagnóstico diferencial implementado para la evaluación de este paciente descartó lesiones estructurales de fosa posterior, enfermedades metabólicas, patologías inmunorreumatológicas, enfermedades granulomatosas, infecciones por sífilis, VIH, bacterias, *Cryptococcus*, tuberculosis, histoplasmosis; la presencia de anticuerpos contra HTLV 1 y 2 resultó ser la única alteración en la búsqueda etiológica del cuadro neurológico de este paciente, por lo tanto se estableció una probable relación de causalidad. Finalmente, ante los hallazgos clínicos y paraclínicos el equipo de neurología da el diagnóstico de neuropatía craneal múltiple por HTLV y se inicia plan de rehabilitación por equipo multidisciplinario. El paciente egresa del hospital 1 mes después, con órdenes de control por neurología y neurorrehabilitación ambulatorio.

### Discusión

La alteración de los nervios craneales puede ocurrir en cualquier sitio a lo largo de su trayecto, por lo tanto, no sorprende que la afectación de estas estructuras sea parte de una manifestación clínica primaria o como presentación exclusiva un gran número de procesos patológicos.<sup>7,10</sup> La complejidad de esta afectación se basa en la heterogeneidad de la aparición de los síntomas; puede ser de forma unilateral, bilateral o localizada en una región anatómica discreta, seguir un patrón anatómico o aparecer al azar, de inicio múltiple o secuencial, con presencia o ausencia de dolor.<sup>11</sup>

Las neuropatías craneales múltiples, definidas como la afectación de 2 o más nervios craneales de manera asimétrica,<sup>8</sup> no son frecuentes, tanto así que la mayoría de la literatura disponible se basa en reportes o series de casos, siendo las etiologías neoplásicas, vasculares e infecciosas las primeras causas, seguido de las tóxicas, traumáticas e idiopáticas.<sup>11</sup> La revisión más grande hecha por Keane en el 2005<sup>8</sup> documentó que el seno cavernoso fue el sitio de afectación más frecuente y el sexto, séptimo y tercer nervio craneal son los más comúnmente comprometidos.

Entre las causas infecciosas, los agentes virales son importantes en nuestro medio; tanto el SARS-CoV-2, como el herpes virus simple<sup>8,9</sup> tienen una asociación ya establecida, sin embargo, hasta el momento, no hay en la literatura relación directa con la infección por HTLV 1 y 2, más allá de que ya se ha establecido que este virus puede afectar los nervios periféricos.<sup>12</sup> Tal vez, se ha planteado afectación de un nervio craneal aislado, como en la neuritis óptica o parálisis de Bell,<sup>7</sup> pero no un compromiso múltiple como el paciente presentado.

En conclusión consideramos necesario que en países y zonas tropicales de alto riesgo como el litoral pacífico colombiano, con prevalencia alta de infección por HTLV,

se pueda caracterizar mejor la población portadora de esta enfermedad, para conocer e identificar apropiadamente sus manifestaciones neurológicas poco frecuentes, con el objetivo de iniciar precozmente un plan de rehabilitación. De la misma manera, hay que ser cautos a la hora de determinar la causalidad en patologías como la presentada, pues aún no hay relación directa entre el virus y la afectación de los nervios craneales, siendo necesario más estudios a futuro para determinar si realmente hay asociación.

### Referencias

1. Olindo S, Cabre P, Lézin A, Merle H, Saint-Vil M, Signate A, et al. Natural history of human T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy: a 14-year follow-up study. *Arch Neurol*. 2006;63(11):1560–6. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.11.1560>
2. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol*. 2012;3:388. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00388>
3. Arango C, Concha M, Zaninovic V, Corral R, Biojo R, Borrero I, et al. Epidemiology of tropical spastic paraparesis in Columbia and associated HTLV-1 infection. *Ann Neurol*. 1988;23. <https://doi.org/10.1002/ana.410230736>
4. Taylor GP, Matsuoka M. Natural history of adult T-cell leukemia/lymphoma and approaches to therapy. *Oncogene*. 2005;24(39):6047–57. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208979>
5. Bangham CRM, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1(1):15012. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.12>
6. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al. Htlv-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*. 1986;327(8488):1031–2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)91298-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)91298-5)
7. Souza A, Tanajura D, Toledo-Cornell C, Santos S, Carvalho E. Immunopathogenesis and neurological manifestations associated to HTLV-1 infection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(5):545–52. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012000500002>
8. Keane JR. Multiple Cranial Nerve Palsies. *Arch Neurol*. 2005;62(11):1714.
9. García DS, Llana M, Macías M, De La Fuente-Fernández R. Multiple cranial neuropathy associated with herpes simplex virus infection and anti-GM2 immunoglobulin M antibodies. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009;10(4):199–201. <https://doi.org/10.1097/cnd.0b013e3181a23c9b>
10. Beal M. Multiple Cranial-Nerve Palsies — A Diagnostic Challenge. *N Engl J Med*. 1990;322(7):461–3. <https://doi.org/10.1056/NEJM199002153220709>
11. Carroll C, Campbell W. Multiple cranial neuropathies. *Semin Neurol*. 2009;29(1):53–65. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1124023>
12. Araújo AQC, Leite ACC, Lima MASD, Silva MTT. HTLV-1 and neurological conditions: When to suspect and when to order a diagnostic test for HTLV-1 infection? *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(1):132–8. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2009000100036>



# Síndrome de cabeza caída en Miastenia gravis tras una infección por SARS-CoV2

## *Dropped head syndrome in Myasthenia gravis after a SARS-CoV2 infection*

Hellen Kreinter-Rosembaun,<sup>1</sup> Habib Moutran-Barroso,<sup>1</sup> César Augusto-Forero,<sup>2</sup> Ángela Gómez-Mazuera,<sup>2</sup> Carlos Martínez-Rubio<sup>2</sup>

### Resumen

**Objetivo:** Reportar el caso de un paciente con una presentación inusual de una miastenia gravis después de una infección por el coronavirus asociado a un síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV2) y hacer una revisión de la literatura.

**Metodología:** Reportar el caso de un paciente con cabeza caída y un síndrome miasténico postsináptico después de una infección por SARS-CoV2 y hacer una revisión retrospectiva de la literatura de todos los casos de miastenia gravis de novo asociados con infección por SARS-CoV2 desde marzo 2020 hasta septiembre 2022. Se obtuvo el consentimiento informado por parte del paciente para la publicación de este caso, acompañado de imágenes y videos.

**Conclusión:** La miastenia gravis también puede ser el resultado a una reacción autoinmune desencadenada por la infección por SARS-CoV2.

**Palabras clave:** SARS-CoV2, miastenia gravis, cabeza caída, autoinmune

### Abstract

**Objective:** To report a case with an unusual presentation of myasthenia gravis after a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and literature review.

**Method:** We report a case of a patient with head drop and a postsynaptic myasthenic syndrome after a SARS-CoV-2 infection and a retrospective review of the literature of all the reported cases of myasthenia gravis de novo associated with SARS-CoV2 infection from march-2020 to september-2022. Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying images or videos.

**Conclusion:** Myasthenia gravis could also be the result of an autoimmune reaction triggered by SARS-CoV-2 infection.

**Keywords:** SARS-CoV-2, myasthenia gravis, dropped head, autoimmune

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 32, N° 1, 2023

### Introducción

La actual pandemia por el SARS-CoV-2 ha afectado a la población mundial en general. Si bien la presentación predominante es una enfermedad respiratoria, las complicaciones neurológicas se reconocen cada vez más. Se han descrito trastornos inmunomediados posinfecciosos como el síndrome de Guillain Barré y la miastenia grave (MG).

El síndrome de cabeza caída es una afección poco común pero extremadamente incapacitante que se debe a la debilidad de los extensores del cuello o al aumento

del tono de los músculos flexores.<sup>1</sup> Una amplia gama de condiciones neurológicas pueden presentarse con caída de la cabeza, incluido el parkinsonismo o enfermedades neuromusculares, siendo el primero visto principalmente con una característica distónica y el segundo como un síndrome de debilidad.<sup>2</sup> Es importante considerar otras etiologías que incluyen anomalías estructurales, así como trastornos endocrinológicos, síndromes posinfecciosos y medicamentos.

La serie más grande de pacientes con MG que presentan ptosis de la cabeza como característica principal

<sup>1</sup>Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup>Departamento de Neurología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

Correspondencia:

Habib Moutran-Barroso

Residente de Neurología, Universidad El Bosque. Calle 131A 9-20, Bogotá, Colombia.

E-mail: moutranhbab@gmail.com

fue informada por Sih et al. Describieron 15 pacientes con síndrome de cabeza caída, en su mayoría hombres, mayores de 52 años, con afectación de otros músculos, anticuerpos receptores de acetilcolina (AChR) positivos y notable respuesta al tratamiento.<sup>3</sup> Otros autores informan que el síndrome de cabeza caída es más frecuente en pacientes con anti-MuSK en comparación con los anti-AChR.<sup>4</sup>

Actualmente, se ha sugerido que las infecciones son un posible factor causal de los trastornos inmunomediados. Esto es apoyado por la hipótesis del mimetismo molecular, donde el microorganismo precipita una reacción inmunológica contra autoantígenos a través de reactividad cruzada mediada por células T, células B y anticuerpos.<sup>5</sup> Hay pocos casos documentados de MG como enfermedad postinfecciosa y se han planteado diferentes teorías, pero ninguna ha sido probada. Los casos notificados de MG posinfecciosa están relacionados con infecciones, tales como: Sarampión, Virus de Epstein-Barr, Virus del Nilo Occidental, Varicela Zoster y Leptospira.<sup>6,7</sup>

Describimos el caso de un paciente que presentó caída de cabeza y anticuerpos contra AChR positivos, dos meses después de una infección por SARS-CoV-2.

