

Revista de Ecuatoriana de Neurología

FEDERACIÓN DE REVISTAS NEUROLÓGICAS EN ESPAÑOL

- Editorial
- 9 Prevenir la Enfermedad de Alzheimer: De la Evidencia a la Acción Pública
David A. Pérez Martínez
- Cartas a la Editora
- 12 Interfase Neurona-material: Del Implante Rígido a la Bioelectrónica Blanda
Sebastián A. Correa
- 14 Buddleja Globosa (matico) Como Fuente Potencial de Compuestos Fenólicos de Interés Neuroprotector en la Enfermedad de Alzheimer
Manuel E. Cortés
- 16 Tensiones Entre las Funciones Ejecutivas y su Correlación con el Enfoque de Género en las Infancias
María Angélica Torres-Gómez-Garfías, Nelly Álvarez-Araneda, Camila Andrea-Pozo
- Artículos Originales
- 18 Caracterización Clínica de la Migraña Crónica Refractaria Tratada con Toxina Botulínica A en Panamá
Lizeth Pinilla-Aguilar, Bernardino Denis-Wing
- 24 Efectividad de la Realidad Virtual Inmersiva Para Tareas de Aprendizaje Espacial en Dos Grupos Diversos de Edad
Bernardo Burgos-Muñoz, Emilia Soto-Aguayo, Luz Gómez-Martínez, Álvaro Navarro-Soto, Diego Oyarzun-González, Rodrigo Montefusco-Siegmund
- Artículos de Revisión
- 32 Bases Neurofisiológicas y Neuropsicológicas Implicadas en las Conductas Delictivas: Una Revisión Sistemática
Kevin Alexander Molina Sáenz, Carlos Ramos-Galarza
- 47 Tratamiento del Síndrome de Espasmos Infantiles Refractario: Una Revisión Sistemática
Ruth Elizabeth Chávez-Nomberto, Manuel Andrés Virú-Loza, Adrian V. Hernandez
- Reportes de Caso Clínico
- 54 Síndrome de Guillain-Barré y su Variante Faringo Cervicobraquial: Presentación Inusual y Desafíos Clínicos
Xiomara García-Orjuela, Valentina Amaya-Coronado, David Moreno-Forero
- 58 Nuevas Posibles Mutaciones para Aceruloplasminemia
Lara Mauri-Fábrega, María Teresa Fábregas-Ruano, María Begoña Gómez-González
- 60 Presentación Atípica de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Reporte de Caso en la Patagonia Chilena
Eduardo Segovia-Vergara, Daniela Veloso, Álvaro Arredondo-Barria, Gustavo Gutiérrez-Castillo
- 65 Encefalitis de Hashimoto
José L. Bustos-Sánchez, Angélica S. Palacios-Ruiz, Ledmar J. Vargas-Rodríguez
- 68 Enfermedad de Lafora: Primer Caso Clínico Diagnosticado en Ecuador Mediante Prueba Genética
Santiago Vintimilla-Pesántez, Ana Cristina Suquilanda-Almeida, José Cordero-Muñoz
- 71 Criptococosis con Vasculitis del Sistema Nervioso Central Mediada Inmunológicamente: Un Reto Diagnóstico
Mauren Parra-Artunduaga, Lussiana Folleco-Insuasty, Laura Omaña-Álvarez, Alan Waich, Iván Baracaldo-Santamaría, Juliana Coral-Casas
- Imágenes en Neurología
- 76 Calcificaciones en Ganglios Basales Compatibles con Síndrome de Fahr en un Contexto Autoinmune
Isabel Echevarría-Frutos, Gutenberg Navarro-Zambrano, Amaury León-Sosa, Arianne Llamas-Paneque, Wilfredo Ruiz-Marcano, Karina Bravo-Cañar



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. 35, Nº 1, 2026 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
Isaac Iván Yepéz Erazo

Vocales principales
René Fernando Estévez Abad
Constanza Magdalena Gómez Guerrero
Wagner Iván Viñan Vásquez

Vicepresidente
Jorge Iván Moncayo Gaete

Secretaria
Guadalupe María Bonilla Mejía

Vocales suplentes
Franklin Benito Meza Cruz
Galo Marcelo Estrada Saltos
Roberto Córdoba Castro

Tesorero
Jorge Luis Pesantes Zurita

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
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

Michael Palacios Mendoza, MD
Neurólogo
Hospital Luis Vernaza
Guayaquil, Ecuador

Daniel Moreno-Zambrano, MD
Neurólogo
Larkin Community Hospital
Miami, USA

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

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

Editorial

- 9 **Prevenir la Enfermedad de Alzheimer: De la Evidencia a la Acción Pública**
David A. Pérez Martínez

Cartas a la Editora

- 12 **Interfase Neurona-material: Del Implante Rígido a la Bioelectrónica Blanda**
Sebastián A. Correa
- 14 ***Buddleja globosa* (matico) Como Fuente Potencial de Compuestos Fenólicos de Interés Neuroprotector en la Enfermedad de Alzheimer**
Manuel E. Cortés
- 16 **Tensiones Entre las Funciones Ejecutivas y su Correlación con el Enfoque de Género en las Infancias**
María Angélica Torres-Gómez-Garfias, Nelly Álvarez-Araneda, Camila Andrea-Pozo

Artículos Originales

- 18 **Caracterización Clínica de la Migraña Crónica Refractaria Tratada con Toxina Botulínica A en Panamá**
Lizeth Pinilla-Aguilar, Bernardino Denis-Wing
- 24 **Efectividad de la Realidad Virtual Inmersiva Para Tareas de Aprendizaje Espacial en Dos Grupos Diversos de Edad**
Bernardo Burgos-Muñoz, Emilia Soto-Aguayo, Luz Gómez-Martínez, Álvaro Navarro-Soto, Diego Oyarzun-González, Rodrigo Montefusco-Siegmund

Artículos de Revisión

- 32 **Bases Neurofisiológicas y Neuropsicológicas Implicadas en las Conductas Delictivas: Una Revisión Sistemática**
Kevin Alexander Molina Sáenz, Carlos Ramos-Galarza
- 47 **Tratamiento del Síndrome de Espasmos Infantiles Refractario: Una Revisión Sistemática**
Ruth Elizabeth Chávez-Nomberto, Manuel André Virú-Loza, Adrian V. Hernandez

Reportes de Casos Clínicos

- 54 **Síndrome de Guillain-Barré y su Variante Faringo Cervicobraquial: Presentación Inusual y Desafíos Clínicos**
Xiomara García-Orjuela, Valentina Amaya-Coronado, David Moreno-Forero
- 58 **Nuevas Posibles Mutaciones para Aceruloplasminemia**
Lara Mauri-Fábrega, María Teresa Fábregas-Ruano, María Begoña Gómez-González
- 60 **Presentación Atípica de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Reporte de Caso en la Patagonia Chilena**
Eduardo Segovia-Vergara, Daniela Veloso, Álvaro Arredondo-Barría, Gustavo Gutiérrez-Castillo

Editorial

- 9 **Preventing Alzheimer's Disease: From Evidence to Public Action**
David A. Pérez Martínez

Letters to the Editor

- 12 **Neuron-material Interface: From Rigid Implants to Soft Bioelectronics**
Sebastián A. Correa
- 14 ***Buddleja globosa* (Matico) as a Potential Source of Phenolic Compounds of Neuroprotective Interest in Alzheimer's Disease**
Manuel E. Cortés
- 16 **Tensions Between Executive Functions and Gender Perspectives in Childhood**
María Angélica Torres-Gómez-Garfias, Nelly Álvarez-Araneda, Camila Andrea-Pozo

Original Articles

- 18 **Clinical Characterization of Refractory Chronic Migraine Treated With Botulinum Toxin A in Panama**
Lizeth Pinilla-Aguilar, Bernardino Denis-Wing
- 24 **The Effectiveness of Immersive Virtual Reality for Spatial Learning Tasks in Two Diverse Age Groups**
Bernardo Burgos-Muñoz, Emilia Soto-Aguayo, Luz Gómez-Martínez, Álvaro Navarro-Soto, Diego Oyarzun-González, Rodrigo Montefusco-Siegmund

Review Articles

- 32 **Neurophysiological and Neuropsychological Bases Implicated in Delinquent Behaviors: A Systematic Review**
Kevin Alexander Molina Sáenz, Carlos Ramos-Galarza
- 47 **Refractory Infantile Spasm Syndrome Treatment: A Systematic Review**
Ruth Elizabeth Chávez-Nomberto, Manuel André Virú-Loza, Adrian V. Hernandez

Case Reports

- 54 **Guillain-Barré Syndrome and its Pharyngocervicobrachial Variant: Unusual Presentation and Clinical Challenges**
Xiomara García-Orjuela, Valentina Amaya-Coronado, David Moreno-Forero
- 58 **New Possible Mutations for Aceruloplasminemia**
Lara Mauri-Fábrega, María Teresa Fábregas-Ruano, María Begoña Gómez-González
- 60 **Atypical Presentation of Creutzfeldt-Jakob Disease. A Case Report in Chilean Patagonia**
Eduardo Segovia-Vergara, Daniela Veloso, Álvaro Arredondo-Barría, Gustavo Gutiérrez-Castillo

65 Encefalitis de Hashimoto

José L. Bustos-Sánchez, Angélica S. Palacios-Ruiz, Ledmar J. Vargas-Rodríguez

68 Enfermedad de Lafora: Primer Caso Clínico Diagnosticado en Ecuador Mediante Prueba Genética

Santiago Andrés Vintimilla-Pesántez, Ana Cristina Suquilanda-Almeida, José Cordero-Muñoz

71 Criptococosis con Vasculitis del Sistema Nervioso Central Mediada Inmunológicamente: Un Reto Diagnóstico

Mauren Parra-Artunduaga, Lussiana Folleco-Insuasty, Laura Omaña-Álvarez, Alan Waich, Iván Baracaldo-Santamaría, Juliana Coral-Casas

Imágenes en Neurología

76 Calcificaciones en Ganglios Basales Compatibles con Síndrome de Fahr en un Contexto Autoinmune

Isabel Echevarría-Frutos, Gutenberg Navarro-Zambrano, Amaury León-Sosa, Arianne Llamas-Paneque, Wilfredo Ruiz-Marcano, Karina Bravo-Cañar

65 Hashimoto's Encephalitis

José L. Bustos-Sánchez, Angélica S. Palacios-Ruiz, Ledmar J. Vargas-Rodríguez

68 Lafora Disease: First Genetically Confirmed Case in Ecuador

Santiago Andrés Vintimilla-Pesántez, Ana Cristina Suquilanda-Almeida, José Cordero-Muñoz

71 Cryptococcosis with Immune-Mediated Central Nervous System Vasculitis: A Diagnostic Challenge

Mauren Parra-Artunduaga, Lussiana Folleco-Insuasty, Laura Omaña-Álvarez, Alan Waich, Iván Baracaldo-Santamaría, Juliana Coral-Casas

Images in Neurology

76 Basal Ganglia Calcifications Consistent with Fahr Syndrome in an Autoimmune Context

Isabel Echevarría-Frutos, Gutenberg Navarro-Zambrano, Amaury León-Sosa, Arianne Llamas-Paneque, Wilfredo Ruiz-Marcano, Karina Bravo-Cañar

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: revecuatneuro@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 revecuatneuro@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.

Prevenir la Enfermedad de Alzheimer: De la Evidencia a la Acción Pública

Preventing Alzheimer's Disease: From Evidence to Public Action

David A. Pérez Martínez^{1,2}

La prevención de la enfermedad de Alzheimer ha dejado de ser una aspiración teórica para convertirse en una obligación científica, clínica y social. Durante décadas, el Alzheimer se ha contemplado con una mezcla de resignación y fatalismo, como si su aparición formara parte inexorable del envejecimiento. Sin embargo, esa narrativa ya no resulta compatible con el conocimiento actual. Hoy sabemos que una proporción relevante del riesgo de deterioro cognitivo y demencia está vinculada a factores modificables, y que intervenir sobre ellos puede retrasar o prevenir un número significativo de casos. Esta realidad adquiere una urgencia todavía mayor si se considera que el número de personas con demencia en el mundo podría pasar de 57,4 millones en 2019 a más de 150 millones en 2050, prácticamente el triple, con el consiguiente impacto sanitario, social y económico.¹

Aunque en los últimos años esta idea ha ganado una mayor presencia en el discurso científico, en realidad llevamos más de una década acumulando evidencias consistentes. Ya en 2011, Barnes y Yaffe estimaban que una reducción modesta de varios factores de riesgo comunes podría evitar millones de casos de enfermedad de Alzheimer a nivel mundial.² Poco después, Norton y colaboradores reforzaron esta perspectiva señalando que una parte sustancial de los casos podría prevenirse mediante mejoras educativas y estrategias eficaces sobre factores vasculares y de estilo de vida.³ Lo importante es que estas observaciones iniciales no eran una simple extrapolación optimista, sino que han sido progresivamente confirmadas y ampliadas por estudios internacionales de gran solidez. La actualización de 2024 de la comisión The Lancet identifica 14 factores de riesgo modificables a lo largo del curso de la vida y estima que cerca del 45% de los casos

de demencia podrían prevenirse o retrasarse si se actuara de manera ambiciosa sobre ellos. A los factores ya reconocidos se han añadido además la pérdida visual no tratada y el colesterol LDL elevado, lo que refuerza aún más la visión del Alzheimer como una patología parcialmente prevenible desde un enfoque de salud cerebral integral.⁴

Este giro conceptual tiene profundas implicaciones. Ya no basta con afirmar, de forma genérica, que “lo que es bueno para el corazón es bueno para el cerebro”, aunque siga siendo cierto. Ahora disponemos de una arquitectura de prevención más precisa que incluye la educación de calidad en etapas tempranas, control de la hipertensión y del riesgo vascular en la mediana edad, el tratamiento del déficit auditivo y visual, la prevención y manejo de la diabetes, la obesidad y el tabaquismo, la promoción de la actividad física, la reducción del aislamiento social, la atención a la salud mental, y la disminución de la exposición a contaminantes. Se trata de medidas concretas, apoyadas por evidencia acumulada y alineadas con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que ya desde 2019 presentó las primeras guías específicas sobre reducción del riesgo de deterioro cognitivo y demencia.⁵

El gran salto adelante de los últimos años ha sido, sin embargo, pasar de la epidemiología observacional a la demostración experimental. El ensayo FINGER supuso un punto de inflexión al mostrar que una intervención multidominio, basada en ejercicio físico, orientación nutricional, entrenamiento cognitivo y control intensivo del riesgo vascular, podía preservar o mejorar el rendimiento cognitivo en personas mayores con riesgo elevado.⁶ Ese hallazgo tuvo un valor enorme porque confirmó que la prevención no solo era plausible, sino operativa. Más aún,

¹Instituto Clínico de Neurociencias. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

²Servicio de Neurología y Neurofisiología. Hospital Universitario La Luz. Madrid.