### Reporte de un caso

Hombre de 58 años ingresó en el Departamento de Emergencias con una queja principal de debilidad en el cuello. 11 semanas antes de esta presentación requirió hospitalización por una neumonía viral con prueba positiva para SARS-CoV-2 RNA. Posteriormente desarrolló insuficiencia respiratoria y sepsis que requirió ventilación mecánica, decúbito prono, esteroides sistémicos, anticoagulación y vasopresores. Comenzó a responder al tratamiento y después de 2 semanas fue extubado con éxito. El paciente fue dado egreso a casa con fisioterapia intensiva 4 semanas antes de la presentación actual. En una visita de seguimiento en la consulta externa después de 8 semanas de la infección por SARS-CoV-2, se quejaba de tener dolor y malestar en el cuello con fatiga al caminar.

Al ingreso, el paciente refiere tener diez días de debilidad en el cuello especialmente en bipedestación (Imagen 1). El paciente todavía estaba recibiendo terapia física intensiva. Negó tener diplopía, disfagia, disfonía, fasciculaciones, calambres o debilidad en otros músculos. El historial médico era normal excepto por un diagnóstico de asma en la infancia y el antecedente de la neumonía viral.

Los hallazgos relevantes en la evaluación neurológica incluyen hipotrofia generalizada y debilidad localizada de los extensores del cuello, flexores del cuello, ambos deltoides y ambos infraespinosos. La fatigabilidad estaba presente después del esfuerzo y notó que la debilidad empeoraba por la tarde. Podía contar hasta



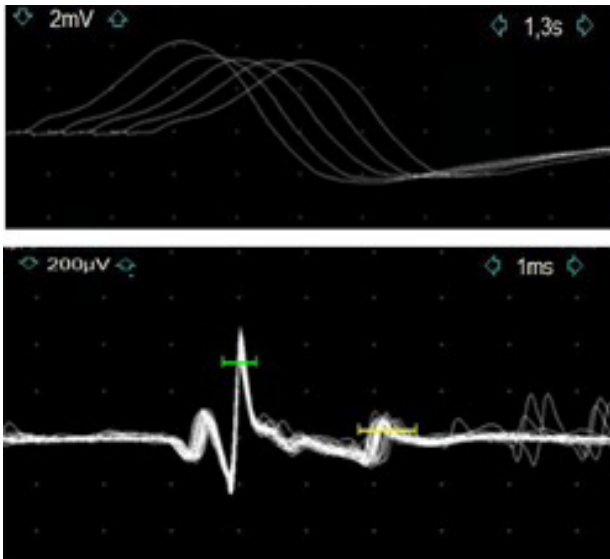
**Imagen 1.** Síndrome de cabeza caída. Se le pide constantemente al paciente que intente levantar la cabeza en diferentes maneras, sin embargo, no lo puede realizar.

quince con una sola inspiración máxima. Las mediciones al lado de la cama de FEP (fuerza espiratoria positiva) y FIN (fuerza inspiratoria negativa) fueron 73 CmH20 y 59 CmH20 a partir de valores predeterminados de 111 CmH20 y 208 CmH20 respectivamente.

Tenía análisis de laboratorio iniciales normales que incluían: hemograma, función renal, electrolitos, función tiroidea y creatina fosfoquinasa (CPK). No se encontraron realces radiculares, signos de mielopatía o colección de tejidos blandos en la resonancia magnética cervical. No se observaron alteraciones en el estudio de conducción nerviosa y en la electromiografía (EMG).

Se realizaron estudios complementarios con estimulación nerviosa repetitiva (ENR) y EMG de fibra única (EMGFU). Los músculos trapezius y nasalis en la ENR mostraron una reducción >10% del potencial de acción muscular con la repetición del estímulo (Figura 1, panel A). La EMGFU en el músculo orbicularis oculi reveló una diferencia media consecutiva de 64  $\mu$ s, con 15 pares (41 %) con una fluctuación de rango atípica (Figura 1, panel B). Las tomografías computarizadas torácica y abdominal no mostraron evidencia de timoma u otras lesiones ocupantes de espacio.

Se sospechó un síndrome miasténico postsináptico y se administró una prueba de piridostigmina con mejoría clínica notoria. Los anticuerpos de unión contra AChR en suero estaban elevados (56 pmol/l con un valor normal <0,5 pmol/l) mientras que los anticuerpos MuSK fueron negativos.



**Figura 2.** Electrodiagnóstico incluyendo RNS y SFEMF  
**Panel A.** RNS lento a 2-3 Hz con cinco estímulos en el músculo trapecio. El decremento máximo es se muestra entre el primer y el cuarto potencial de acción muscular compuesto (CMAP).  
**Panel B.** SFEMF del músculo orbicularis oculi. La grabación muestra la variación de la activación (señalado en verde) y el potencial de acción (señalado en amarillo) entre pares de fibras que indican unamayor fluctuación.

## Discusión

Las manifestaciones neurológicas de los pacientes afectados con el SARS-CoV-2 se reconocen cada vez más. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico aún no se conoce. Algunos autores proponen que podría ser una combinación de la infección viral directa de las células nerviosas y la respuesta inflamatoria asociada que puede ser parainfecciosa o posinfecciosa.<sup>8</sup> La MG es una enfermedad autoinmune en la que los anticuerpos se unen al AChR u otras proteínas postsinápticas en la unión neuromuscular. Al igual que sucedió con el síndrome de Guillain-Barré, la MG también podría ser el resultado de la reacción autoinmune desencadenada por la infección por el SARS-CoV-2.<sup>9</sup>

Hasta el momento se han descrito nueve casos con infección por SARS-CoV-2 que posteriormente desarrollaron MG, todos con características típicas que incluyen ptosis y diplopía (ver Tabla 1). Seis presentaban un fenotipo generalizado que afectaba predominantemente a los músculos bulbares y tres presentaban síntomas oculares restringidos.<sup>10-17</sup> Dos individuos con un subtipo generalizado tenían anticuerpos contra MuSK, siendo los otros positivos para anti AChR. La mayoría tenía entre 64 y 77 años. Ninguno de los pacientes tenía antecedentes de trastornos inmunomediados y ninguno tenía hiperplasia tímica o timoma. El rango de tiempo entre los síntomas

**Tabla 1.** Revisión de casos publicados de asociación entre COVID-19 asociados al desarrollo de Miastenia grave.

Autor/Pais	Edad y sexo	Antecedentes médicos	Duración desde los síntomas por SARS-CoV-2 hasta el inicio de los síntomas neurológicos	Presentación clínica	Fenotipo MG y anticuerpos	Tratamiento	Desenlace
Sriwastava et al/EUA	65y/M	No	11 días	Ptosis palpebral izquierda fatigable y diplopía.	MG ocular AChR	Piridostigmina	Mejoría clínica
Restivo et al/Italia	64/H	No	5 días	Diplopía y fatigabilidad muscular generalizada	MG generalizada AChR	Piridostigmina Prednisona	Mejoría clínica
Restivo et al/Italia	68y/H	No	7 días	Fatigabilidad muscular general, diplopía y disfagia.	MG generalizada AChR	Inmunoglobulina	Mejoría clínica
Restivo et al/Italia	71y/M	No	5 días	Ptosis ocular bilateral, diplopía e hipofonía.	MG generalizada AChR	Plasmaféresis	Mejoría clínica
Huber et al/Alemania	21y/M	No	2 semanas	Diplopía y ptosis del lado derecho	MG ocular AChR	Inmunoglobulina Piridostigmina	Mejoría clínica
Pérez-Álvarez et al/España	48/H	Esquizofrenia paranoide y psoriasis	15 días	Diplopía	MG ocular AChR	Ninguno	Mejoría clínica
Muralidhar-Reddy et al/India	65y/H	Diabetes mellitus tipo 2 e Hipertensión arterial crónica	6 semanas	Disfagia y disfonía	MG generalizada AChR	Inmunoglobulina Piridostigmina, prednisolona y Azatioprina	Mejoría clínica
Muhammed et al/Reino Unido	24y/M	No	4 semanas	Diplopía, ptosis, dificultad para hablar, disfagia y debilidad global de las extremidades.	MG generalizado Anti-MuSK	Inmunoglobulina Piridostigmina Y Prednisolona	Mejoría clínica
Assini et al/Italia	77y/H	No	8 semanas	Dificultad para masticar, disfonía, diplopía y ptosis, todo empeorado por la actividad muscular	MG generalizado Anti-MuSK	Piridostigmina Azatioprina	Mejoría clínica

del SARS-CoV-2 y el inicio de la debilidad varió de cinco días a ocho semanas. Todos los individuos tuvieron mejoría clínica con el tratamiento implementado. Curiosamente, nuestro paciente presentó ptosis de la cabeza como característica predominante y el tiempo desde los síntomas del SARS-CoV-2 hasta las manifestaciones neurológicas duró 11 semanas, más que los casos informados en la literatura. La evolución de los pacientes fue satisfactoria y la mayoría con anti-AChR fueron positivos.

### Conclusiones

En este artículo hemos discutido la posibilidad de una relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la MG, como parte de los síndromes neurológicos de COVID-19, particularmente la MG si es una complicación rara posinfecciosa de COVID-19. Por lo tanto, el considerar que puede haber un vínculo entre la infección por SARS-CoV-2 y la MG, es útil para hacer un potencial diagnóstico.

Además, se necesitan más estudios para indagar el mecanismo exacto que conduce a la MG después de la infección por SARS-CoV-2 y la necesidad de más evidencia para confirmar su relación. La pregunta sin respuesta es si estamos ante un síndrome miasténico post-SARS-CoV-2 o ante una manifestación de una MG desenmascarada y desencadenada por la infección.

### Referencias

1. AUmaphi T, Chaudhry V, Cornblath D, Drachman D, Griffin J, Kuncl R. Head drop and camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(1):1-7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.1.1>.
2. Alhammad RM, Naddaf E. Myopathies presenting with head drop: Clinical spectrum and treatment outcomes. *Neuromuscular Disorders*. 2020;30(2):128-136. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.12.001>.
3. Sih M, Soliven B, Mathenia N, Jacobsen J, Reznia K. Head-drop: A frequent feature of late-onset myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2017;56(3):441-444. <https://doi.org/10.1002/mus.25526>.
4. Stickler, DE., Massey, JM., Sanders, DB. MuSK-antibody positive myasthenia gravis: clinical and electrodiagnostic patterns. *Clin Neurophysiol*. 2005;116(9):2065-2068. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.06.003>.
5. Gilhus NE, Romi F, Hong Y, Skeie GO. Myasthenia gravis and infectious disease. *J Neurol*. 2018;265(6):1251-1258. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8751-9>.
6. Tomschik M, Koneczny I, Schötta A, et al. Severe Myasthenic Manifestation of Leptospirosis Associated with New Sequence Type of *Leptospira interrogans*. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(5):968-971. <https://doi.org/10.3201/eid2505.181591>.
7. Sithambaram S, Tripathi N, Gopal-Kothandapani JS, Mordekar S. A 7-year-old boy with dysphagia and proximal muscle weakness. *Paediatr Child Health*. 2017;22(5):247-248. <https://doi.org/10.1093/pch/pxx088>.
8. Argov Z. Chapter 33: Drug-induced neuromuscular disorders. Hilton-Jones D, Turner M, eds. Oxford University Press; 2014: 338-344.
9. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):767-783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
10. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020;19(5):383-384. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30109-5).
11. Sriwastava S, Tandon M, Kataria S, Daimee M, Sultan S. New onset of ocular myasthenia gravis in a patient with COVID-19: a novel case report and literature review. *J Neurol*. 2020:1-7. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10263-1>.
12. Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R. Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Annals of internal medicine*. 2020;173(12):1027-1028. <https://doi.org/10.7326/L20-0845>.
13. Huber M, Rogozinski S, Puppe W, et al. Post-infectious Onset of Myasthenia Gravis in a COVID-19 Patient. *Front Neurol*. 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.576153>.
14. Assini A, Gandoglia I, Damato V, Rikani K, Evoli A, Del Sette M. Myasthenia gravis associated with anti-MuSK antibodies developed after SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol*. 2021. <https://doi.org/10.1111/ene.14721>.
15. Muhammed L, Baheerathan A, Cao M, Leite MI, Viegas S. MuSK Antibody-Associated Myasthenia Gravis With SARS-CoV-2 Infection: A Case Report. *Ann Intern Med*. 2021. <https://doi.org/10.7326/L20-1298>.
16. Muralidhar Reddy Y, B SK, Osman S, Murthy JMK. Temporal association between SARS-CoV-2 and new-onset myasthenia gravis: is it causal or coincidental? *BMJ Case Rep* 2021;14(7):1-4. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244146>.
17. Pérez Álvarez ÁI, Suárez Cuervo C, Fernández Menéndez S. SARS-CoV-2 infection associated with diplopia and anti-acetylcholine receptor antibodies. *Neurologia (Engl Ed)* 2020;35(4):264-265. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.04.003>

# Rehabilitación neuropsicológica de la memoria de trabajo sobre la conducta ejecutiva y el rendimiento académico en un niño con trastorno específico del aprendizaje

## *Neuropsychological rehabilitation of working memory on executive behavior and academic performance in a child with specific learning disorder*

Juliana Madrid-Cáceres,<sup>1</sup> Maryoris Zapata-Zabala,<sup>1</sup> Cristian Villanueva-Bonilla<sup>2</sup>

---

### Resumen

**Introducción:** Los trastornos del aprendizaje son una condición clínica que se manifiesta en edades escolares afectando el funcionamiento cognitivo, social y emocional de los individuos que lo padecen. Existen estudios que muestran un efecto positivo de las intervenciones sobre el funcionamiento ejecutivo, impactando en las conductas ejecutivas y rendimiento académico de los niños.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de un programa de rehabilitación neuropsicológica de la memoria de trabajo sobre la conducta ejecutiva y el rendimiento académico en un niño con trastorno específico del aprendizaje.

**Caso clínico:** Niño de 11 años de edad, con diagnóstico de trastorno específico del aprendizaje según el DSM-5, se diseñó y aplicó un programa de rehabilitación de la memoria de trabajo y se midió su impacto sobre conductas ejecutivas y rendimiento académico.

**Resultados:** Las mediciones de la fase del tratamiento muestran una tendencia descendente reflejando un impacto positivo. Para el índice global de la función ejecutiva el porcentaje de datos que exceden a la mediana (PEM= 100%) indican un tratamiento muy efectivo y el no solapamiento de todos los pares (NAP=89%) un efecto medio de la intervención.

**Discusión:** Los resultados sugieren un impacto positivo a nivel del funcionamiento cognitivo, conductual y emocional del paciente, reflejado en la conducta ejecutiva y rendimiento académico.

**Palabras clave:** Trastornos Específicos del Aprendizaje, Rehabilitación Neuropsicológica, Memoria de trabajo, Conductas ejecutivas

### Abstract

**Introduction:** Learning disorders are a clinical condition that manifests itself at school age, affecting the cognitive, social and emotional functioning of the individuals who suffer from it. There are studies that show a positive effect of interventions on executive functioning, impacting the executive behaviors and academic performance of children.

**Objective:** To assess the effect of a neuropsychological rehabilitation program for working memory on executive behavior and academic performance in a child with specific learning disorder.

**Clinical case:** An 11-year-old boy, diagnosed with a specific learning disorder according to the DSM-5, a working memory rehabilitation program was designed and applied and its impact on executive behaviors and academic performance was measured.

**Results:** The measurements of the treatment phase show a downward trend reflecting a positive impact. For the global index of executive function, the percentage of data that exceeds the median (PEM= 100%) indicates a very effective treatment and the non-overlapping of all pairs (NAP=89%) indicates a medium effect of the intervention.

**Discussion:** The results suggest a positive impact at the level of cognitive, behavioral and emotional functioning of the patient, reflected in executive behavior and academic performance.

**Keywords:** Specific Learning Disorders, Neuropsychological Rehabilitation, Working Memory, executive behaviors

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 32, N° 1, 2023

---

<sup>1</sup>Universidad San Buenaventura, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup>Corporación Universitaria Empresarial Alexander von Humboldt, Armenia, Quindío

Correspondencia:

Cristian Villanueva-Bonilla.

Docente programa de Psicología, Corporación Universitaria Empresarial Alexander Von Humboldt. Cra. 14 #1-189, Armenia, Quindío.

Teléfono: +57 (6) 7450025

E-mail: cvillanueva851@cue.edu.co

## Introducción

Los trastornos específicos del aprendizaje son alteraciones del neurodesarrollo, heterogéneas de etiología multimodal, debido principalmente a factores genéticos y psicosociales. Estos trastornos comienzan en edades escolares y se relacionan con la incapacidad persistente y específica en la adquisición del aprendizaje. Su presentación clínica es variable, se manifiesta inicialmente con quejas de bajo rendimiento académico, rechazo escolar, comportamientos de oposición, poca motivación e iniciativa para las actividades escolares y extracurriculares, baja autoestima, síntomas afectivos y cambios en el ciclo del sueño y apetito.<sup>1</sup>

Según el DSM-5, los trastornos del aprendizaje se caracterizan por una marcada dificultad en el aprendizaje y utilización de las aptitudes académicas por debajo de lo esperado para la edad del niño. Estas alteraciones se evidencian por la presencia de dificultades en la expresión escrita y ortográfica, déficits para dominar el cálculo y razonamiento matemático, lectura imprecisa, lenta o con esfuerzo y alteración en la comprensión lectora.<sup>2</sup> Los datos epidemiológicos relacionan que la prevalencia del trastorno varía entre el 2% y el 15% a nivel mundial.<sup>3,4</sup> En Colombia aún no se encuentran estadísticas exactas; sin embargo, el Ministerio de Salud estimó que las dificultades en el aprendizaje se encuentran entre el 15% y el 30%.<sup>5</sup>