Correspondencia:

Dr. David Pérez Martínez

Avda/Cordoba s/n. Hospital U. 12 de Octubre. Instituto Clínico de Neurociencias. MADRID - 28041

E-mail: neurodavidperez@gmail.com

enseñó que el abordaje preventivo más prometedor no parece residir en una intervención aislada, sino en estrategias combinadas capaces de actuar simultáneamente sobre múltiples mecanismos de vulnerabilidad cerebral. Los datos posteriores han reforzado esa idea. La red World-Wide FINGERS, lanzada en 2017 y extendida a más de 25 países, ha buscado precisamente adaptar y armonizar este modelo en distintos contextos culturales y sanitarios.⁷ Y el reciente ensayo U.S. POINTER ha aportado una prueba adicional de gran relevancia práctica, ya que una intervención estructurada y más intensiva consiguió mejores resultados cognitivos que un abordaje autoguiado en adultos mayores con riesgo de deterioro cognitivo.⁸

En este nuevo escenario, merece una atención especial el desarrollo de los llamados Brain Health Services. Frente al modelo clásico de las consultas de memoria, centrado sobre todo en el diagnóstico y el manejo de síntomas ya establecidos, estos dispositivos representan una evolución conceptual hacia servicios orientados a la prevención personalizada, la estratificación del riesgo y la protección activa de la salud cerebral. La propuesta europea más influyente los define como clínicas de “segunda generación”, dirigidas a personas en riesgo, con evaluación integral de factores modificables, comunicación individualizada del riesgo y planes preventivos basados en evidencia.⁹ En los últimos años, además, empiezan a describirse experiencias clínicas concretas y reflexiones sobre su despliegue tanto en Europa como en Estados Unidos, lo que sugiere que no estamos ante una idea meramente teórica, sino ante un modelo asistencial emergente con capacidad de transformar la práctica neurológica preventiva.¹⁰

A mi juicio, el interés de los Brain Health Services va más allá de su valor asistencial directo. Pueden convertirse en auténticas palancas para políticas preventivas ambiciosas a escala poblacional. Por un lado, ayudan a trasladar la prevención desde el terreno abstracto de las recomendaciones al espacio concreto de la práctica clínica estructurada. Por otro, pueden generar circuitos de detección de riesgo, protocolos de intervención, métricas de seguimiento y experiencias organizativas que faciliten posteriormente su extensión a atención primaria, salud comunitaria y programas públicos de promoción de estilos de vida cerebro-saludables. Dicho de otro modo, estos servicios pueden actuar como laboratorios de implementación real, conectando la mejor evidencia científica con modelos reproducibles de prevención en el mundo sanitario. Y eso es especialmente importante porque uno de los mayores problemas actuales no es ya la ausencia de conocimiento, sino la lentitud con la que ese conocimiento se convierte en acción.

La paradoja es que, pese a este progreso científico, la conciencia social sigue siendo limitada. Las evaluaciones de campañas públicas muestran que persisten lagunas relevantes en el conocimiento de los factores de riesgo modificables para demencia, aunque también revelan algo esperanzador: cuando la población recibe información clara y útil, aumenta su disposición a implicarse y a cambiar conductas. La experiencia de campañas poblacionales en Europa ha mostrado precisamente esa doble realidad: una escasa alfabetización inicial, pero también una buena receptividad al mensaje preventivo cuando este se comunica de forma adecuada.^{11,12} Por eso sorprende que la prevención de la demencia no haya alcanzado todavía, en muchos países, la centralidad que sí han logrado otras campañas de salud pública relacionadas con el cáncer, el tabaquismo o el riesgo cardiovascular. Quizás el medio sea clave para tener éxito. Un ensayo clínico reciente ha mostrado que una intervención digital educativa sobre reducción del riesgo de demencia puede mejorar significativamente el conocimiento de la población sobre factores modificables. Y esto se puede traducir en cambios en la actividad física, lo que apoya el valor de las estrategias digitales como herramienta escalable de alfabetización en salud cerebral.¹³

Llegados a este punto, conviene señalar que la responsabilidad de la prevención no debería recaer exclusivamente sobre el individuo. Es razonable pedir a la ciudadanía que asuma un papel activo en el cuidado de su salud cerebral, pero para ello primero hay que informar, facilitar y acompañar. No basta con recomendar actividad física, dieta saludable, control vascular o vida social activa, si los sistemas sanitarios y los poderes públicos no crean las condiciones para que esas recomendaciones se conviertan en hábitos sostenibles y equitativos. La prevención del Alzheimer exige campañas de sensibilización, educación sanitaria continuada y entornos urbanos más saludables, así como acceso a programas comunitarios y una implicación más decidida de la atención primaria. Exige también que la neurología salga de una posición exclusivamente reactiva para participar, junto con otras disciplinas, en una estrategia anticipatoria de salud cerebral.

En este contexto, la neurología no debería limitarse a producir evidencia y aplicarla en el ámbito asistencial, sino asumir también un papel relevante en su transmisión social. Los neurólogos estamos en una posición especialmente adecuada para liderar una divulgación rigurosa sobre salud cerebral y prevención de la demencia, evitando que ese espacio quede en manos de mensajes simplificados, interpretaciones inexactas o propuestas interesadas sin base científica suficiente. Desde esa perspectiva, iniciativas de divulgación dirigidas al público general, como

la experiencia de este autor sobre prevención del deterioro cognitivo,¹⁴ pretenden sumarse al necesario esfuerzo de acercar el conocimiento a las personas y favorecer una ciudadanía más informada. Al fin y al cabo, la prevención comienza antes de que la enfermedad se manifieste y antes incluso de la primera consulta. Comienza en el modo en que una sociedad entiende y cuida su salud cerebral.

En definitiva, ya no resulta científicamente sostenible mantener una visión fatalista del Alzheimer. No todo es prevenible, desde luego, y sería irresponsable transmitir una promesa absoluta. Pero también sería irresponsable seguir actuando como si apenas se pudiera hacer nada antes de los síntomas. La evidencia acumulada, los ensayos multidominio, las recomendaciones internacionales y el surgimiento de modelos como los Brain Health Services dibujan un horizonte nuevo donde la neurología no solo diagnostica y trata, sino que también anticipa, protege y previene. La gran tarea de la próxima década no será demostrar una vez más que la prevención es posible, sino conseguir que se convierta, por fin, en una prioridad real de salud pública.

Referencias

1. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105-e125. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
2. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011;10(9):819-828. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70072-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70072-2)
3. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):788-794. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70136-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70136-X)
4. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*. 2024;404(10452):572-628. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0)
5. World Health Organization. Optimizing brain health across the life course: WHO position paper. Geneva: World Health Organization; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240054561>
6. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255-2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5)
7. Kivipelto M, Mangialasche F, Snyder HM, Allegri R, Andrieu S, Arai H, et al. World-Wide FINGERS Network: a global approach to risk reduction and prevention of dementia. *Alzheimers Dement*. 2020;16(7):1078-1094. <https://doi.org/10.1002/alz.12123>
8. Baker LD, Espeland MA, Whitmer RA, Snyder HM, Yassine HN, Borson S, et al. Structured vs self-guided multidomain lifestyle interventions for global cognitive function: the US POINTER randomized clinical trial. *JAMA*. 2025;334(8):681-691. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.12923>
9. Frisoni GB, Altomare D, Ribaldi F, Villain N, Brayne C, Mukadam N, et al. Dementia prevention in memory clinics: recommendations from the European task force for brain health services. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;26:100576. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100576>
10. Butters AF, Blackman J, Farouk H, Meko S, Newson MA, Lemke T, et al. Brain health clinics: an evolving clinical pathway? *J Prev Alzheimers Dis*. 2025;12(3):100051. <https://doi.org/10.1016/j.tjpad.2024.100051>
11. Paauw D, Heger I, Horstkötter D, Köhler S, Deckers K. Evaluation of a public awareness campaign for dementia risk reduction in the Netherlands: a mixed methods study. *BMC Public Health*. 2025;26:474. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-25676-8>
12. Paauw D, Heger I, Horstkötter D, Köhler S, Deckers K. Awareness and knowledge of dementia risk reduction among current and future health professionals: a survey study. *Alzheimers Dement*. 2025;21(10):e70781. <https://doi.org/10.1002/alz.70781>
13. Levinson AJ, Ayers S, Clark S, Woodburn R, Schneebeg A, Hadid D, et al. Effects of internet-based dementia risk reduction education on risk and protective factor knowledge, intentions, and health behaviors: randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2026;28:e79405. <https://doi.org/10.2196/79405>
14. Pérez Martínez D. Cuida tu salud cerebral. Madrid: Alienta Editorial; 2026.

Interfase Neurona-material: Del Implante Rígido a la Bioelectrónica Blanda

Neuron-material Interface: From Rigid Implants to Soft Bioelectronics

Sebastián A. Correa

Señora Editora:

La lesión medular continúa representando uno de los mayores desafíos terapéuticos en Neurología, no solo por la complejidad del daño inicial, sino por las limitaciones persistentes en la recuperación funcional a largo plazo. A pesar de avances en rehabilitación, estimulación eléctrica y estrategias farmacológicas, los resultados clínicos siguen siendo modestos. En este contexto, resulta cada vez más evidente que uno de los principales cuellos de botella no reside exclusivamente en la regeneración neuronal per se, sino en la interfase entre el tejido neural y los materiales utilizados para su reparación o estimulación.

Históricamente, los enfoques en ingeniería de tejidos para lesión medular se han centrado en el uso de andamios pasivos, biomateriales estructurales y factores de crecimiento. Sin embargo, muchos de estos sistemas fracasan a mediano y largo plazo debido a una interfase neurona-material inadecuada, caracterizada por desajustes mecánicos, respuesta inflamatoria crónica, encapsulamiento glial y pérdida progresiva de funcionalidad eléctrica. Estas limitaciones han impulsado un cambio conceptual relevante: desde materiales inertes hacia interfaces bioelectrónicas activas capaces de interactuar dinámicamente con el tejido nervioso.¹

Desde una perspectiva de diseño de interfases funcionales, los polímeros conductores han emergido como plataformas particularmente prometedoras. Materiales como PEDOT:PSS, polipirrol, polianilina y, más recientemente, hidrogeles conductores híbridos, ofrecen propiedades que

resultan difíciles de alcanzar con biomateriales convencionales. Entre ellas destacan su conductividad eléctrica ajustable, su compatibilidad mecánica con tejidos blandos, la reducción de impedancia en interfaces neuronales y la posibilidad de integrar estimulación eléctrica, registro de señales y liberación controlada de moléculas bioactivas en un mismo sistema.²

La lesión medular constituye un caso paradigmático para evaluar estas tecnologías. El entorno post-lesional combina inflamación persistente, formación de cicatriz glial y pérdida de conectividad funcional, lo que exige soluciones que no solo promuevan el crecimiento axonal, sino que faciliten una comunicación bidireccional estable entre neuronas y dispositivos terapéuticos. En este sentido, los polímeros conductores permiten concebir la interfase neurona-material no como una frontera pasiva, sino como una zona funcional de acoplamiento electroquímico, capaz de modular la actividad neuronal y favorecer procesos de reorganización y plasticidad.³

Desde una perspectiva neurológica, este enfoque tiene implicancias directas para el futuro de la neuromodulación, las neuroprótesis y las estrategias de rehabilitación asistida. La integración de criterios de diseño de interfase bioelectrónica podría mejorar la eficacia y durabilidad de intervenciones como la estimulación medular, así como abrir nuevas oportunidades en terapias combinadas que integren estimulación, regeneración y rehabilitación funcional.

¹Universidad Bernardo O'Higgins (UBO), Escuela de Química y Farmacia y Centro de Estudios e Investigaciones en Salud y Sociedad, Facultad de Ciencias Médicas, Santiago, Chile.