Las funciones cognitivas que apoyan el desarrollo de habilidades del aprendizaje son la memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, atención y el procesamiento fonológico, las cuales se encuentran estrechamente relacionados con las dificultades en cálculo y resolución de problemas.<sup>6-8</sup> Una alteración en algunas de estas funciones cognitivas impactaría los procesos jerárquicos en el aprendizaje, afectando la recuperación y almacenamiento de la información activa y temporal, lo que impediría alcanzar metas a mediano o largo plazo, alterando el funcionamiento ejecutivo de los individuos con esta problemática.<sup>6,7,9</sup>

Los efectos de no recibir apoyo oportuno y adecuado generan aumento en el deterioro de procesos cognitivos asociados con la memoria de trabajo, lo cual impide la internalización de las habilidades de aprendizaje, alterando el funcionamiento dentro del entorno escolar y en la ejecución de las actividades cotidianas. Existen modelos teóricos que sustentan el funcionamiento de la memoria de trabajo en el campo clínico y educativo, el más utilizado y aceptado es el modelo multicomponente de Baddeley & Hitch.<sup>10</sup> Además, las alteraciones del aprendizaje son también causadas por deficiencias en habilidades complejas como planificar, resolver problemas, monitorear y evaluar pensamientos y emociones, modificar conductas, inhibir, generar estrategias o secuenciar acciones complejas, lo que impide seleccionar objetivos de tareas relevantes en el contexto académico.<sup>9,10</sup>

Cuando este tipo de dificultades no se detectan a tiempo, los niños suelen ser maltratados y en consecuencia reciben diferentes intervenciones desde el ámbito social, académico y familiar, que con frecuencia no contribuyen al proceso de rehabilitación que cada niño requiere.<sup>11</sup> La tendencia actual, es el modelo de la “respuesta a la intervención”, que defiende la detección temprana de las alteraciones en el aprendizaje e incluye tanto a docentes como a familiares en la orientación del plan terapéutico, siendo fundamental las adaptaciones pedagógicas en ámbitos escolares y los estilos parentales que favorezcan el control de la conducta, planeación de rutinas y el autoestima.<sup>12</sup> Cabe resaltar que la intervención para esta problemática no solo le compete al ámbito pedagógico, otras investigaciones apoyan la noción de que, durante los primeros años de la educación formal, los niños deben desarrollar habilidades cognitivas, lingüísticas y psicolingüísticas para el afianzamiento del aprendizaje.<sup>13</sup>

Dada la necesidad individualizada en el proceso de rehabilitación para niños con trastorno del aprendizaje, son pocos los estudios que se encuentran sobre la intervención de la memoria de trabajo en esta población, debido a las inconsistencias que arrojan los resultados; sin embargo, algunos estudios han demostrado que la memoria de trabajo puede mejorar mediante el entrenamiento.<sup>14-17</sup> Por tal razón, el propósito de este estudio es evaluar el efecto de un programa de rehabilitación neuropsicológica de la memoria de trabajo en un paciente de 11 años de edad con diagnóstico de trastorno específico del aprendizaje. Asumiendo que una rehabilitación neuropsicológica enfocada en la memoria de trabajo mejora las conductas ejecutivas y el rendimiento académico.

## Caso clínico

Paciente de 11 años de edad de la ciudad de Medellín, que se encuentra en sexto grado de bachillerato. Su sistema familiar se encuentra conformado por la madre y 3 hermanos. La madre niega antecedentes patológicos importantes y menciona adecuado proceso del desarrollo. Se firma consentimiento informado avalado por la Universidad San Buenaventura Medellín. A los 7 años de edad el paciente comienza con marcadas dificultades en el aprendizaje, principalmente en la lectura y la escritura. Actualmente presenta dificultades en la comprensión lectora, atraso frecuente en los dictados, inversión de letras y números, dificultad para la identificación y pronunciación de fonemas y sílabas, alteración en la retención y manipulación de información, iniciativa para realizar de forma autónoma las actividades escolares y del hogar, pobre tolerancia a la frustración y estrategias para la planificación y resolución de problemas, desorden en sus zonas de estudio, juego y habitación y conductas impulsivas. El paciente cumple con criterios de trastorno específico del aprendizaje según el DSM-5.

En la evaluación inicial se obtiene un CI de 110, lo que indica una capacidad intelectual promedio alto. Dado las discrepancias entre las puntuaciones se realiza un análisis secundario menos dependiente de la memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, arrojando una capacidad general (ICG) de 120. Para la evaluación del perfil cognitivo, se hicieron mediciones a partir de la batería ENFEN,<sup>18</sup> la subprueba de memoria de la BANETA,<sup>19</sup> y se aplicó el BRIEF 2 para la evaluación conductual de la función ejecutiva.<sup>20</sup>

Se observan habilidades para centrar la atención, integridad en los procesos de memoria (registrar, almacenar y evocar) en tareas verbales y no verbales, adecuadas habilidades neurolingüísticas relacionadas con la capacidad para la comprensión verbal de instrucciones simples y complejas, adecuadas habilidades prácticas e integridad en los procesos visoperceptuales, dificultades con la capacidad para la fluidez verbal con requerimiento fonológico y semántico, memoria de trabajo, capacidad de abstracción, flexibilidad cognitiva e inhibición y alteración en los dominios de lectura, escritura, aritmética.

### Rehabilitación

La intervención empleó como mecanismos de rehabilitación la restauración, sustitución y compensación.<sup>21</sup> Tuvo una durabilidad de 9 semanas, con un total de 45 sesiones de 1 hora cada una y una intensidad de 5 días a la semana (ver Figura 1). Este proceso de rehabilitación se construyó basado en la teoría del modelo multicomponente de Baddeley.<sup>10</sup>

### Resultados

Los resultados pre- post-intervención de las variables cognitivas, conductas ejecutivas y el rendimiento académico del paciente se evidencian a continuación.

### Variables cognitivas pre-post BANETA y ENFEN

Para el impacto cognitivo, 7 meses posterior a la evaluación neuropsicológica inicial y después de la intervención, se evalúa de nuevo al paciente con los ítems de memoria de la BANETA y la ENFEN. La evaluación post-intervención muestra resultados positivos comparados con los iniciales. El paciente tuvo un mejor rendimiento en

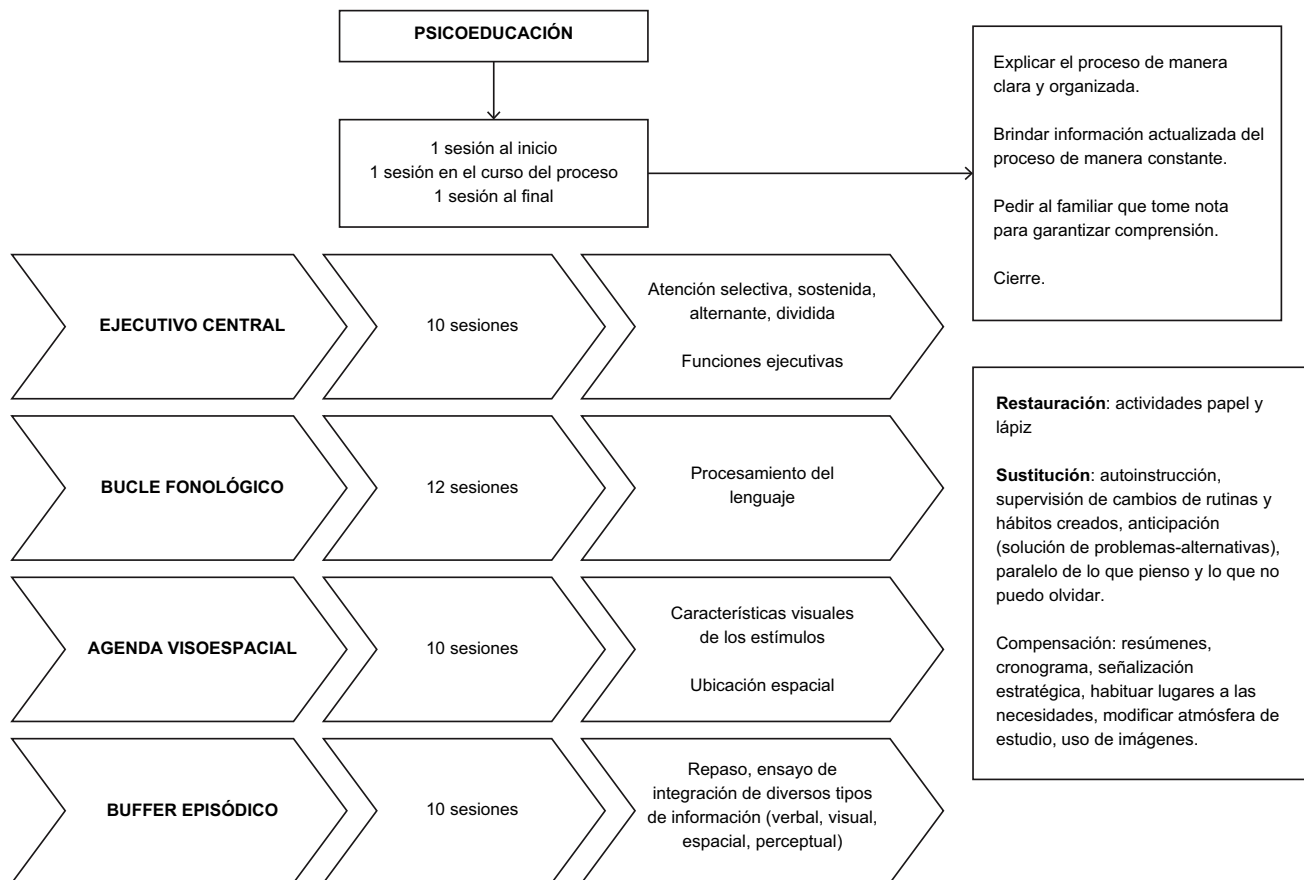


Figura 1. Plan de rehabilitación.

actividades como clasificación semántica, fluidez fonológica, capacidad de lectura, memoria de trabajo, atención sostenida y selectiva, inhibición y flexibilidad cognitiva (ver Figuras 2 y 3).