Correspondencia:
Dr. Sebastián A. Correa
Profesor Asociado, Facultad de Ciencias Médicas, UBO
Avda Viel #1497, Santiago, Chile.
E-mail: sebastian.correa@ubo.cl

Referencias

1. Boufidis D, Garg R, Angelopoulos E, Cullen DK, Vitale F. Bio-inspired electronics: Soft, biohybrid, and “living” neural interfaces. *Nat Commun.* 2025;16:1861. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57016-0>
2. Xue XY, Han L, Cai HQ, Zhang K, Sun ZC, Liu RP, et al. Conductive hydrogel-based neural interfaces: From fabrication methods, properties, to applications. *Small Struct.* 2025;6(8):2400696. <https://doi.org/10.1002/sstr.202400696>
3. Cheng S, Zhu R, Xu X. Hydrogels for next generation neural interfaces. *Commun Mater.* 2024;5:99. <https://doi.org/10.1038/s43246-024-00541-0>

Palabras clave: *interfase neurona-material, lesión medular, bioelectrónica blanda*

Keywords: *neuron-material interface, spinal cord injury, soft bioelectronics*

Buddleja globosa (matico) Como Fuente Potencial de Compuestos Fenólicos de Interés Neuroprotector en la Enfermedad de Alzheimer

Buddleja globosa (Matico) as a Potential Source of Phenolic Compounds of Neuroprotective Interest in Alzheimer's Disease

Manuel E. Cortés

Señora Editora:

La interesante revisión de Bonilla-Santos et al.¹ permite reconocer que las alteraciones de la neuroinflamación en la enfermedad de Alzheimer (EA) constituyen un blanco terapéutico prioritario, especialmente en etapas tempranas del deterioro cognitivo leve, cuando marcadores biológicos y conductuales anteceden al daño anatómico. En este contexto, identificar compuestos de origen vegetal con actividad antiinflamatoria y antioxidante, capaces de modular vías de señalización celular relevantes, resulta pertinente para desarrollos farmacológicos futuros. Esta carta tiene como objetivo destacar el potencial de *Buddleja globosa* como fuente de compuestos fenólicos de interés neuroprotector en la EA.¹

Buddleja globosa, conocida como matico (Figura 1A), es una especie nativa de Chile ampliamente utilizada en la medicina tradicional.² Se ha empleado en la medicina mapuche y diaguita como agente antiinflamatorio, cicatrizante y gastroprotector. Existe evidencia experimental² que respalda su capacidad antioxidante y antibacteriana. Estudios fitoquímicos con técnicas cromatográficas avanzadas³ han permitido extraer y purificar polifenoles desde hojas de *Buddleja globosa*, confirmando su riqueza en metabolitos bioactivos. Entre ellos destacan el forsitósido B y el verbascósido³ (Figura 1B).

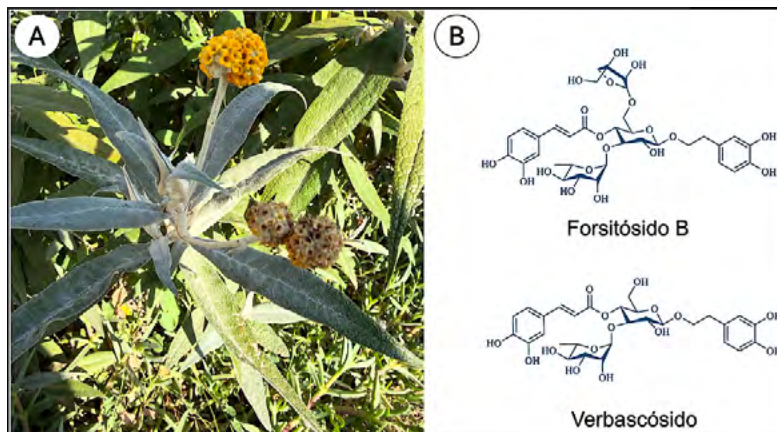


Figura 1. Las propiedades farmacológicas atribuidas al género *Buddleja globosa* se explican por la presencia de metabolitos secundarios bioactivos. **A.** *Buddleja globosa* (matico), arbusto cuyas hojas son de forma alargada y exhiben una superficie superior áspera, de tonalidad verde claro, mientras que en el envés presentan una coloración blanquecina con nervaduras bien definidas. Sus flores son amarillas y se agrupan en inflorescencias de aspecto esférico o globular: Fuente: archivo del autor. **B.** Los fenilpropanoides, especialmente los glicósidos como el forsitósido B y el verbascósido (acteósido), se perfilan como compuestos prometedores para investigaciones farmacológicas en el contexto de la enfermedad de Alzheimer. Fuente: Modificado de Zhang et al.⁴

¹Universidad Bernardo O'Higgins, Vicerrectoría Académica, Dirección de Investigación, Santiago, Chile.

Correspondencia:
Prof. Dr. Manuel E. Cortés
Director de Investigación, Vicerrectoría Académica, Universidad Bernardo O'Higgins, General Gana # 1670, Santiago, Región Metropolitana, Chile.
E-mail: cortesmanuel@docente.ubo.cl

En ratones APP/PS1, modelo utilizado para estudiar la EA, el forsitósido B contrarresta el deterioro cognitivo, reduce la deposición de β -amiloides y la fosforilación de tau, y atenúa la activación microglial y astrocitaria en la corteza y el hipocampo.⁵ Estos efectos se asocian con la inhibición de vías proinflamatorias (JNK, WDFY1/TLR3 y NF- κ B) y con la prevención de la neuroinflamación inducida por lipopolisacáridos en modelos celulares.⁵ Por su parte, el verbascósido modula la neuroinflamación en modelos APP/PS1 y celulares, disminuye la activación glial y regula algunas citocinas pro- y antiinflamatorias.⁶ Su mecanismo se vincula con la inhibición de la vía NF- κ B-p65, bloqueando la fosforilación de IKK, I κ B y NF- κ B-p65 y reduciendo su translocación nuclear.⁶ En conjunto, estos hallazgos concuerdan con reportes previos que sostienen que los glicósidos fenilpropanoides de origen vegetal exhiben actividades antiinflamatorias y citoprotectoras de interés neurológico.^{7,4}

Finalmente, la relevancia sociocultural y etnobotánica del matico se refleja en su uso frecuente por adultos mayores en atención primaria en Chile,⁸ lo que refuerza la necesidad de estudiar su potencial terapéutico y seguridad en poblaciones vulnerables, tanto rurales como urbanas. Aunque los efectos neuroprotectores específicos del extracto total de *Buddleja globosa* en EA requieren validación directa, la evidencia disponible sobre forsitósido B⁵ y verbascósido⁶ sustenta su interés para investigaciones futuras centradas en la neuroinflamación en esta patología.

Referencias

1. Bonilla-Santos J, Zea-Romero EY, Cala-Martínez DY, González-Hernández A. Marcadores cognitivos, biológicos, anatómicos y conductuales del deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer. Una revisión sistemática. *Rev Ecuator Neurol*. 2021;30(2):57-67. <https://doi.org/10.46997/revecuat-neurol30200057>
2. Hernández J, Fuentes Y, Muñoz-Carvajal E, Faúndez M, Gómez M, Giordano A, et al. Southern Chilean native plants as novel sources of antioxidant and antibacterial extracts. *Antioxidants (Basel)*. 2025;14(12):1488. <https://doi.org/10.3390/antiox14121488>
3. Torres-Vega J, Gómez-Alonso S, Pérez-Navarro J, Alarcón-Enos J, Pastene-Navarrete E. Polyphenolic compounds extracted and purified from *Buddleja globosa* Hope (Buddlejaceae) leaves using natural deep eutectic solvents and centrifugal partition chromatography. *Molecules*. 2021;26(8):2192. <https://doi.org/10.3390/molecules26082192>
4. Zhang L, Yue HL, Zhao XH, Li J, Shao Y. Separation of four phenylpropanoid glycosides from a Chinese herb by HSCCC. *J Chromatogr Sci*. 2015;53(6):860-865. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmu130>
5. Kong F, Jiang X, Wang R, Zhai S, Zhang Y, Wang D. Forsythoside B attenuates memory impairment and neuroinflammation via inhibition on NF- κ B signaling in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):305. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01967-2>
6. Chen S, Liu H, Wang S, Jiang H, Gao L, Wang L, et al. The neuroprotection of verbascoside in Alzheimer's disease mediated through mitigation of neuroinflammation via blocking NF- κ B-p65 signaling. *Nutrients*. 2022;14(7):1417. <https://doi.org/10.3390/nu14071417>
7. Obulesu M, Rao DM. Effect of plant extracts on Alzheimer's disease: An insight into therapeutic avenues. *J Neurosci Rural Pract*. 2011;2(1):56-61. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.80102>
8. Bridi R, Ebensperger R, Trittini P, Maturana F, Plaza-Plaza JC. Uso de plantas medicinales por adultos mayores en Centros de Atención Primaria de una comuna de la Región Metropolitana de Chile. *Rev Méd Chile*. 2023;151(3):289-295. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872023000300289>

Palabras clave: *Alzheimer, Buddleja globosa, etnobotánica, neuroprotección, compuestos fenólicos*
Keywords: *Alzheimer's disease, Buddleja globosa, ethnobotany, neuroprotection, phenolic compounds*

Declaración de autoría: *El autor concibió la idea, recopiló la bibliografía, preparó la figura, redactó el manuscrito y revisó críticamente el contenido final.*

Conflictos de interés: *No existen conflictos de interés que puedan sesgar el contenido de este artículo.*

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

Tensiones Entre las Funciones Ejecutivas y su Correlación con el Enfoque de Género en las Infancias

Tensions Between Executive Functions and Gender Perspectives in Childhood

María Angélica Torres-Gómez-Garfías, Nelly Álvarez-Araneda, Camila Andrea-Pozo

Estimada editora:

A propósito del artículo “Funciones ejecutivas y género: revisión sistemática / Executive functions and gender: systematic review”, publicado en esta revista en 2024 (volumen 3); se refuerza que tanto la memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva son procesos centrales para la autorregulación y la adaptación social.¹ Siguiendo a los autores “Las funciones ejecutivas constituyen mecanismos de integración intermodal e intertemporal que permiten proyectar cogniciones y emociones desde el pasado hacia el futuro con objeto de encontrar la mejor solución a situaciones novedosas y complejas”¹. Este proceso entonces permite a las infancias integrar experiencias pasadas con nuevas situaciones. En este contexto entonces, y desde la perspectiva de género es que podemos situarnos desde el valor del juego ya que es a través de éste donde el género comienza a construirse en términos sociales. No obstante, los grupos humanos tienden a confundir sexo biológico y género, lo que podría generar una tensión interpretativa en las correlaciones vinculadas a las funciones ejecutivas.

En las aulas infantiles, comprender en la praxis ambos conceptos es esencial para interpretar las posibles variaciones neurobiológicas y el impacto de estereotipos y expectativas socioculturales en la vida de las infancias y en sus proyectos de vida asociados a la felicidad o infelicidad.

Al respecto, por ejemplo, el género se conceptualiza como el conjunto de ideas, representaciones, prácticas y prescripciones sociales que una cultura desarrolla desde la diferencia anatómica entre mujeres y hombres, para simbolizar y construir socialmente lo que es “propio” de los hombres (lo masculino) y “propio” de las mujeres (lo

femenino).² En tanto el sexo, según la OMS se define como las características biológicas y fisiológicas que diferencian a hombres y mujeres como los cromosomas, los genitales y los niveles hormonales.³ Esta definición binaria, anula el paradigma que confía en los ambientes como tercer educador y en los procesos mediados del aprendizaje.

Tensiones como ésta ocupan una escasa atención desde la primera infancia, fase crítica para la estructuración de los procesos ejecutivos. Durante estos años, los circuitos frontales muestran alta sensibilidad a la estimulación social, emocional y cognitiva.¹ Factores como el juego, las interacciones familiares y los estereotipos de género inciden directamente en dichas trayectorias.⁴

Promover estudios longitudinales en primera infancia que diferencien con precisión sexo y género, integrando mediadores socioculturales, es necesario y urgente. Esto permitirá avanzar hacia una comprensión integral y hacia intervenciones tempranas que favorezcan la equidad cognitiva y social comprendiendo al ser humano como sujeto de derecho desde su identidad de género.

Referencias

1. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol.* 2013;64:135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
2. Lamas M. Diferencias de sexo, género y diferencia sexual. *Cuicuilco.* 2004;7(18). Disponible en: <https://revistas.inah.gob.mx/index.php/cuicuilco/article/view/360>

¹Universidad Bernardo O'Higgins, Facultad Ciencias Humanas, Santiago, Chile.

Correspondencia:
María Angélica Torres-Gómez-Garfías
Doctora Ciencias de la Educación, Universidad Bernardo O'Higgins, Facultad Ciencias Humanas, Pedagogía en Educación Parvularia, Santiago, Chile.
Av. Eliecer Parada 778, depto. 206, Ñuñoa, Santiago, Chile
E-mail: Mangelica.torres@ubo.cl

3. Organización Mundial de la Salud. Salud sexual [Internet]. Ginebra: OMS; 2025 [citado 2026 Feb 1]. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/sexual-health>
4. Waisburg H. Las funciones ejecutivas: su significado y aplicación clínica. Med Infant. 2023;30(3). Disponible en: https://www.medicinainfantil.org.ar/images/stories/volumen/2023/xxx_3_289.pdf

Palabras clave: *Funciones ejecutivas, Género, Infancia temprana, Neuropsicología*

Keywords: *Executive functions, Gender, Early childhood, Neuropsychology*

Caracterización Clínica de la Migraña Crónica Refractaria Tratada con Toxina Botulínica A en Panamá

Clinical Characterization of Refractory Chronic Migraine Treated With Botulinum Toxin A in Panama

Lizeth Pinilla-Aguilar,¹ Bernardino Denis-Wing²

Resumen

Introducción: La migraña crónica limita la calidad de vida de los pacientes. Esta condición amerita tratamiento de rescate y profiláctico. Muchos pacientes no responden al tratamiento profiláctico de primera elección. En Panamá desde 2015 se utiliza la toxina botulínica A en pacientes que no responden a la terapia profiláctica de primera elección.

Objetivo: Determinar el impacto de la Toxina Botulínica A como terapia profiláctica en pacientes con migraña crónica en Panamá.

Metodología: Estudio descriptivo retrospectivo. La muestra fue igual al universo: 29 participantes en protocolo PREEMPT 1. Los datos se recolectaron de expedientes clínicos. Se evaluaron características demográficas y clínicas, incluyendo las escalas HIT-6 y MIDAS.

Resultados: La mediana de edad fue 43 años, todos los participantes pertenecían al sexo femenino. El 55.1% presentaban de 25 a 30 días con crisis agudas por mes. Utilizando la terapia, se identificó reducción de las crisis en un 89.66% y 93.10% a los 3 y 6 meses, respectivamente. No fueron reportados efectos adversos.