### Conducta ejecutiva BRIEF-2

En línea base (Fase A) hubo una tendencia estable en el patrón de conducta. Durante la intervención (Fase B) se presentó una tendencia decreciente y un patrón de cambio. Al realizar comparaciones entre fases, se aprecia un impacto positivo entre la fase A y la fase B (ver Figura 4).

### Tamaños del efecto

Se evidencia efectividad del 66% en todos los índices de acuerdo al porcentaje de datos no solapados (PND), para el porcentaje de datos que excede la mediana (PEN) se observa un tratamiento muy efectivo del 100% en el índice global, regulación conductual y emocional y de un 66% para el índice de regulación cognitiva. Para los datos de no solapamiento de todos los pares (NAP), el análisis estadístico muestra un efecto del 89% para los índices global, regulación conductual y emocional.

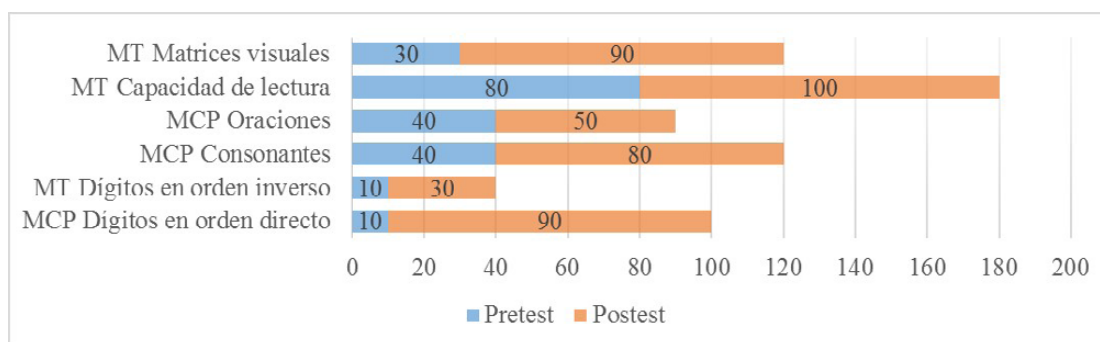


Figura 2. Variables cognitivas pre – post intervención BANETA y ENFEN.

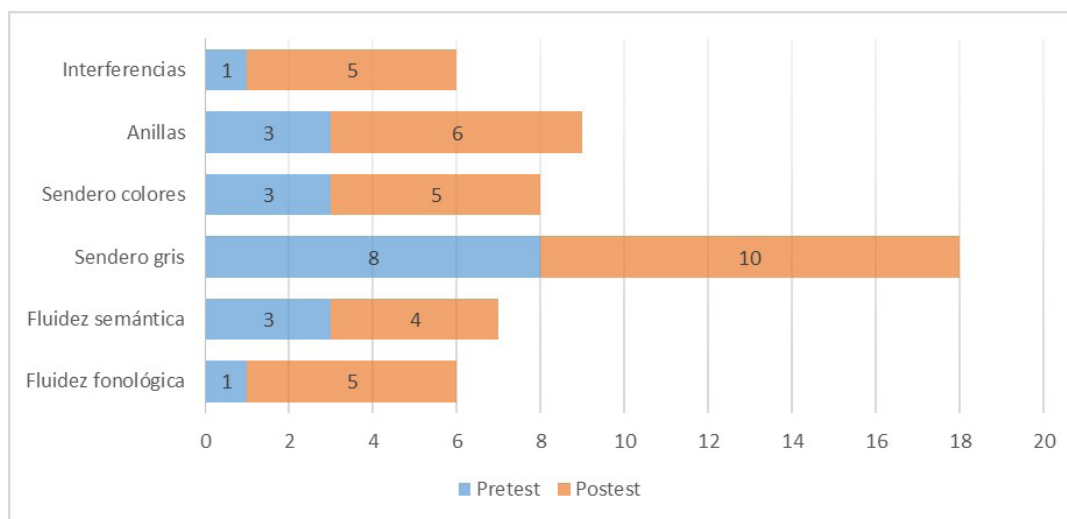
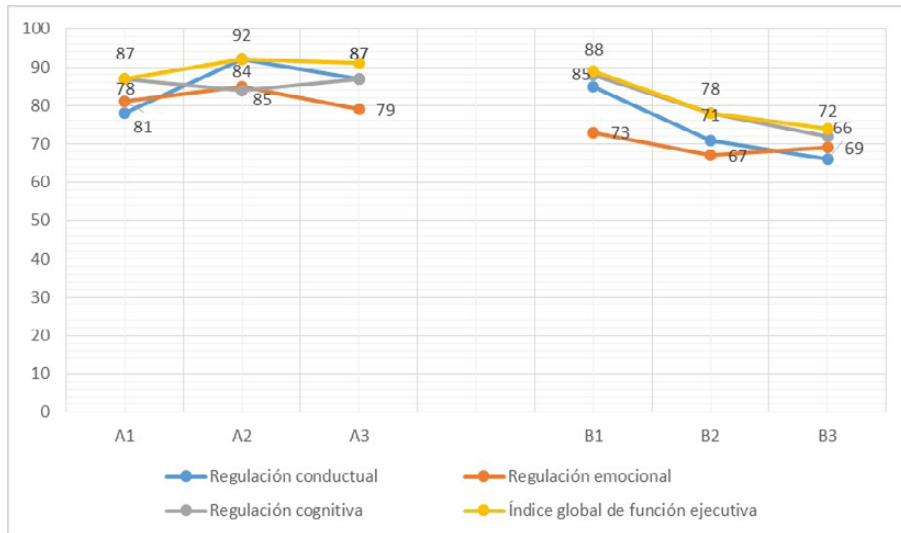
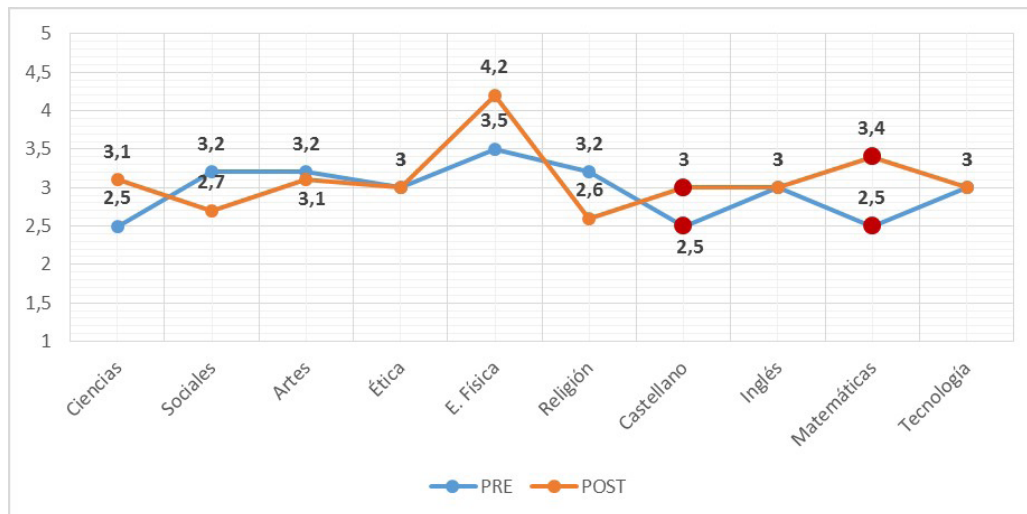


Figura 3. Variables cognitivas pre – post intervención ENFEN.





**Figura 4.** Índices de funcionamiento ejecutivo Fase A-B.



**Figura 5.** Rendimiento académico pre-post intervención.

### ***Rendimiento académico***

Para verificar el impacto en la adaptación del niño en el contexto académico, se solicitó a la madre del paciente el reporte de las calificaciones del periodo escolar anterior 2021 y periodo escolar actual 2022. En comparación al último periodo del 2021, obtuvo mejores calificaciones en ciencias naturales, educación física, castellano y matemáticas en el primer periodo del 2022 (ver Figura 5).