Conclusiones: Los pacientes panameños con diagnóstico de migraña crónica resistente a la terapia profiláctica de primera elección, han respondido positivamente al tratamiento con toxina botulínica A, con una significativa mejoría en su calidad de vida.

Palabras clave: Migraña crónica, Toxina botulínica A, Tratamiento profiláctico

Abstract

Introduction: Chronic migraine limits the quality of life of patients. This condition requires rescue and prophylactic treatment. Many patients do not respond to first-line prophylactic treatment. Since 2015, botulinum toxin A has been used in Panama for patients who do not respond to first-line prophylactic therapy.

Objective: Determine the impact of Botulinum Toxin A as a prophylactic therapy in patients with chronic migraine in Panama.

Methodology: A retrospective, descriptive study. Sample was equal to universe: 29 participants in the PREEMPT 1 protocol. Data collection was based on reviewing medical records. The study evaluated demographic and clinical characteristics, including MIDAS and HIT-6 scales scores.

Results: Participants had an average age of 43 years; all were female. A total of 55.1% experienced 25 to 30 days of acute migraine crises per month. Therapy shows a crisis reduction of 89.66% and 93.10% at 3 and 6 months, respectively. No adverse effects were reported.

Conclusions: Panamanian patients with a diagnosis of chronic migraine resistant to first-line prophylactic therapy have responded positively to treatment with botulinum toxin A, with a significant improvement in their quality of life.

Keywords: Chronic Migraine, Botulinum toxin A, Prophylactic treatment

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 35, N° 1, 2026

Introducción

La migraña se encuentra entre los trastornos neurológicos más prevalentes en todo el mundo y ocupa la décimo novena posición dentro de las principales causas de años perdidos por discapacidad a nivel global.^{1,2} El

cuadro clínico que experimenta la mayoría de los pacientes es episódico,^{1,3} pero si estos ocurren al menos 15 veces al mes durante tres meses se realiza el diagnóstico de migraña crónica.³ Diferentes factores están relacionados con el progreso del cuadro episódico al crónico, incluyendo: comor-

¹Centro de Neurociencias, Ciudad de la Salud-Hospital Irma Lourdes Tzanetatos. Ciudad de Panamá, Panamá.

²Departamento de Investigación y Evaluación de Tecnología Sanitaria, Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud (ICGES). Ciudad de Panamá, Panamá.

Correspondencia:
Bernardino Denis
Panamá, Calidonia, Avenida Justo Arosemena, Entre calle 35 y 36.
E-mail: bernardinodenis@gmail.com

bilidades, falta de eficacia del tratamiento, uso excesivo de terapias de rescate y factores psicosociales.^{4,5} Debido a que solo, hasta hace poco, la enfermedad crónica ha recibido criterios diagnósticos unificados,^{6,7} la prevalencia de esta condición no es completamente conocida, algunos estudios la ubican entre 0.9 - 5.1%, mientras que otros han determinado que esta entre 0-0.7%.⁸⁻¹⁰

El diagnóstico de la condición crónica es primordialmente clínico,³ sin embargo, investigaciones demuestran que solo el 24.6% de los pacientes son adecuadamente diagnosticados y de estos, solo el 44.4% reciben tratamiento profiláctico y de rescate.¹¹

En la actualidad no existe terapia curativa para esta enfermedad, por lo que el tratamiento se enfoca en reducir la frecuencia de las crisis, su duración e intensidad, produciendo el menor número de efectos adversos posibles.¹² La elección del tratamiento profiláctico debe ser individualizada según las características de cada paciente.¹² En octubre de 2010, la FDA aprobó la aplicación vía subcutánea de toxina botulínica A en el cuero cabelludo como tratamiento preventivo de la migraña crónica, este se administra como segunda opción en pacientes que no responden o no toleran el tratamiento oral de primera elección.¹¹

En Latinoamérica existen pocos estudios publicados que se enfoquen en migraña crónica, por esta razón el objetivo de este estudio es describir las características demográficas y clínicas, incluyendo respuesta al tratamiento de los pacientes diagnosticados con migraña crónica y que han recibido terapia con toxina botulínica en un hospital de tercer nivel en la región metropolitana de Panamá.

Metodología

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo en el cual participaron pacientes con diagnóstico de migraña crónica según los criterios ICHD-III y que además recibieron al menos dos terapias profilácticas previas sin mejoría de los síntomas. La muestra fue igual al universo, el cual consistía en veintinueve participantes atendidos durante el periodo de enero 2022 a diciembre 2023 en el centro de Neurociencias de Ciudad de la Salud. Los datos fueron obtenidos del expediente clínico.

Aplicación de toxina botulínica A

La toxina botulínica A se aplicó siguiendo el protocolo PREEMPT 1¹³ aprobado en el 2010 por la FDA para la prevención de migraña crónica. El procedimiento consiste en la aplicación de 31 inyecciones subcutáneas que distribuyen 155 unidades del medicamento en sitios preestablecidos: corrugadores, prócer, frontales, temporales, occipitales, cervicales parespinales y trapecios. Los procedimientos fueron realizados por neurólogos entrenados.

Variables

Para este estudio se evaluaron variables demográficas (sexo, edad, etnia, comorbilidades y antecedentes heredofamiliares de migraña) y clínicas (edad de inicio de migraña, periodo de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el establecimiento del diagnóstico, tiempo desde el diagnóstico hasta inicio de terapia profiláctica, frecuencia de los episodios de crisis aguda de migraña, clasificación de la migraña según aura, tipos de aura, factores de riesgo, factores desencadenantes, riesgo cardiovascular QRISK3^{14,15} y tipos de terapias profilácticas utilizadas). Se evaluó la eficacia de la toxina botulínica A mediante la identificación de una reducción en el 50% de las crisis agudas al mes.¹¹ Se determinó el impacto de esta terapia en la calidad de vida de los pacientes mediante la utilización de las escalas HIT-6^{16,17} y MIDAS.^{17,18}

Base de datos y análisis

La base de datos y el diseño de las gráficas se realizó utilizando el programa Microsoft Excel 365, para el análisis de los datos se utilizó el programa GraphPad Prism 10.3.1. El análisis descriptivo para variables cualitativas consistió en cálculo de frecuencias y porcentajes, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó la mediana y cuartiles. Para el análisis inferencial se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis con prueba de Dunn's como Post hoc. Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

Bioética

El protocolo fue evaluado y aprobado por el comité institucional de ética de la investigación de la caja de seguro social y registrado con el código DENADOI-SIBI-0282022.

Resultados

Se obtuvo información de los 29 participantes para las variables demográficas y clínicas, sin embargo, 1 participante no contaba con su clasificación basal de las escalas HIT-6 y MIDAS por lo que en estas variables se trabajó con $n=28$, en el caso del seguimiento de estas escalas en el tiempo, 9 participantes presentaron información incompleta por lo que el seguimiento se analizó en base a $n=20$.

Los 29 participantes del estudio pertenecían al sexo femenino. Se determinó que la mediana de la edad fue 43 (37-52.5) años y el 52% de los participantes pertenecía a la etnia mestiza. El 58.6% había completado estudios universitarios y el 34.5% se desempeñaba como personal administrativo (VER TABLA 1).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con migraña crónica. Centro de Neurociencias. Ciudad de la Salud. 2022-2023.

Características Demográficas	n (%)
Edad (años)	45 +/- 10.9
Sexo	
Femenino	29 (100)
Etnia	
Mestizo	15 (52)
Caucásico	7 (24)
Afrodscendientes	7 (24)
Ocupación	
Personal administrativo	10 (34.5)
Trabajador en Salud	7 (24.2)
Ama de Casa	5 (17.2)
Derecho	2 (6.9)
Educación	2(6.9)
Trabajador Manual	2 (6.9)
Tecnología	1 (3.4)
Escolaridad	
Estudios Secundarios	12 (41.4)
Estudios Universitarios	17 (58.6)

Tabla 2. Características Clínicas de los pacientes con migraña crónica. Centro de Neurociencias. Ciudad de la Salud. 2022-2023.

Características Clínicas	n (%)
Edad de Inicio de Migraña (años)	27 (+/- 14.9)
Antecedentes familiares	17 (58.6)
QRISK 3	
Bajo	27 (93.1)
Moderado	2 (6.9)
Comorbilidades	
Hipertensión arterial	11 (37.93)
Hipotiroidismo	5 (17.24)
Enfermedad Cerebrovascular	2 (6.90)
Clasificación Migraña Crónica	
Con Aura	19 (65.5)
Sin Aura	10 (34.5)
Tipos de Aura	
Visual	16 (55.2)
Somato sensorial	15 (51.7)
Auditiva	8 (27.6)
Motora	4 (13.8)
Clasificación MIDAS basal*	
Grave	20 (69)
Moderada	3 (10.3)
Leve	4 (13.8)
Mínima	1 (3.4)
Clasificación HIT-6 basal*	
Severo	24 (82.8)
Moderado	3 (10.3)
Leve	1 (3.4)
Frecuencia de Crisis**	16 (55.1)
Uso de Tratamiento profiláctico***	28(96.6)
Tiempo de uso de tratamiento profiláctico***	
< 6 meses	5(17.2)
7 – 12 meses	7(24.1)
13 – 18 meses	1(3.4)
19 – 24 meses	5(17.2)
25 – 30 meses	1(3.4)
31 – 36 meses	1(3.4)
> 37 meses	9 (31)

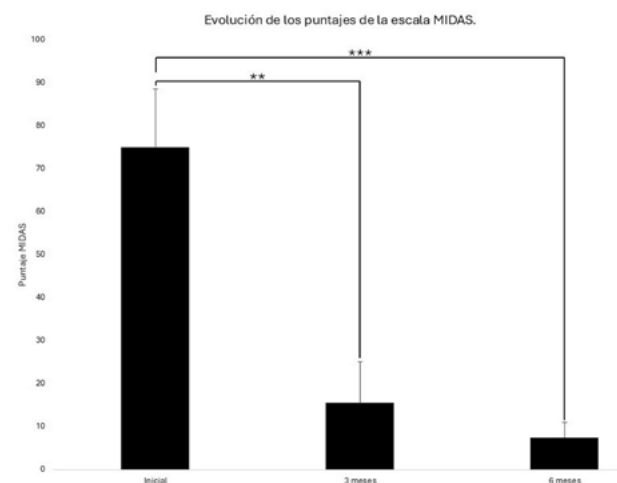
*n=28

**25-30 días/mes

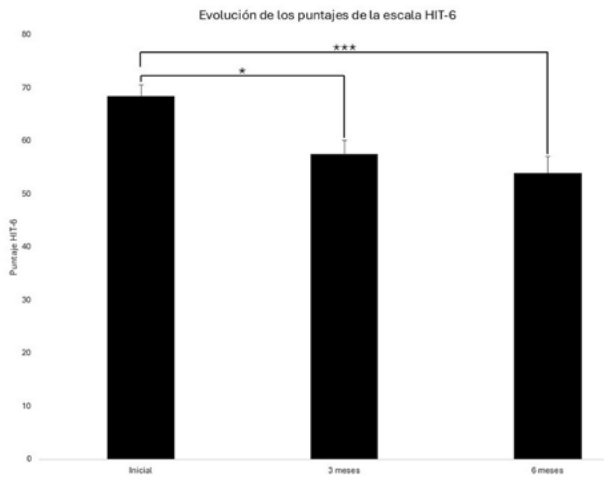
*** Previo al inicio de la toxina botulínica

Los participantes tenían diagnóstico de Migraña crónica según los criterios ICHD-III al momento de ser reclutados para el protocolo PREEMPT 1. La mediana de edad en que los participantes iniciaron síntomas de migraña fue a los 26 (15-39.5) años. Antecedentes familiares de migraña estuvieron presentes en el 58.6%. El riesgo cardiovascular fue bajo en el 93.1%. Las comorbilidades más comunes fueron: hipertensión arterial (37.9%), hipotiroidismo (17.2%) y enfermedad cerebrovascular (6.9%). El 27,6% utilizaba de forma crónica analgésicos por causas distintas a la migraña. La migraña con aura fue el tipo más prevalente con el 65.5% de los casos, siendo las auras visuales (55.17%) y somatosensoriales (51.72%) las más comúnmente descritas. El 96.6% indico utilizar tratamiento profiláctico. La mediana del grado de discapacidad basal según la escala MIDAS fue 75 (15.5-120.5) siendo grave en el 69% de los participantes y la mediana basal en la escala HIT-6 fue 68.5 (59.5-74) siendo severo en el 82.8% de los participantes (VER TABLA 2).

La aplicación de la toxina botulínica A fue eficaz en el 89.66% de los participantes a los 3 meses y en el 93.10% a los 6 meses. También se observó reducción en las puntuaciones de las escalas de severidad de discapacidad; En la escala MIDAS, con respecto al estado inicial se redujeron en 60 (p<0.05) y 68 (p< 0.0001) puntos a los 3 y 6 meses respectivamente, (VER GRÁFICA 1), mientras que en la escala HIT-6 se observó una disminución de 11 (p<0.05) y 14 puntos (p< 0.001) a los 3 y 6 meses con respecto al puntaje inicial (VER GRÁFICA 2).

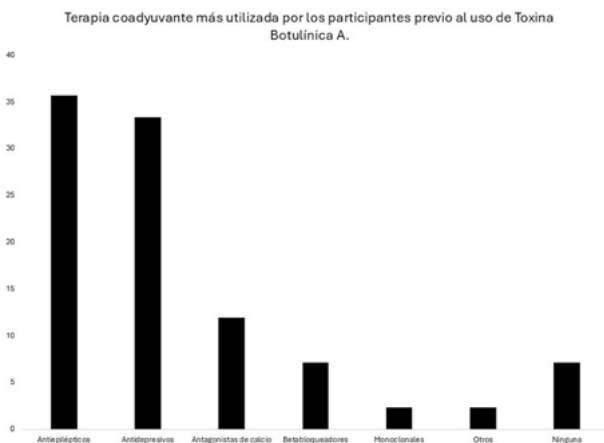


Gráfica 1. Evolución de los puntajes de la escala MIDAS.



Gráfica 2. Evolución de los puntajes de la escala HIT-6.

El 90 % de los pacientes utilizó terapia coadyuvante (VER GRÁFICA 3) y no se reportaron efectos adversos durante el tiempo de seguimiento.



Gráfica 3. Terapia coadyuvante más utilizada por los participantes previo al uso de Toxina Botulínica A.

Discusión

Está descrito que la migraña afecta de 2 a 3 veces más a mujeres que a hombres¹⁹ y esta diferencia se incrementa hasta 6 veces en migraña crónica,^{20,21} en nuestro estudio la totalidad de los participantes fue del sexo femenino, similar a lo encontrado por Palma o Cady en donde las mujeres representaron el 90% y 85.2% de sus participantes respectivamente.^{22,23} Es posible que estos resultados se deban a que las mujeres con migraña crónica tienden a presentar más comorbilidades y acuden con mayor frecuencia a buscar atención médica.²⁴

La mediana de edad de los participantes en nuestro estudio fue 43 años, que es cercano a lo descrito por Cady, Palma y Dodick que rondan entre los 40 y 50 años.^{13,22,23}

La mayoría de los participantes de nuestro estudio pertenecían a la etnia Mestiza, mientras que en los estudios de Palma et al y Dodick et al. la mayoría eran de etnia caucásica,^{13,22} esto es un factor que se debe considerar ya que se han descrito diferencias en la prevalencia de migraña entre las diferentes etnias.^{8,25}

El inicio de los síntomas de migraña en nuestra población fue a los 26 años, valor que se encuentran dentro del rango descrito en la literatura que va desde los 15 hasta los 30 años.²⁶

Los antecedentes heredofamiliares de migraña han sido identificados como un factor de riesgo para padecer esta condición encontrándose entre el 34-64%²⁷ e incluso más alto,²⁸ en nuestro estudio este factor se encontraba en el 58.6% de los participantes, lo que corrobora la importancia de los antecedentes familiares en el desarrollo de esta enfermedad.

La terapia profiláctica busca reducir la frecuencia de las crisis agudas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Palma et al²² desarrollaron un estudio retrospectivo identificando que el tratamiento con toxina botulínica A era efectivo en el 37,5% de los participantes a los 3 meses, en nuestro estudio la eficacia en este tiempo fue del 89,66%, esta diferencia puede explicarse debido a que en el estudio de Palma et al 27.8% de los participantes recibieron una dosis menor a 155u.²² Al evaluar la eficacia a los 6 meses el estudio de Dodick et al demostró una eficacia del 47.1%,¹³ mientras que en nuestro estudio fue del 93.10%; Esta diferencia podría explicarse por la metodología en la selección de participantes de cada estudio; El estudio de Dodick fue un ensayo clínico en donde personal del proyecto evaluó a los participantes durante 20 días antes de ingresar al estudio,¹³ en cambio nuestro investigación al ser retrospectiva dependía de la información compartido por el participante durante su atención clínica y esto puede conllevar a inexactitudes en el cuadro clínico. Indistintamente se puede observar claramente el beneficio de la terapia con toxina botulínica A en ambos estudios.

Los participantes de nuestro estudio mostraron un puntaje inicial de HIT-6 alrededor de 68,5 muy similar a los 65,5% de Dodick,¹³ 68,9 de Khalil²⁹ y 66,6 de Cady.²³ A los 3 meses nuestros participantes presentaron una disminución de 11 puntos en esta escala, similar a lo descrito por Cady et al con 8 puntos. A los 6 meses encontramos una disminución de 14 puntos que es superior a lo descrito por Cady (9 puntos) o Dodick (4.8 puntos), consideramos que estos valores se deben a las diferencias metodológicas de los 3 estudios,^{13,23} sin embargo, en todos ellos se aprecia una disminución significativa del impacto de la cefalea en su vida diaria.

En el caso de la escala MIDAS la mediana del puntaje inicial de los participantes estuvo alrededor de 75 puntos, esto es superior a los 40 encontrados por Cady et al,²³ a los 3

meses de iniciado el tratamiento el puntaje de nuestros participantes disminuyó 60 puntos mientras que en el estudio de Cady fueron 21,²³ estos resultados muestran que los participantes del presente estudio se caracterizaban por una mayor afectación y sin embargo, la terapia produjo una disminución significativa del impacto de la enfermedad, con puntajes finales similares en ambos estudios.

En este estudio no se reportaron efectos adversos, y esto difiere de lo descrito en la literatura; Cady et al no identificaron efectos adversos a los 3 meses, sin embargo, a los 6 meses 15% de los participantes los reportaron.²³ Palma et al reportaron efectos en el 31,7% de los participantes,²² mientras que Dodick et al reportó efectos en el 62.4% de los participantes.¹³ Estas diferencias pueden ser a causa de la metodología utilizada, estos estudios de referencia utilizaron formularios para contabilizar efectos adversos y cefaleas o se trataban de ensayos clínicos prospectivos con un muy estricto seguimiento de los participantes, nuestro estudio al ser retrospectivo no nos permitió hacer estos ajustes y consideramos que esa puede ser la causa de no tener estos reportes.

Limitaciones

Nuestro estudio presenta principalmente dos limitaciones: la primera es el número de participantes; al ser un estudio que se enfoca en migraña refractaria, el número de posibles participantes es menor que en aquellos estudios enfocados en migraña crónica en general. Esta limitante disminuye la posibilidad de generalizar nuestros resultados con altos niveles de confianza a toda la población de pacientes, pero representa resultados importantes de un grupo que ha recibido el tratamiento. La segunda limitante es la calidad de la información y esto se debe al tipo de estudio, como en todo estudio retrospectivo solo es posible trabajar con datos ya disponibles que en muchos casos pueden estar incompletos, sin embargo, elegimos este debido a que nos permite obtener información preliminar sobre esta condición de manera rápida y a bajo costo, abriendo oportunidades para estudios más complejos en el futuro.

Conclusión

Los pacientes panameños con migraña crónica resistentes a la terapia convencional tienen características clínicas similares a las descritas en la literatura. La terapia con toxina botulínica A en Panamá, ha sido eficaz reduciendo los episodios de migraña y mejorando la funcionalidad y calidad de vida de estos pacientes.

Referencias

1. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdalalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden

- of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17(11):954–976. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30322-3)
2. Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Mohammadinasab R, Pourfathi H, Araj-Khodaei M, et al. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Front Neurol* 2022; 12: 800605. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.800605>
3. Aguilar-Shea AL, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice. *Aten Primaria* 2021; 54(2): 102208. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102208>
4. González-Oria C, Belvís R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Guerrero-Peral AL, Huerta M, et al. Document of revision and updating of medication overuse headache (MOH). *Neurología* 2021; 36(3):229-240. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.029>
5. Diener HC, Kropp P, Dresler T, Evers S, Förderreuther S, Gaul C, et al. Management of medication overuse (MO) and medication overuse headache (MOH) SI guideline. *Neurol Res Pract* 2022; 4(1):37. <https://doi.org/10.1186/s42466-022-00200-0>
6. Ornello R, Andreou AP, De Matteis E, Jürgens TP, Minen MT, Sacco S. Resistant and refractory migraine: clinical presentation, pathophysiology, and management. *EBioMedicine* 2024; 99: 104943. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104943>
7. Sacco S, Lampl C, Maassen van den Brink A, Caponnetto V, Braschinsky M, Ducros A, et al. Burden and attitude to resistant and refractory migraine: a survey from the European Headache Federation with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance. *Journal of Headache and Pain*. 2021;22(1): 39. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01252-4>
8. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia* 2010;30(5):599–609. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x>
9. Queiroz LP, Barea LM, Blank N. An epidemiological study of headache in Florianopolis, Brazil. *Cephalalgia* 2006;26(2):122–127. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00998.x>
10. Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D. Chronic migraine: definition, epidemiology, risk factors and treatment. *Rev Neurol* 2012;54(10):629-637. <https://doi.org/10.33588/rn.5410.2012170>
11. Tassorelli C, Tedeschi G, Sarchielli P, Pini LA, Grazzi L, Geppetti P, et al. Optimizing the long-term management of chronic migraine with onabotulinumtoxinA in real life. *Expert Rev Neurother* 2018;18(2):167–176. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1419867>
12. Ong JY, De Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics* 2017;15(2):274-290. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0592-1>
13. Dodick DW, Turkel CC, Degryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled results from

- the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50(6):921–936. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x>
14. Valecha J, Khandait H, Anagha SK, Gupta V, Kumawat S, Anamika FNU, et al. Migraine and heart: A reality check. *Glob Cardiol Sci Pract* 2023;2023(3):e202320. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2023.20>
 15. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: Prospective cohort study. *BMJ* 2017;357:j2099. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2099>
 16. Rendas-Baum R, Yang M, Varon SF, Bloudek LM, DeGryse RE, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. *Health Qual Life Outcomes* 2014;12(1):117. <https://doi.org/10.1186/s12955-014-0117-0>
 17. Gago-Veiga AB, Camiña Muñiz J, García-Azorín D, González-Quintanilla V, Ordás CM, Torres-Ferrus M, et al. Headache: What to ask, how to examine, and which scales to use. Recommendations of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. *Neurología (Engl Ed)* 2022;37(7):564-574. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.12.006>
 18. Bigal ME, Rapoport AM, Lipton RB, Tepper SJ, Sheftell FD. Assessment of migraine disability using the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire: a comparison of chronic migraine with episodic migraine. *Headache* 2003;43(4):336–342. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2003.03068.x>
 19. Broner SW, Bobker S, Klebanoff L. Migraine in Women. *Semin Neurol* 2017;37(6):601–610. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1607393>
 20. Palacios-Ceña D, Neira-Martín B, Silva-Hernández L, Mayo-Canalejo D, Florencio LL, Fernández-De-Las-Peñas C, et al. Living with chronic migraine: A qualitative study on female patients' perspectives from a specialised headache clinic in Spain. *BMJ Open* 2017;7(8):e017851. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017851>
 21. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: Results from the American migraine prevalence and prevention study. *Headache* 2012;52(10):1456–1470. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02223.x>
 22. Palma JA, Irímia P, Fernández-Torrón R, Ortega-Cubero S, Riverol M, Luquin M, et al. Experiencia clínica del tratamiento con onabotulinumtoxin A en pacientes con migraña refractaria. *Rev Neurol* 2012;54(12): 705-711. <https://doi.org/10.33588/rn.5412.2012141>
 23. Cady R, Schreiber C. Botulinum toxin type A as migraine preventive treatment in patients previously failing oral prophylactic treatment due to compliance issues. *Headache* 2008;48(6):900–913. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00953.x>
 24. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Airola G, Schiapparelli P, Benedetto C. Gender-related differences in migraine. *Neurological Sciences* 2020;41(Suppl 2):429-436. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04643-8>
 25. Loder S, Sheikh HU, Loder E. The prevalence, burden, and treatment of severe, frequent, and migraine headaches in US minority populations: Statistics from national survey studies. *Headache* 2015;55(2):214–228. <https://doi.org/10.1111/head.12506>
 26. Tepper D, Cabret-Aymat T por CM. La toxina botulínica tipo A (Botox). *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2014;54(4):789–790. <https://doi.org/10.1111/head.12347>
 27. Bron C, Sutherland HG, Griffiths LR. Exploring the Hereditary Nature of Migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021;17:1183-1194. <https://doi.org/10.2147/ndt.s282562>
 28. López-Bravo A, Quintas S, Mínguez-Olaondo A, Alpuente A, Nieves-Castellanos C, Pilar Navarro-Pérez M, et al. Grado de conocimiento de los pacientes con migraña sobre su tratamiento preventivo oral: resultados de un estudio nacional. *Neurología* 2025;40(3):249–255. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.11.008>
 29. Khalil M, Zafar HW, Quarshie V, Ahmed F. Prospective analysis of the use of OnabotulinumtoxinA (BOTOX) in the treatment of chronic migraine; real-life data in 254 patients from Hull, UK. *J Headache Pain* 2014;15(1):54. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-54>

Conflicto de interés: Los autores declaran que no existe conflicto de interés alguno asociado en la publicación de este manuscrito. Este trabajo fue financiado por los propios autores. El protocolo fue evaluado y aprobado por el comité institucional de ética de la investigación de la caja de seguro social y registrado con el código DENADOI-SIBI-0282022.

The Effectiveness of Immersive Virtual Reality for Spatial Learning Tasks in Two Diverse Age Groups

Efectividad de la Realidad Virtual Inmersiva Para Tareas de Aprendizaje Espacial en Dos Grupos Diversos de Edad

Bernardo Burgos-Muñoz,^{1,2} Emilia Soto-Aguayo,³ Luz Gómez-Martínez,¹ Álvaro Navarro-Soto,¹
Diego Oyarzun-González,¹ Rodrigo Montefusco-Siegmund¹

Abstract

Spatial learning is a critical function for our effective functioning in the world. Despite the importance of this function, its study has been limited to unrealistic contexts, hindering a deep understanding of its underlying mechanisms. Today's technological advancements allow us to study this phenomenon in environments close to natural ones, with the potential to perform physiological measurements that help us understand its mechanisms in humans. In this work, we aimed to evaluate the box room task implemented in an Immersive Virtual Reality System (IVRS) for studying spatial learning in humans. The sample consisted of healthy children and older adults, without neurological or psychiatric alterations. All participants successfully completed the task without any problems associated with the use of IVRS. Although in different ways, both children and older adults showed improvements in the three established performance measures used to assess their performance over the course of the rounds: time, travel distance, and number of errors. Our results support the effectiveness of the box room task implemented in an IVRS for studying spatial learning and navigation in humans. The flexibility of the task positions it as a valuable tool for investigating spatial cognition in a variety of populations with diverse characteristics.