### **Discusión**

Las evidencias de investigaciones sobre el perfil cognitivo en niños con trastornos del aprendizaje y la relación con la memoria de trabajo son coherentes con los

resultados del perfil cognitivo del paciente en el presente estudio,<sup>22,23</sup> el cual demuestra un déficit en el componente del bucle fonológico que le genera una capacidad limitada para la lectura, extracción del significado de un texto, mantenimiento de una conversación por varios minutos, retención de dígitos, conteos y comprensión de oraciones complejas. Otras investigaciones con características similares muestran niveles bajos en el componente de la agenda visoespacial.<sup>22,24</sup> Esta investigación confirma estos hallazgos sustentado en las escasas habilidades del procesamiento visoespacial del paciente, presentando alteraciones en la resolución de operaciones matemáticas y la identificación de algunos fonemas. El buffer episódico

también se encuentra involucrado en el proceso de aprendizaje, dado el rol importante para enlazar la información temporal que proviene de los otros subsistemas y organizarla en episodios para su posterior almacenamiento en la memoria a largo plazo;<sup>25,26</sup> sin embargo, en la literatura no se evidenciaron estudios sobre intervenciones en el buffer episódico y su impacto.

Asimismo, se encontraron puntos débiles en tareas complejas que requerían del funcionamiento ejecutivo, como memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, planificación, organización, inhibición, control emocional y aspectos semánticos, fonológicos y comprensivos del lenguaje que requieren mayor esfuerzo cognitivo; resultados que coinciden con estudios previos donde sugieren un perfil y correlatos cognitivos similares implicados en los trastornos del aprendizaje. Los autores determinaron que las funciones ejecutivas influyen en los procesos aritméticos asociados a déficits en la memoria de trabajo, procesamiento espacial, cambio de estrategias eficientes, inhibición, planificación, organización y control emocional, generando un efecto boomerang que afecta las áreas sociales, emocionales y académicas.<sup>27-29</sup>

A pesar que múltiples estudios apoyan la noción de que la rehabilitación cognitiva por medio de tecnologías es efectiva en trastornos del aprendizaje y la memoria de trabajo, esta investigación evidencia que la intervención por medio de tareas de lápiz y papel bajo estrategias de restauración, sustitución y compensación genera también un efecto positivo en el funcionamiento cognitivo y adaptativo del paciente.<sup>30</sup> Además, se evidenció mejor desempeño en tareas de codificación, almacenamiento y recuperación de la información, capacidades que requieren de la planificación, inhibición y razonamiento.<sup>31</sup> Se concluye que las intervenciones neuropsicológicas resultan efectivas para mejorar el rendimiento académico y funcionamiento ejecutivo en los niños con problemas del aprendizaje.<sup>32</sup> En coherencia con los hallazgos y en respuesta a la necesidad de generalizar los resultados a la vida cotidiana del paciente, la rehabilitación diseñada para el presente estudio demostró un efecto positivo en variables cognitivas, conductas ejecutivas y el rendimiento escolar del paciente.

El éxito de la rehabilitación también se explica en la adherencia de los padres y docentes a las estrategias compensatorias. En respuesta a esto, se evidencian resultados positivos en regulación y supervisión de su conducta, aumento en la flexibilidad frente a la solución de problemas, mejor gestión de las emociones con estrategias para la tolerancia a la frustración, valorando mejor las dificultades y anticipándose a consecuencias futuras lo que generó mayor independencia. También es importante resaltar que, el desarrollo de rutinas y modificación del ambiente favoreció la organización de recursos necesarios para cada actividad del paciente. Algunas investiga-

ciones respaldan la idea de la relación entre las funciones ejecutivas y el rendimiento académico, demostrando la importancia de los procesos cognitivos superiores en el aprendizaje escolar, considerando la maduración de estas funciones como una de las variables necesarias para el éxito o fracaso académico.<sup>32,33</sup>

### Conclusiones

Los resultados de este estudio apoyan el concepto de lo dinámico y flexible que son las funciones cerebrales y la estrecha relación con los aprendizajes en la infancia,<sup>34</sup> resaltando el rol de los docentes, padres y especialistas para proponer estrategias que favorezcan el control ejecutivo como el establecimiento de rutinas y normas, promover la motivación y el control emocional, apoyar la regulación conductual por medio del lenguaje o estímulos visuales, para que el niño adquiera mayor independencia en sus actividades escolares y cotidianas. Según los hallazgos de este estudio, un programa de rehabilitación neuropsicológica enfocado en la memoria de trabajo impacta de manera positiva en las conductas ejecutivas y el rendimiento escolar de un niño con diagnóstico de trastorno del aprendizaje, asimismo, es de gran importancia el apoyo social y familiar, dada la necesidad de las adaptaciones al contexto en el que se desenvuelve el niño.

Es necesario considerar también las limitaciones propias de un estudio de caso único. Los resultados solo deben interpretarse con base a las características del niño participante de la investigación, en ningún caso pueden ser extrapolados a otros contextos. Además, aunque se midió la conducta ejecutiva del paciente en distintos periodos de tiempo después de establecer la línea base, es importante medir si los cambios se mantuvieron a los 6, 12 o 24 meses de haber finalizado la intervención, con el fin de evidenciar con mayor validez su efectividad. Finalmente, se destacan los resultados positivos de la rehabilitación en variables cognitivas y conductuales, el presente estudio evidencia la importancia del vínculo entre las funciones ejecutivas, la conducta adaptativa y el rendimiento académico. El sujeto de estudio no sólo logró mejorar puntajes en pruebas cognitivas, también mejoró su adaptación al entorno y obtuvo mejores calificaciones en su escuela.

### Referencias

1. Shah HR, Sagar JKV, Somaiya MP and Nagpal JK. Clinical practice guidelines on assessment and management of specific learning disorders. *Indian journal of psychiatry*. 2019; 61: 211. [https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\\_564\\_18](https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_564_18)
2. APA. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-5 Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2014.
3. De la Peña Álvarez C and Bernabeu Brotons E. Dislexia y discalculia: una revisión sistemática actual

- desde la neurogenética. *Universitas Psychologica*. 2018; 17: 3. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.upsy17-3.ddrs>
4. Sahoo MK, Biswas H and Padhy SK. Psychological co-morbidity in children with specific learning disorders. *Journal of family medicine and primary care*. 2015; 4: 21. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.152243>
  5. Ramírez Arteaga A and Sanabria Barbosa A. Caracterización de las habilidades lectoras en un niño de 8 años diagnosticado con dislexia en Villavicencio. *Psicología*. Universidad Cooperativa de Colombia, 2019, p. 32.
  6. Fletcher JM and Grigorenko EL. Neuropsychology of learning disabilities: The past and the future. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2017; 23: 930-40. <https://doi.org/10.1017/S1355617717001084>
  7. McGrath LM, Pennington BF, Shanahan MA, et al. A multiple deficit model of reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder: Searching for shared cognitive deficits. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2011; 52: 547-57. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02346.x>
  8. Coello-Zambrano E, Ramos-Galarza C. Theoretical Neuropsychological Construction of Executive Functions. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2022;31(2):74-83. <https://doi.org/10.46997/revecuat-neurol31200074>
  9. Webster F, Piedra MJ, Estévez F. Parental perception in children with executive deficits who have learning difficulties in mathematics. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2019;28(3):52-8.
  10. Baddeley AD and Hitch G. Working memory. *Psychology of learning and motivation*. Elsevier, 1974, p. 47-89.
  11. Wilson BA, Winegardner J and Van Heugten CM. Rehabilitación neuropsicológica: Manual internacional. Editorial El Manual Moderno, 2019.
  12. Sans A, Boix C, Colomé R, López-Sala A and Sanguinetti A. Trastornos del aprendizaje. *Pediatría integral*. 2012; 16: 691-9.
  13. Guevara E. La intervención neuropsicológica de los trastornos de la lectura. *Psicogente*. 2018; 21: 1-2. <http://doi.org/10.17081/psico.21.39.2818>
  14. Alloway T. Can interactive working memory training improving learning? *Journal of Interactive Learning Research*. 2012; 23: 197-207.
  15. Chen X, Ye M, Chang L, Chen W and Zhou R. Effect of working memory updating training on retrieving symptoms of children with learning disabilities. *Journal of learning disabilities*. 2018; 51: 507-19. <https://doi.org/10.1177/0022219417712015>
  16. López M and Arán Filippetti V. Transferencia de un entrenamiento de memoria de trabajo a las habilidades académicas y estrategias de resolución de problemas al inicio de la escolaridad. *Panamerican Journal of Neuropsychology*. 2021: 97-107.
  17. Söderqvist S and Bergman Nutley S. Working memory training is associated with long term attainments in math and reading. *Frontiers in psychology*. 2015; 6: 1711. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01711>
  18. Portellano JA, Martínez R and Zumárraga L. ENFEN: Evaluación Neuropsicológica de las funciones ejecutivas en niños. Madrid: TEA Ediciones. 2009.
  19. Yáñez G and Prieto B. Bateria Neuropsicológica para la Evaluación de los Trastornos del Aprendizaje. BANETA México: Manual Moderno. 2013.
  20. Gioia G, Isquith P, Guy S and Kenworthy L. BRIEF-2 Evaluación conductual de la función ejecutiva. Madrid: Tea Ediciones. 2017.
  21. Carvajal-Castrillón J and Restrepo Pelaez A. Fundamentos teóricos y estrategias de intervención en la rehabilitación neuropsicológica en adultos con daño cerebral adquirido. *CES psicología*. 2013; 6: 135-48.
  22. Ocampo Gaviria T and Sierra Fitzgerald Ó. Análisis del funcionamiento de la memoria operativa en niños con trastornos en el aprendizaje. *Acta Colombiana de Psicología*. 2014; 17: 81-90. <http://www.dx.doi.org/10.14718/ACP.2014.17.2.9>
  23. Pickering SJ. Working memory in dyslexia. Working memory and neurodevelopmental disorders. Psychology Press, 2012, p. 21-54.
  24. Gray S, Fox AB, Green S, et al. Working memory profiles of children with dyslexia, developmental language disorder, or both. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2019; 62: 1839-58. [https://doi.org/10.1044/2019\\_JSLHR-L-18-0148](https://doi.org/10.1044/2019_JSLHR-L-18-0148)
  25. González Nieves S, Fernández Morales FH and Duarte JE. Memoria de trabajo y aprendizaje: Implicaciones para la educación. *Saber, ciencia y libertad*. 2016; 11: 161-76. <https://doi.org/10.18041/2382-3240/saber.2016v11n2.554>
  26. Wang S, Allen RJ, Lee JR and Hsieh C-E. Evaluating the developmental trajectory of the episodic buffer component of working memory and its relation to word recognition in children. *Journal of Experimental Child Psychology*. 2015; 133: 16-28. <http://doi.org/10.1016/j.jecp.2015.01.002>
  27. Abreu-Mendoza RA, Chamorro Y, Garcia-Barrera MA and Matute E. The contributions of executive functions to mathematical learning difficulties and mathematical talent during adolescence. *PLoS ONE*. 2018; 13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209267>
  28. Evans D, Gaysina D and Field AP. Internalizing symptoms and working memory as predictors of mathematical attainment trajectories across the primary–secondary education transition. *Royal Society open science*. 2020; 7: 191433. <https://doi.org/10.1098/rsos.191433>

29. Sharfi K and Rosenblum S. Executive functions, time organization and quality of life among adults with learning disabilities. *PloS one*. 2016; 11: e0166939. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166939>
30. López-Hernández K, Arias-Ramírez YZ, Carvajal-Castrillón JS, Pineda-Salazar DA. Neuropsychological rehabilitation program on declarative memory and functionality in an adult with epilepsy and left temporary lobectomy. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2022;31(1):33-9. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol31100033>
31. Farias CA, Cordeiro ML, Felden EP, et al. Attention-memory training yields behavioral and academic improvements in children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder comorbid with a learning disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017; 13: 1761-9. <https://doi.org/10.2147/NDT.S136663>
32. Mazzocco MM and Hanich LB. Math achievement, numerical processing, and executive functions in girls with Turner syndrome: Do girls with Turner syndrome have math learning disability? *Learning and Individual Differences*. 2010; 20: 70-81. <https://doi.org/10.1016/j.lindif.2009.10.011>
33. Fonseca Estupiñan GP, Rodríguez Barreto LC and Parra Pulido JH. Relación entre funciones ejecutivas y rendimiento académico por asignaturas en escolares de 6 a 12 años. *Hacia la promoción de la salud*. 2016; 21: 41-58. <https://doi.org/10.17151/hpsal.2016.21.2.4>
34. Deng M, Cai D, Zhou X and Leung AW. Executive function and planning features of students with different types of learning difficulties in Chinese junior middle school. *Learning Disability Quarterly*. 2022; 45: 134-43. <https://doi.org/10.1177/0731948720929006>

# From hypokinesia to hyperkinesia: An 86-year-old-woman with abnormal movements

## *De hipocinesia a hipercinesia: Mujer de 86 años con movimientos anormales*

Joaquin A. Vizcarra, MD,<sup>1</sup> Jimmy Suh, MD<sup>2</sup>

---

### Abstract

An 86-year-old woman presented with an acute onset of confusion, garbled speech, and decreased left arm movement. On exam, she had a forced right gaze, left homonymous hemianopsia, left hemiparesis, and left face and arm hypoesthesia. Forty-eight hours after successful revascularization therapies, the patient started complaining of abnormal involuntary movements. This manuscript discusses the phenomenology of these involuntary movements, their neuroanatomical correlates, management, and evolution. Neurologists should be mindful of post-stroke movement disorders, their latency period after stroke, and the functional-anatomic networks involved.

**Keywords:** case report, chorea, stroke, mechanical thrombectomy

### Resumen

Una mujer de 86 años es traída al servicio de emergencias por confusión, dificultad para hablar, y disminución de movimiento del brazo izquierdo. Su examen físico reveló hemianopsia homónima izquierda, mirada desviada hacia la derecha, hemiparesia izquierda, e hipoestesia en la mitad izquierda del rostro y brazo izquierdo. Cuarenta y ocho horas luego de terapias de revascularización, la paciente aqueja de nuevos movimientos involuntarios. Este manuscrito discute la fenomenología de los movimientos involuntarios, los correlatos neuroanatómicos, manejo, y evolución. Los neurólogos deben estar alerta de los trastornos de movimiento asociados a accidentes cerebrovasculares y las redes neuroanatómicas funcionales involucradas.

**Palabras clave:** reporte de caso, corea, ictus, trombectomía mecánica

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 32, N° 1, 2023

---

### Introduction

An 86-year-old woman presented to the emergency room at 20:15 after being found down in her home by her son. He noticed she appeared confused with garbled speech, and diminished left arm movement. The patient was last seen normally at 19:00. Her pertinent past medical history included hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. On the general exam, except for a heart rate of 110 that was irregular, her vital signs were within normal limits. She was resting comfortably in a stretcher, had no signs of head trauma, had clear breath sounds with no heart murmurs. Her neurological exam revealed that she was alert, and oriented to her name and

age but inattentive. She was able to follow simple commands, name objects, and read and repeat short sentences. Her cranial nerve exam was relevant for left homonymous hemianopsia, a forced right gaze, and mild flattening of her left nasolabial fold with preserved strength of the forehead. The rest of her neurological exam was notable for the Medical Research Council (MRC) scale of 4/5 strength, as well as decreased sensation to all modalities in the left arm and leg. No simultagnosia to visual or tactile stimuli was found.

Where would you localize the lesion?

What is the differential diagnosis?

---

<sup>1</sup>Department of Neurology, Emory University, Atlanta, Georgia, USA.

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Medical University of South Carolina, Charleston SC, USA.

Corresponding author:

Joaquin A. Vizcarra

Department of Neurology, Emory University, Atlanta, Georgia, USA.

12 Executive Park Dr NE Atlanta, GA 30329

+1 (404) 778-3444

## Section 1

Our findings suggest involvement of the saccadic or smooth pursuit pathways (e.g., gaze deviation), visual pathway distal to the optic chiasm (e.g., homonymous hemianopsia), primary motor cortex or both corticospinal and corticobulbar tracts (e.g., left hemiparesis), and both spinothalamic tract and posterior column–medial lemniscal pathway or their fibers from the thalamus to the primary sensory cortex (e.g., left face and arm decreased sensation). A single lesion in the right posterior limb of the internal capsule extending to the thalamus would impair motor and sensory fibers explaining both the left hemiparesis and the left face and arm numbness, but the right gaze deviation or left homonymous hemianopsia would remain unaccounted for. Right gaze deviation could be explained by either hypo- or hyper-function of the right and left cortical eye fields (e.g., frontal cortex and/or posterior parietal cortex), respectively. Left homonymous hemianopsia can arise after lesions in the optic tract, lateral geniculate body, both inferior and superior optic radiations, and primary visual cortex (e.g., occipital cortex). Hence the most likely localization is either a large right hemispheric lesion or multiple smaller right cortical and subcortical lesions.

The differential diagnosis for hyperacute diseases in Neurology mainly consists of vascular, traumatic, epileptic, and some primary headache disorders. There was no history or stigmata of trauma. There was no evidence of any prior history or on-going signs of seizure activity (e.g., tongue biting, incontinence, depressed conscious-

ness level, eyelid flickering). There also was no prior history or evidence of current headache. In the absence of headache or frank obtundation, ruptured aneurysmal subarachnoid hemorrhage is unlikely. The most likely diagnosis is therefore either ischemic or hemorrhagic stroke.

*What are the appropriate immediate next steps?*

*What additional workup would you pursue?*

## Section 2

Her head computed tomography (CT) did not reveal a hemorrhage or large areas of hypodensity. No early ischemic changes were identified. After ruling out contraindications and conducting the informed consent process, intravenous alteplase 0.9 mg/kg was administered for thrombolysis. Head and neck computed tomography angiography (CTA) revealed a proximal right middle cerebral artery occlusion. She was determined to be a good candidate for mechanical thrombectomy. After successful reperfusion with stent retriever and aspiration, she achieved an eTICI score of 2b67, indicating reperfusion of 67–89% of the territory (Figure 1).

Post-stroke workup electrocardiogram revealed new-onset atrial fibrillation. Transthoracic echocardiogram revealed a normal left ventricular ejection fraction with an enlarged left atria, but no atrial septal defect of patent foramen ovale. Laboratory workup revealed a normal Thyroid Stimulating Hormone (TSH), a normal glycated hemoglobin of 5.2%, and a low-density lipoprotein cholesterol of 60.



**Figure 1. Pre- and post-mechanical thrombectomy cerebral angiogram**

Coronal view of cerebral angiogram (A) pre- and (B) post-mechanical thrombectomy. (A) reveals right proximal middle cerebral artery (M1) occlusion. (B) shows successful right M1 mechanical thrombectomy with residual parietal occlusion of two distal (M4) branches with complete and fast reconstitution to anterior cerebral artery leptomeningeal collaterals.