Keywords: Virtual Reality, Spatial Learning, Spatial Navigation, Spatial Cognition

Resumen

El aprendizaje espacial es una función crítica para nuestro funcionamiento efectivo en el mundo. A pesar de su importancia, su estudio ha estado limitado a contextos poco realistas, lo que dificulta una comprensión profunda de sus mecanismos subyacentes. Los avances tecnológicos actuales nos permiten estudiar este fenómeno en entornos similares a los naturales. En este trabajo, nuestro objetivo fue evaluar la tarea Sala de Cajas implementada en un Sistema de Realidad Virtual Inmersivo (SRVI) para estudiar el aprendizaje espacial en humanos. La muestra consistió en niños sanos y adultos mayores, sin alteraciones neurológicas o psiquiátricas. Todos los participantes completaron con éxito la tarea sin problemas asociados al uso del SRVI. Aunque de diferentes maneras, tanto los niños como los adultos mayores mostraron mejoras en las tres medidas de rendimiento establecidas para evaluar su desempeño a lo largo de las rondas: tiempo, distancia recorrida y número de errores. Nuestros resultados apoyan la efectividad de la tarea Sala de Cajas implementada en un SRVI para estudiar el aprendizaje espacial y la navegación en humanos. La flexibilidad de la tarea la posiciona como una herramienta valiosa para investigar la cognición espacial en una variedad de poblaciones con diversas características.

Palabras clave: Realidad Virtual, Aprendizaje Espacial, Navegación Espacial, Cognición Espacial

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 35, N° 1, 2026

Introduction

The ability to navigate in space is a fundamental cognitive function that enables individuals to orient themselves and move effectively within their environment, facilitating socialization, food searching, and interaction with their surroundings.^{1,2} This skill is not only crucial for proper

environmental interaction but has also been established as a valuable indicator of cognitive health throughout the life cycle.³ From childhood to old age, the capacity to learn and remember routes, identify landmarks, and orient oneself in new spaces can be influenced by various factors, including neural development, aging, and life experiences.⁴ The

¹Institute for Movement and Human Occupational Sciences, Faculty of Medicine, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

²Audio Mining Laboratory (AuMiLab), Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

³SIG Center for Computer Graphics, Department of Computer & Information Science, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA.

Correspondencia:

Rodrigo Montefusco-Siegmund

Institute for Movement and Human Occupational Sciences, Faculty of Medicine, Universidad Austral de Chile.

Address: #1650 Rudloff Street, Valdivia, Chile

Phone: +569 69055499

E-mail: rodrigo.montefusco@uach.cl

decline of these abilities may serve as a key indicator of the onset of various neurological conditions, including neurodegenerative disorders such as Alzheimer's Disease.⁵

Despite its relevance, the study of spatial navigation faces multiple challenges, with the recreation of environments that effectively and naturally simulate real-world conditions being one of the most prominent.⁶ This situation emphasizes the need for research tools that are not only realistic but also precise, reliable, and adaptable to the capabilities and needs of different populations.⁷ In this context, Immersive Virtual Reality Systems (IVRS) emerge as an innovative technology capable of overcoming these limitations. By providing controlled and highly realistic environments, these systems allow users to experience navigation under conditions that closely resemble real life.⁸ One of their most notable features is the ability to generate natural sensorimotor perception, facilitating free movement within the virtual environment and the execution of actions such as bending down and turning one's head, akin to movements in the real world. This experience of free mobility not only enhances immersion but also promotes the integration of proprioceptive, vestibular, and optical flow information, which are crucial factors in the study of spatial navigation.⁹

In this context, the present work aims to evaluate the validity of an innovative task that we have implemented using IVRS for use in individuals across a wide age spectrum. This task, called "the boxes room," was previously developed in a desktop version, where participants were required to remain stationary in front of a screen while recording their responses using a mouse or joystick.¹⁰ Adapting this task to an IVRS allows not only for a more dynamic assessment of learning and spatial memory but also provides valuable insight into the neurophysiology underlying these processes under conditions that mimic natural interaction with the environment.¹¹ Furthermore, the use of IVRS may potentially reveal performance differences based on age, thereby contributing to the understanding of how cognitive capabilities related to navigation evolve throughout the lifespan.¹²

Methods

Participants

We recruited 22 children (11 girls; mean age 10.57, SD 0.76) and 23 older adults (21 women; mean age 66.78, SD 5.88). Children were enrolled through social media campaigns directed at their parents and caregivers, while older adults were selected from two local senior associations. According to parental reports, the children had no intellectual difficulties, learning disorders, or attention deficits. Similarly, the older adults reported no neurological or psychiatric disorders at the time of the study. All participants had normal or corrected-to-normal vision and reported having no prior experience with IVRS.

Before beginning, older adults provided informed consent, and children gave their assent, with additional consent obtained from their parents or caregivers. The entire research was conducted at the Institute for Movement and Human Occupational Sciences of the Austral University of Chile. The Scientific Ethics Committee of the Valdivia Health Service approved all study procedures.

Equipment

To perform the 'The Boxes Room' task, we used an IVRS, Vive Pro Eye, along with the Unity 3D game engine (Unity Technologies, San Francisco, CA, USA). This system includes a virtual reality headset (head-mounted display) and a wireless hand controller, allowing participants to interact with the virtual environment. The headset displays images at 90 Hz with a resolution of 1140 x 1600 pixels per eye, covering a visual field of 110°. 'The Boxes Room' was run on an HP Omen laptop equipped with an Intel(R) Core(TM) i7 9750H processor, 16 GB of RAM plus 32 GB of Intel Optane, and a 512 GB NVIDIA GeForce 2070 graphics card.

Procedure

Each participant was introduced into a virtual room measuring 3.5 x 3.5 virtual meters/real meters, with identical yellow gift boxes on the floor and elements such as doors, windows, objects, and paintings on the walls serving as spatial references (Fig. 1A). Participants were instructed to locate a specified number of target boxes as efficiently as possible, meaning in the shortest time and with the fewest errors. When a participant touched a target box, it changed to green, and an agreeable sound was immediately emitted. In contrast, when interacting with a non-target box, it turned red and was accompanied by an unpleasant sound. Once all the target boxes were found, the room would rotate randomly by 90°, 180°, or 270°, and a new round would begin, with the boxes reset to their original color.

Before starting the experiment, since all participants lacked prior experience with IVRS both groups underwent a training session. This session included free exploration of the virtual room, two practice rounds, and the opportunity to ask questions, which facilitated understanding of the task. Additionally, they were provided with information about the number of reward boxes and were informed that their positions would remain constant throughout all rounds of the experiment. However, no information was given regarding effective navigation strategies, the location of the reward boxes, visual reference cues, or other experimental conditions. Children completed 10 rounds in which they had to locate 5 target boxes out of a total of 25 available in the room. Meanwhile, older adults also completed 10 rounds, but only with 3 target boxes out of 9

available. This difference was established after conducting a pilot test, during which it was observed that older adults, in the absence of conditions such as dementia, faced various difficulties in understanding the task. This resulted in erratic behavior during the search for the target boxes, accompanied by a high degree of frustration and discouragement. A unique pattern for the distribution of the target boxes was used for each group, avoiding random biases (Fig. 1B and 1C). At the end, the IVRS equipment was removed, and participants' impressions were collected.

For an objective evaluation, three performance variables were determined: time to complete each search round (in seconds), distance traveled during the search (in virtual meters), and the number of errors per round (defined as touching a non-target box).

Analyses

We used Matlab 2019b (Mathworks Inc.) to perform all analyses. To assess the performance of both groups, we calculated the average of the three variables of interest for each round across all participants, which subsequently allowed us to determine relationships. For the children, we applied a two-term exponential model ($f_2(x) = ae(bx) + ce(dx)$) and then compared the performance between the second and tenth rounds using the paired Student's t-test, in addition to calculating the effect size using Hedges' *g*. In contrast, for the older adults, we employed Spearman's correlation.

The decision to use a different analytical approach for both groups is based on the intention to apply a model that offers a high degree of fit to the obtained results. This allows for a more accurate description of the learning process, thereby optimizing the validity and relevance of the findings.

Results

All participants successfully completed the task, and no adverse events or symptoms associated with "cybersickness" were reported during or after the conduct of the experiment.¹³

Children

Children were presented with a more challenging task where they had to find 5 target boxes in a 25-box array (Fig 1B; 5 x 5 boxes). The first round was excluded from the analysis as the search was entirely random. However, from the second round onwards, a sustained decrease was observed following a two-term exponential model, for search time (Fig. 2A left; $R^2 = 0.994$), distance traveled (Fig. 2B left; $R^2 = 0.987$), and the number of errors (Fig. 2C left; $R^2 = 0.951$). Performance consistently improved from round 2 to round 10, in terms of search time (2nd round 62.6 seconds +/- 39.3 SD to 10th round 17.4 seconds +/- 9.6 SD; Fig. 2A right; $p = 1.73 \times 10^{-5}$, paired t-test, Hedges' *g* = 1.54), distance traveled (2nd round 27.3 virtual meters +/- 12.8 SD to 10th round 11.1 virtual meters +/- 5.7 SD ; Fig. 2B right; $p = 2.53 \times 10^{-6}$, paired t-test, Hedges' *g* = 1.59), and the number of

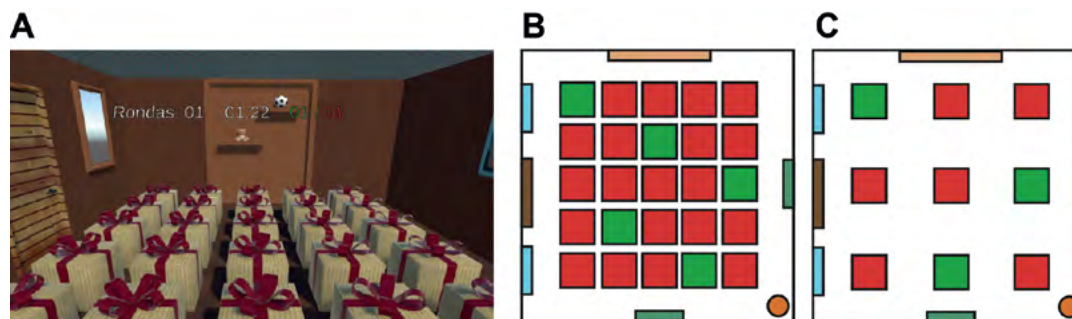


Figure 1. Box Room Task in a Immersive Virtual Reality System. **A.** Virtual room consisting of a 3.5 x 3.5 meter space. Visual cues are visible, and there is a 5 x 5 grid of boxes on the floor. **B.** Box distribution for children, where green squares represent target boxes and red boxes represent distractor boxes. Rectangles and squares of other colors show the distribution of other elements that serve as orientation cues. **C.** Same as B, but for older adults.

errors (2nd round 8.3 errors +/- 6.7 SD to 10th round 1.5 errors +/- 3.3 SD; Fig. 2C right; $p = 8.78 \times 10^{-5}$, paired t-test, Hedges' $g = 1.25$)

Older Adults

During the pilot phase of our task, older adults reported high levels of frustration and an inability to complete the task when set with 5 target boxes in a 25-box arrangement. For this reason, their task was adjusted to 3 target boxes in a 9-box arrangement (Fig 1C; 3 x 3 boxes).

The performance of older adults consistently improved across the rounds (Fig. 3, left panel). This performance follows an inverse linear relationship with the number of rounds for search time (Fig 3A right; $R = -0.78$, $p = 0.0086$,

Spearman correlation), distance traveled (Fig 3B right; $R = -0.78$, $p = 0.0086$, Spearman correlation), and the number of errors (Fig 3C right; $R = -0.63$, $p = 0.038$, Spearman correlation). Similar to the group of children, performance consistently improved from round 2 to round 10, in terms of search time (2nd round 34.4 seconds +/- 15.3 SD to 10th round 24.2 seconds +/- 13.1 SD; Fig. 3A right; $p = 5.63 \times 10^{-4}$, paired t-test, Hedges' $g = 0.7$), distance traveled (2nd round 10 virtual meters +/- 3.6 SD to 10th round 8 virtual meters +/- 4.1 SD ; Fig. 3B right; $p = 0.0108$, paired t-test, Hedges' $g = 0.51$), but not in the number of errors (2nd round 3.8 errors +/- 1.6 SD to 10th round 3.1 errors +/- 2 SD ; Fig. 3C right; $p = 0.15$, paired t-test, Hedges' $g = 0.37$)

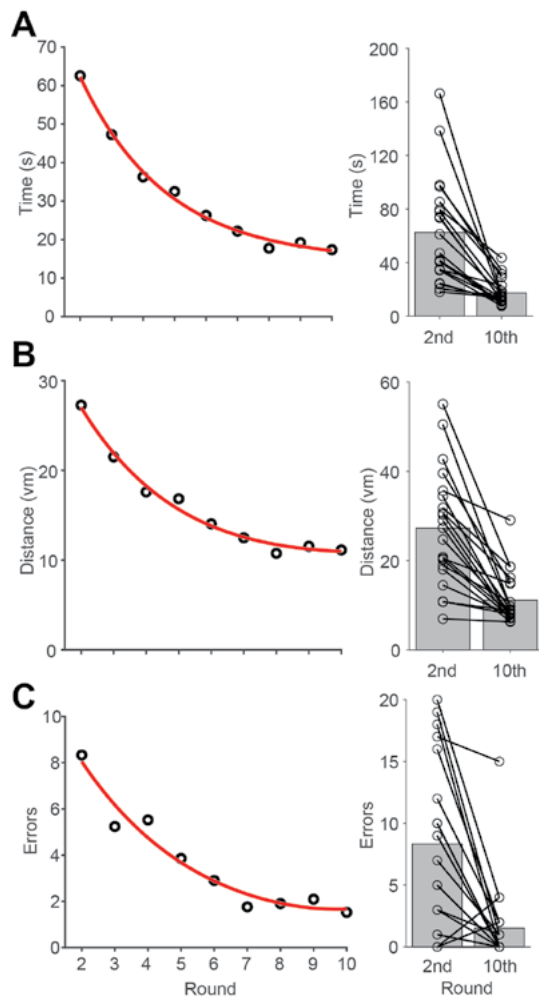


Figure 2. Performance in children. **A left.** Search time (s, seconds) across rounds. The circles represent the average value of all subjects. The red line represents the exponential fit. **A right.** Search time in the 2nd and 9th rounds. The bars show the average value of all volunteers. The circles represent the values of individual subjects. The lines connect the value of each individual in the 2nd and 9th round. **B and C,** the same as A, but for distance traveled (vm, virtual meters) and number of errors, respectively.

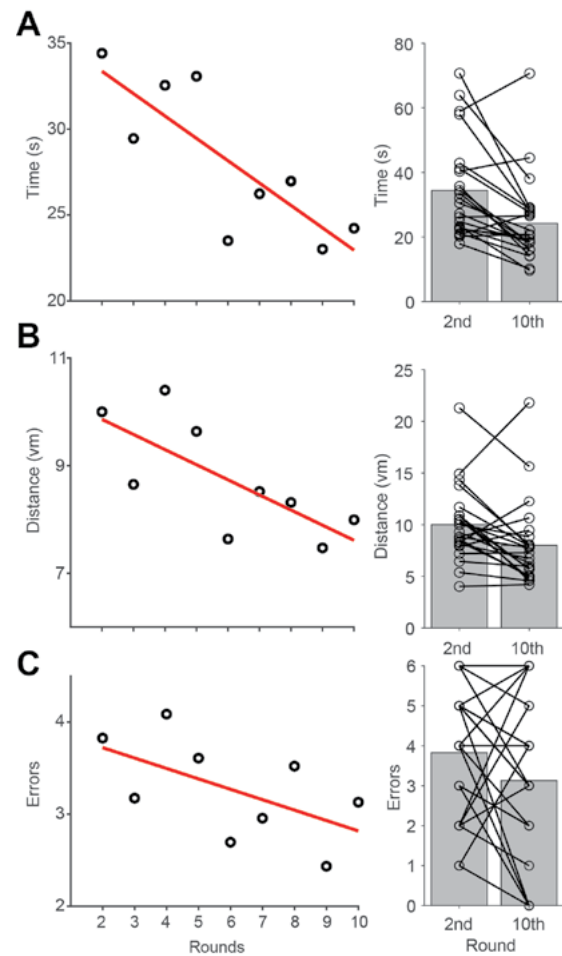


Figure 3. Performance in older adults. **A left.** Search time (s, seconds) across rounds. The circles represent the average value of all subjects. The red line represents the linear fit of the correlation. **A right.** Search time in the 2nd and 9th rounds. The bars show the average value of all volunteers. The circles represent the values of individual subjects. The lines connect each individual's value in the 2nd and 9th rounds. **B and C,** the same as A, but for distance traveled (vm, virtual meters) and number of errors, respectively.

Discussion

This study aimed to validate the use of an immersive virtual reality tool across two extremes of the life cycle. For this purpose, we implemented the "the boxes room" task, previously described in a non-immersive environment⁹ and widely used in various contexts.¹⁴⁻¹⁶ Standard measures of search time, distance traveled during the search, and number of errors were used to assess participants' performance during the spatial learning process.^{17,18}

As previously reported, individual performance improved consistently and significantly throughout the session, indicating the occurrence of spatial learning.¹⁹ Our results are in line with studies comparing the performance of older adults and young subjects in spatial learning tasks, including route learning²⁰ and recognition of critical and non-critical points after navigating a non-immersive virtual maze.⁷ Distinctly, the learning curves show different progressions for children and older adults. One possibility is that the course of learning indeed develops differentially, considering a range of other factors related to immersive spatial exploration that could either become more efficient with the maturation of the nervous system or deteriorate with age.²¹ Another, less exciting possibility could be an effect caused by the difference in the number of boxes or "targets" in the room. In studies conducted in non-immersive media, no change in the progression of spatial learning due to the total number of elements or targets in the room was observed, although this was not directly assessed.¹⁶ Instead, the reported progression is similar to that found in children (exponential type). Nevertheless, we should not dismiss the possibility of a ceiling effect, produced by a natural reduction in search times, travel distance, and errors, resulting from fewer options. Finally, a potential bias in our sample of older adults, which is predominantly female, could explain the discrepancy in the progression of spatial learning throughout the session between the group of children and older adults. Previous studies have shown significantly poorer progression in women aged 65-74 compared to men of the same age group.²² We believe this last option best explains the differences in spatial learning progression observed in our study. However, differences have been reported among age groups of men, so we cannot rule out the same effect in our work.²² Future studies should address this issue more thoroughly.

The use of an immersive system brings us closer to a more natural situation where the individual moves through space using their entire body, directing their gaze through head and eye movements to gather information from the environment that allows them to orient and position themselves in space and ultimately move towards the target. This opens up a series of opportunities for studying other variables related to spatial search that will be evaluated in future studies. Of particular interest are the use of eye movements to obtain information from spatial cues,²³ positioning strate-

gies to solve the task,²⁴ effects of experience on spatial learning,²⁵ and schema-based spatial learning,²⁶ among others. All this occurs in a more ecological context where the restriction of movement has been greatly overcome.

Search and positioning strategies help subjects efficiently solve the search task.²⁷ Although not evaluated, two search strategies were identified through observation of sessions and discussion with subjects at the end of their participation. The first strategy, more "egocentric" in nature, involves the participant, from the center of the room, turning their head to use reference points such as doors or paintings to locate nearby target boxes.²⁸ This was the most frequently adopted strategy. The second strategy, "allocentric", involves the participant positioning themselves at the edge of the room to obtain a panoramic view, facilitating the localization of boxes in relation to spatial references and other boxes.²⁸ This was the second most common strategy. Some participants employed a combination of both or less defined strategies. Future studies are necessary to understand how these strategies interact with aspects such as body movement,²⁹ eye fixation on spatial references,³⁰ familiarity with these references,³¹ and prior experience in egocentric and allocentric virtual environments, such as video games.³²

There has been a significant effort over the last decade to incorporate experimental paradigms that mimic real-life situations into research.³³ Traditionally, neuropsychological tests and questionnaires have been used to assess cognitive abilities, such as episodic memory, through tasks like recalling lists of words or recent events.³⁴ While these tests can identify certain abnormalities, they do not delve into understanding the underlying physiological mechanisms.³⁵ In response, more ecological tools have been developed that allow direct interaction in virtual environments, whether immersive or not.³⁶ A crucial aspect of spatial navigation in immersive virtual environments is the congruence between visual and motor movement, something not achievable with joysticks or keyboards, as the user remains stationary.³⁷ This congruence is essential for studying the physiology of cognitive processes, as our everyday experience involves free and coordinated movement, reflecting the natural functioning of our nervous system.³⁸ Breaking this coherence distorts our understanding of how these variables influence natural cognitive mechanisms. Ultimately, the use of ecological tasks allows us to get closer to understanding the actual actions of the brain, not just its capabilities.

As previously noted, it is crucial to adapt the difficulty of the task to the capabilities of each group studied.³⁹ Children require significant challenges to maintain their interest, while older adults benefit from less demanding tasks to avoid frustration.⁴⁰ Therefore, we adjusted the task to 25 total boxes and 5 target boxes for children, and 9 total boxes with 3 target boxes for older adults. A key focus

with older adults was to ensure they understood the task and comfortably adapted to the virtual environment. For this, we used explanatory diagrams and practical simulations. In addition, we implemented preliminary familiarization sessions with virtual reality to safely improve their mobility in the virtual environment. It was also important to exclude those at high risk of falls, dizziness, or vestibular problems, using questionnaires and specific tools to identify these conditions.⁴¹ Our task design allows for easy adjustment of the total number of boxes, target boxes, their placement, and the number of rounds via an interactive menu. This facilitates the investigation of both spatial learning within a session and spatial memory, i.e., how the locations of the "target" boxes are retained in a subsequent assessment session. We can examine various variables that might influence memory, either within the same group or among different groups of participants; such as time between sessions, drug use, sleep quality, stress, or the impact of the virtual experience.

As previously mentioned, there are multiple tools, tests, surveys, and questionnaires to evaluate various cognitive functions in general and hippocampal-dependent memory in particular.^{42,43} However, there are no modern tools that allow for an integrated and functional evaluation of the latter,⁴⁴⁻⁴⁶ i.e., that can determine the impairments and compensations a patient may have. We believe this is a promising path for developing a new line of cognitive function assessment in which the patient is evaluated in a realistic context.⁴⁷

The absence of an objective clinical assessment to characterize the subjects in our sample represents a limitation in the development of our study. Consequently, it is possible that unconsidered factors initially may have influenced the results obtained. Future research should incorporate a comprehensive sociodemographic and clinical characterization of the study participants.

Conclusions

The results obtained by participants, both children and older adults, in the three established performance measures support the validity and safety of the "Box Room" task implemented in an IVRS for studying spatial learning and navigation in humans. The absence of reported adverse events suggests that both groups adapted well to the IVRS and the cognitive challenges posed by the task, particularly highlighting the ability of older adults to face technological challenges without prior experience.

In conclusion, the implementation of this task represents an innovative and ecologically valid tool for studying spatial cognition in humans. This tool is applicable to individuals at various stages of the life cycle, and potentially to people diagnosed with different disorders. By providing a more natural and realistic context for assessing spatial memory and other cognitive functions, these tools have

the potential to uncover aspects of cognition that were previously difficult to evaluate, thus paving the way for more effective and personalized interventions.

References

1. Fernández-Velasco P, Spiers HJ. Wayfinding across ocean and tundra: what traditional cultures teach us about navigation. *Trends Cogn Sci.* 2024;28(1):56–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2023.09.004>
2. Gazova I, Vlcek K, Laczó J, Nedelska Z, Hyncicova E, Mokrisova I, et al. Spatial navigation—a unique window into physiological and pathological aging. *Front Aging Neurosci.* 2012;4:16. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2012.00016>
3. Lester AW, Moffat SD, Wiener JM, Barnes CA, Wolbers T. The aging navigational system. *Neuron.* 2017;95(5):1019–35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.037>
4. Allen GL, Kirasic KC, Rashotte MA, Haun DBM. Aging and path integration skill: kinesthetic and vestibular contributions to wayfinding. *Percept Psychophys.* 2004;66(1):170–9. <https://doi.org/10.3758/BF03194870>
5. Plácido J, de Almeida CAB, Ferreira JV, de Oliveira Silva F, Monteiro-Junior RS, Tangen GG, et al. Spatial navigation in older adults with mild cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2022;165:111852. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.111852>
6. Schöberl F, Zwergal A, Brandt T. Testing navigation in real space: contributions to understanding the physiology and pathology of human navigation control. *Front Neural Circuits.* 2020;14:6. <http://dx.doi.org/10.3389/fncir.2020.00006>
7. Zhong JY, Moffat SD. Age-related differences in associative learning of landmarks and heading directions in a virtual navigation task. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:122. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2016.00122>
8. Kaiser AP, Villadsen KW, Samani A, Knoche H, Evald L. Virtual reality and eye-tracking assessment, and treatment of unilateral spatial neglect: systematic review and future prospects. *Front Psychol.* 2022;13:787382. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2022.787382>
9. Kafri M, Weiss PL, Zeilig G, Bondi M, Baum-Cohen I, Kizony R. Performance in complex life situations: effects of age, cognition, and walking speed in virtual versus real life environments. *J Neuroeng Rehabil.* 2021;18(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12984-021-00830-6>
10. Cánovas R, Espínola M, Iribarne L, Cimadevilla JM. A new virtual task to evaluate human place learning. *Behav Brain Res.* 2008;190(1):112–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2008.02.024>
11. Jeung S, Hilton C, Berg T, Gehrke L, Gramann K. Virtual reality for spatial navigation. En: *Virtual Reality in Behavioral Neuroscience: New Insights and Methods.* Cham: Springer International Publishing. 2023;103–29.