**Video: Patient examination**

Hemi-chorea noted in the left arm to a greater extent than the left leg.  
The face did not show abnormal movements (blurred to protect patient confidentiality).

Post-mechanical thrombectomy, the neurological exam revealed an alert, attentive, and oriented patient with midline gaze, a subtle left inferior homonymous quadrantanopia, full facial strength, MRC scale 4+/5 in the left arm and leg, and normal sensation on the left hemi-body. Forty-eight hours post-mechanical thrombectomy, the patient started complaining of involuntary movements (Video).

*How would you characterize the movements?  
If there is a culprit lesion, where is it?*

**Section 3**

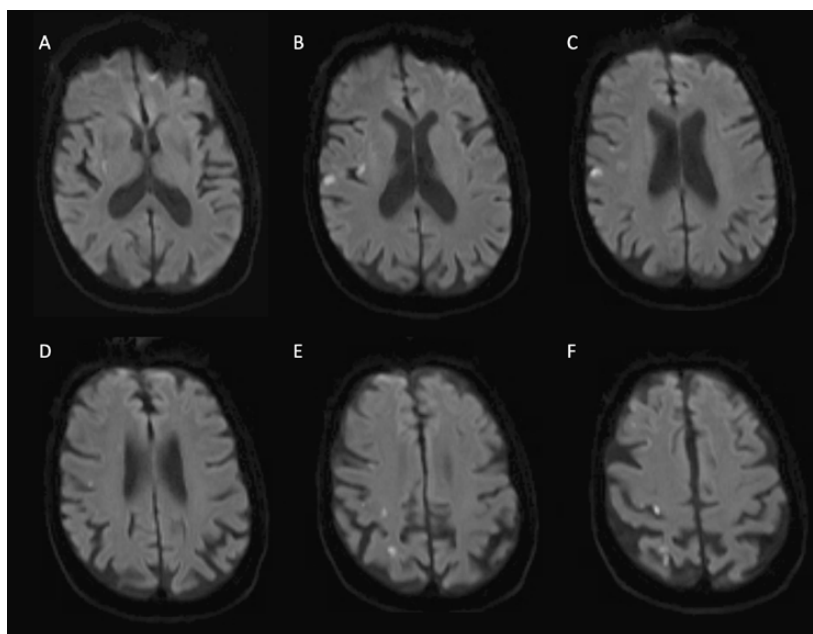
The phenomenology is defined as involuntary, hyperkinetic, left hemi-body movements. They are rapid, brief, unsustained, and irregular movements that appear to flow from one body part to another restricted to the left hemi-body. The patient is unable to suppress them, but they are painless and unbothersome. On further evaluation, these movements disappear during sleep. This movement disorder is consistent with left hemi-chorea. On later sequences of the video, the left foot appears to hold an ankle inversion posture, which could resemble foot dystonia. Dystonia, however tends to appear with goal-directed movement. In this case, the ankle inversion posture appears to arise from the examiner shifting the patient's attention to the abnormal movements of the left arm.

Brain magnetic resonance imaging (MRI) obtained 72 hours post-stroke revealed small areas of acute ischemic infarction in the right cerebral hemisphere throughout the vascular territory of the middle cerebral artery. No hemorrhage was found. Relevant areas of infarction include those in the primary motor cortex and their descending fibers, including those functionally connected to the putamen (Figure 2).

The patient was started on risperidone 1 mg twice daily with 50% improvement of her symptoms three days after initiating therapy. Therapy was discontinued at a follow-up visit a few weeks later as the chorea had resolved.

**Discussion**

Athetosis, chorea, and ballism represent a continuum of involuntary, hyperkinetic movement disorders. While athetosis is a slow form of chorea characterized by writhing movements, ballism is a form of forceful, flinging, high-amplitude, coarse, chorea.<sup>1</sup> The differential diagnosis for chorea is broad, but in acute presentation restricted to a hemi-body distribution, only a few acquired causes need to be considered. In the toxic or metabolic category, diabetic ketoacidosis or non-ketotic hyperosmolar hyperglycemia need to be considered.<sup>2,3</sup> Our patient, however, had no preceding diabetes mellitus and remained normoglycemic throughout the admission. Chorea as the pre-



**Figure 2: Brain magnetic resonance imaging with punctate acute infarctions**

Axial diffusion-weighted imaging with hyperintensities with corresponding apparent diffusion coefficient hypointensities (not shown) in the (A) right posterolateral putamen, (B) posterior insular cortex, (B-F) primary motor cortex, and (E, F) primary somatosensory cortex and somatosensory association cortex.

senting feature of renal failure or with chronic hepatocerebral degeneration have been described.<sup>4,5</sup> and these tend to manifest as generalized chorea. Our patient's renal and hepatic function was normal previously and throughout the hospitalization. Similarly, drug-induced generalized chorea can arise as a tardive syndrome from dopamine depleting therapies or as a manifestation of dopamine repletion therapies (e.g., levodopa); our patient received neither. From vascular causes, hemi-chorea has been described in patients with symptomatic carotid stenosis contralateral to the hemi-choreic side.<sup>6</sup> Our patient had no carotid disease on neck CTA. Post-stroke hemi-chorea is the most likely diagnosis in our patient, which tends to appear as early as within 24 hours.<sup>7</sup> This is earlier in comparison to other post-stroke movement disorders, including dystonia, which tends to appear months after the original insult.<sup>8</sup> This is another clue to distinguishing the nature of the left ankle inversion, as dystonia would not be expected within the acute time frame.

The role of thrombolysis or mechanical thrombectomy in the frequency of post-stroke chorea is unknown.

Plegic muscles do not manifest chorea, whereas the degree of weakness in paretic muscles is inversely correlated to chorea severity. Whether successful reperfusion therapy is associated with increased frequency of post-stroke chorea as a byproduct of recovering strength remains to be elucidated.

Multiple areas have been associated with post-stroke chorea at varying frequencies, including the caudate,

putamen, globus pallidus, posterolateral and posterior thalamus, temporal lobe, subthalamic nucleus, premotor cortex, and primary and supplementary motor cortex.<sup>7,9</sup> These heterogeneous localizations, however, localize to a network functionally connected to the posterolateral putamen and appears to be the network that has been affected in our patient.<sup>9</sup>

Treatment of chorea is targeted to identifying and removing the underlying cause, if possible. In post-stroke chorea, treatment should be started if symptomatic and causing the patient significant distress. Medications should be titrated to the lowest efficacious dose, and frequently re-evaluated at interval visits for discontinuation, as post-stroke chorea tends to be self-limiting.<sup>10</sup> Dopamine depleters, reserpine, and antipsychotics have been used. In contrast to classic neuroleptics that block dopamine receptors, drugs that deplete presynaptic dopamine by blocking vesicular monoamine transporter type 2 (VMAT2) seem to be safer and have little or no risk of tardive dyskinesia.<sup>11</sup> VMAT2 inhibitors include (tetrabenazine, deutetrabenazine, and valbenazine).

## References

1. Hawley JS, Weiner WJ. Hemiballismus: Current concepts and review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:125–129. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.08.015>
2. Duker AP, Espay AJ. Hemichorea–Hemiballism after Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med.* 2010;363:e27. <https://doi.org/10.1056/nejmicm0909769>



3. Ahlskog JE, Nishino H, Evidente VGH, et al. Persistent chorea triggered by hyperglycemic crisis in diabetics. *Mov Disord.* 2001;16:890–898. <https://doi.org/10.1002/mds.1171>
4. Kujawa KA, Niemi VR, Tomasi MA, Mayer NW, Cochran E, Goetz CG. Ballistic-Choreic Movements as the Presenting Feature of Renal Cancer. *Arch Neurol.* 2001;58:1133. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.7.1133>
5. Thobois S, Giraud P, Debat P, et al. Orofacial dyskinesias in a patient with primary biliary cirrhosis: A clinicopathological case report and review. *Mov Disord.* 2002;17:415–419. <https://doi.org/10.1002/mds.10037>
6. Galea I, Norwood F, Phillips MJ, Shearman C, McMonagle P, Gibb WR. Pearls & Oysters: Resolution of hemichorea following endarterectomy for severe carotid stenosis. *Neurology.* 2008;71:e80–e82. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336975.80810.74>
7. Suri R, Rodriguez-Porcel F, Donohue K, et al. Post-stroke Movement Disorders: The Clinical, Neuroanatomic, and Demographic Portrait of 284 Published Cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27:2388–2397. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.028>
8. Vizcarra JA, Lang AE, Sethi KD, Espay AJ. Vascular Parkinsonism: Deconstructing a Syndrome. *Mov Disord.* 2015;30. <https://doi.org/10.1002/mds.26263>
9. Laganieri S, Boes AD, Fox MD. Network localization of hemichorea-hemiballismus. *Neurology.* 2016;86:2187–2195. <https://doi.org/10.1212%2FWNL.0000000000002741>
10. Nakawah MO, Lai EC. Post-stroke dyskinesias. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;Volume 12:2885–2893. <https://doi.org/10.2147/ndt.s118347>
11. Jankovic J. Dopamine depleters in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17:2461–2470. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1258063>



Revista  
Ecuatoriana  
de Neurología