- https://doi.org/10.1007/7854_2022_403
12. Díaz-Orueta U, Climent G, Cardas-Ibanez J, Alonso L, Olmo-Osa J, Tirapu-Ustarroz J. Memory assessment by means of virtual reality: its present and future. *Rev Neurol*. 2016;62(2):91–6. <https://doi.org/10.33588/rn.6202.2015453>
 13. Lorca M, Araya E, Monrroy M, Enríquez J, Moscoso P, Montefusco R, et al. Experience of the use and presence of cyber disease in immersive virtual reality exposure in urban community-dwelling older adults. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2025;60(4):101634. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2025.101634>
 14. Cánovas R, León I, Serrano P, Roldán MD, Cimadevilla JM. Spatial navigation impairment in patients with refractory temporal lobe epilepsy: evidence from a new virtual reality-based task. *Epilepsy Behav*. 2011;22(2):364–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.07.021>
 15. Rosas K, Parrón I, Serrano P, Cimadevilla JM. Spatial recognition memory in a virtual reality task is altered in refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28(2):227–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.05.010>
 16. Tascón L, Di Cicco C, Piccardi L, Palmiero M, Bocchi A, Cimadevilla JM. Sex differences in spatial memory: comparison of three tasks using the same virtual context. *Brain Sci*. 2021;11(6):757. <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci11060757>
 17. Barnes CA, Nadel L, Honig WK. Spatial memory deficit in senescent rats. *Can J Psychol*. 1980;34(1):29–39. <https://doi.org/10.1037/h0081022>
 18. Astur RS, Taylor LB, Mamelak AN, Philpott L, Sutherland RJ. Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task. *Behav Brain Res*. 2002;132(1):77–84. [http://dx.doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00399-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00399-0)
 19. Moffat SD, Zonderman AB, Resnick SM. Age differences in spatial memory in a virtual environment navigation task. *Neurobiol Aging*. 2001;22(5):787–96. [http://dx.doi.org/10.1016/s0197-4580\(01\)00251-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0197-4580(01)00251-2)
 20. Taillade M, N’Kaoua B, Sauzéron H. Age-related differences and cognitive correlates of self-reported and direct navigation performance: the effect of real and virtual test conditions manipulation. *Front Psychol*. 2016;6:1234. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2015.02034>
 21. Zhang J-X, Wang L, Hou H-Y, Yue C-L, Wang L, Li H-J. Age-related impairment of navigation and strategy in virtual star maze. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02034-y>
 22. Nazareth A, Huang X, Voyer D, Newcombe N. A meta-analysis of sex differences in human navigation skills. *Psychon Bull Rev* 2019; 26(5):1503–28. <https://doi.org/10.3758/s13423-019-01633-6>
 23. Harris T, Hagg J, Pletzer B. Eye movements during navigation in a virtual environment: sex differences and relationship to sex hormones. *Front Neurosci*. 2022;16:755393. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.755393>
 24. Qiu Y, Wu Y, Liu R, Wang J, Huang H, Huang R. Representation of human spatial navigation responding to input spatial information and output navigational strategies: an ALE meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;103:60–72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.06.012>
 25. Mohammadian J, Najafi M, Miladi-Gorji H. Effect of enriched environment during adolescence on spatial learning and memory, and voluntary consumption of morphine in maternally separated rats in adulthood. *Dev Psychobiol*. 2019;61(4):615–25. <https://doi.org/10.1002/dev.21808>
 26. Van Kesteren MTR, Brown TI, Wagner AD. Learned spatial schemas and prospective hippocampal activity support navigation after one-shot learning. *Front Hum Neurosci*. 2018;12:486. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00486>
 27. Rahman Q, Sharp J, McVeigh M, Ho M-L. Sexual orientation-related differences in virtual spatial navigation and spatial search strategies. *Arch Sex Behav*. 2017;46(5):1279–94. <http://dx.doi.org/10.1007/s10508-017-0986-5>
 28. Zaehle T, Jordan K, Wüstenberg T, Baudewig J, Dechent P, Mast FW. The neural basis of the egocentric and allocentric spatial frame of reference. *Brain Res*. 2007;1137:92–103. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2006.12.044>
 29. Wexler M. Voluntary head movement and allocentric perception of space. *Psychol Sci*. 2003;14(4):340–6. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.14491>
 30. Davis R, Sikorskii A. Eye tracking analysis of visual cues during wayfinding in early stage Alzheimer’s disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2020;49(1):91–7. <https://doi.org/10.1159/000506859>
 31. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RSJ, et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(8):4398–403. <https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>
 32. De Castell S, Larios H, Jenson J. Gender. Videogames and navigation in virtual space. *Acta Psychol*. 2019;199:102895. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpsy.2019.102895>
 33. Burns PC. Navigation and the mobility of older drivers. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1999;54(1):S49–55. <http://dx.doi.org/10.1093/geronb/54b.1.s49>
 34. Bruno D, Slachevsky A, Fiorentino N, Rueda DS, Bruno G, Tagle AR, et al. Validación argentino-chilena de la versión en español del test Addenbrooke’s Cognitive Examination III para el diagnóstico de demencia. *Neurología*. 2020;35(2):82–8. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.06.004>
 35. Cogné M, Taillade M, N’Kaoua B, Tarruella A, Klinger E, Larrue F, et al. The contribution of virtual reality to

- the diagnosis of spatial navigation disorders and to the study of the role of navigational aids: a systematic literature review. *Ann Phys Rehabil Med.* 2017;60(3):164–76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2015.12.004>
36. Diersch N, Wolbers T. The potential of virtual reality for spatial navigation research across the adult lifespan. *J Exp Biol.* 2019;222(1). <http://dx.doi.org/10.1242/jeb.187252>
 37. Stramba-Badiale C, Tuena C, Goulene KM, Cipresso P, Morelli S, Rossi M, et al. Enhancing spatial navigation skills in mild cognitive impairment patients: a usability study of a new version of ANTaging software. *Front Hum Neurosci.* 2024;17:1–12. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2023.1310375>
 38. Hejtmanek L, Starrett M, Ferrer E, Ekstrom AD. How much of what we learn in virtual reality transfers to real-world navigation?. *Multisens Res.* 2020;33(4–5):479–503. <http://dx.doi.org/10.1163/22134808-20201445>
 39. Van der Staay FJ, Gieling ET, Pinzón NE, Nordquist RE, Ohl F. The appetitively motivated “cognitive” hole-board: A family of complex spatial discrimination tasks for assessing learning and memory. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(1):379–403. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.07.008>
 40. Dodge NC, Thomas KGF, Meintjes EM, Molteno CD, Jacobson JL, Jacobson SW. Spatial navigation in children and young adults with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 2019;43(12):2536–46. <http://dx.doi.org/10.1111/acer.14210>
 41. Podsiadlo JD, Bscpt S, Richardson MDJ. The timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for frail Elderly Persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(2):142–8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>
 42. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695–9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
 43. Almaguer-Rodríguez AG, Riquelme-Heras H, Gómez-Gómez C, Méndez-Espinosa E, Gutiérrez-Herrera R, Ordoñez-Azua Y. Evaluation of the daily cognitive function of adults and elderly adults through the use of ECog (everyday cognition). *Revista Ecuatoriana de Neurología.* 2023;32(3):40–46. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol32300040>
 44. Opitz B. Memory function and the hippocampus. *Frontiers of Neurology and Neuroscience.* S. Karger AG; 2014.p. 51–9. <https://doi.org/10.1159/000356422>
 45. Marreros-Tananta J, Guerrero-Alcedo JM. Psychometric properties of the neuropsychological evaluation test – Neuropsi in peruvian population. *Revista Ecuatoriana de Neurología.* 2022;31(1): 40–48. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol31100040>
 46. Zegarra-Valdivia JA, Chino-Vilca BN, Paredes-Manrique CN. Cognitive impairment prevalence in peruvian middle-Age and elderly adults. *Revista Ecuatoriana de Neurología.* 2023;32(1):43–54. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol32100043>
 47. Bauer ACM, Andringa G. The potential of immersive virtual reality for cognitive training in elderly. *Gerontology.* 2020;66(6):614–23. <http://dx.doi.org/10.1159/000509830>

Funding: *This work was supported by Instalación-VIDCA INS-INV-2020-31.*

Declaration of interests: *The authors declare that they have no conflicts of interest.*

Bases Neurofisiológicas y Neuropsicológicas Implicadas en las Conductas Delictivas: Una Revisión Sistemática

Neurophysiological and Neuropsychological Bases Implicated in Delinquent Behaviors: A Systematic Review

Kevin Alexander Molina Sáenz,¹ Carlos Ramos-Galarza²

Resumen

Las estructuras neurofisiológicas y neuropsicológicas son factores que pueden estar implicados en el cometimiento de conductas delictivas, no obstante, su evaluación en el campo pericial forense está lejos de ser considerado una prueba o sustento en los casos judiciales en nuestro contexto. El objetivo de esta investigación fue identificar las bases neurofisiológicas y neuropsicológicas implicadas en las conductas delictivas a través de una revisión sistemática cuantitativa. Para ello, se tomó en cuenta investigaciones previas alojadas en Scopus y Pubmed. Por tal razón, se identificaron un total 15 artículos analizados a través de la aplicación de criterios de inclusión y exclusión. Los resultados sugieren que, la mayoría de estructuras neurofisiológicas implicadas en los delitos, provienen de zonas ligadas al lóbulo frontal y del sistema límbico o aledañas. De igual forma, se identificó que los individuos que cometieron los delitos presentan deficiencias neuropsicológicas relacionadas a la toma de decisiones, autorregulación, reconocimiento emocional, agresividad, anticipación, planificación, entre otras. En conclusión, se pudo identificar que efectivamente los evaluados presentan anomalías neurofisiológicas y neuropsicológicas, sin embargo, el cometimiento de las conductas delictivas depende también de otros factores biológicos y sociales. Finalmente, la revisión sistemática abre la brecha a la importancia de incluir la evaluación neuropsicológica forense para el esclarecimiento de los delitos, generando así una prueba más en los procesos judiciales.

Palabras clave: cerebro, criminal, delincuente, neuropsicología, neurofisiología

Abstract

Neurophysiological and neuropsychological structures are factors that may be involved in the commission of criminal behavior, however, their evaluation in the forensic expert field is far from being considered as evidence or support in court cases in our context. The objective of this research was to identify the neurophysiological and neuropsychological bases involved in criminal behaviors through a quantitative systematic review. For this purpose, previous research housed in Scopus and Pubmed was taken into account. For this reason, a total of 15 articles were identified and analyzed through the application of inclusion and exclusion criteria. The results suggest that most of the neurophysiological structures involved in crimes come from areas linked to the frontal lobe and the limbic system or nearby. Likewise, it was identified that offenders present neuropsychological deficiencies related to decision-making, self-regulation, emotional recognition, aggressiveness, anticipation, planning, among others. In conclusion, it was possible to identify that those evaluated do indeed present neurophysiological and neuropsychological anomalies; however, the commission of criminal behaviors also depends on other biological and social factors. Finally, the systematic review opens the gap to the importance of including forensic neuropsychological evaluation for the clarification of crimes, thus generating one more piece of evidence in judicial processes.

Keywords: brain, criminal, criminal offender, neuropsychology, neurophysiology

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 35, N° 1, 2026

Introducción

Previamente en el siglo XX se genera el debate respecto a la libertad de los individuos para la toma de decisiones en un acto delictivo, en donde la neurociencia cuestiona la relación entre procesos y fenómenos mentales con el aspecto biológico y físico.¹ Dada esta visión, estudios

previos como el de Orozco y Alvear,² en adolescentes con reinserción social, se comprobó que estos presentan conductas delictivas mostrando un deterioro en la corteza prefrontal dorsolateral y sus funciones ejecutivas. Así, nos permite debatir sobre la implicación de las estructuras neurofisiológicas en el cometimiento de los delitos.

¹Facultad de Psicología. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito, Ecuador.

²Facultad de Salud y Bienestar. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito, Ecuador.

Correspondencia:

Carlos Ramos-Galarza, PhD.

Profesor de la Facultad de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Av. 12 de octubre y Roca.

E-mail: caramos@puce.edu.ec

Investigaciones previas en neurociencias denotan el uso de técnicas que permiten indagar en aspectos como la psicopatía o el trastorno antisocial, etc. A nivel general, se han empleado técnicas de investigación neurológica desde hace más de 50 años como la imagen computarizada, tomografías por emisión de positrones, entre otras que han permitido a los científicos estudiar áreas del cerebro a su antojo sin intervenciones de tipo quirúrgicas en los individuos.³ Por tal motivo, no es descabellado soñar con el implemento de estas herramientas en el campo forense y la evaluación de los delitos.

No obstante, estas técnicas han sido cuestionadas en el pasado. Sin embargo, los aportes investigativos de estas técnicas para la comprensión del crimen demuestran que es posible localizar con certeza las zonas del cerebro que están implicadas en la personalidad, así como el deterioro o lesión de estas que pueden influir en el cambio de comportamiento.⁴ Estos descubrimientos permiten entender la evolución de las ciencias forenses y originar herramientas que brinden ayuda para la comprensión de las conductas delictivas.⁵ Por tal motivo, es importante su uso en la evaluación forense.

Con los estudios previos y la tecnología actual se puede estudiar el cerebro humano con técnicas no invasivas que han permitido ubicar determinadas funciones, incluso sentimientos o determinaciones morales. Esto es posible gracias al empleo de escáneres como la tomografía por emisión de positrones o las pruebas con registros electroencefalográficos computarizados, gracias a esto nos permitirá entender trastornos seniles e incluso a inhibir conductas antisociales a futuro.⁴ De tal modo que, a nivel legal, conseguiremos prevenir conductas criminales gracias a los conocimientos de las técnicas de neuroimagen.

La neurofisiología, la clínica específicamente, es una disciplina encargada del estudio fisiopatológico presente en los diferentes síndromes y enfermedades del sistema nervioso central y periférico.⁶ Con esta aproximación, en lo forense y ámbito legal, existe un interés del sistema judicial en trasladar los conocimientos de esta rama de la neurociencia a la regulación legislativa, en donde investigaciones demuestran la presencia de bases neurobiológicas en conductas delictivas como la violencia.⁷

Por su parte, la neuropsicología es una rama de la neurociencia que se encarga del estudio de la relación existente entre cerebro, procesos cognitivos superiores y la conducta del ser humano,⁸ es el camino de unión entre la neurología, la psiquiatría y la psicología.⁹ Como disciplina forense una de sus características es la indagación en establecer perfiles e informes sobre alteraciones neurocognitivas que se pueden derivar de un daño cerebral.¹⁰ Convirtiéndose así en una ciencia auxiliar de la justicia, informando desde los aspectos del funcionamiento cerebral a los entes de la ley.

Las conductas delictivas pueden ser comprendidas desde diferentes modelos explicativos. Desde la neuropsicología forense estas se entienden a partir de la evaluación de alteraciones cognitivas en personas que muestran conductas antisociales, en donde ciertas estructuras cerebrales como la corteza prefrontal, sistema límbico, amígdala o hipocampo guardan relación con las conductas pro-sociales y en su contraparte, cuando están afectadas, con aquellas de tipo antisocial o de agresividad.¹¹ Por ende, una disfunción en dichas estructuras cerebrales podría generar repercusiones en los comportamientos socialmente aceptables y derivar en problemas legales.

A nivel judicial y legal es importante tomar en consideración los componentes biológicos de la conducta criminal. Por tal razón, es relevante pues brinda una nueva perspectiva para comprender la conducta criminal al identificar factores patológicos, disfunciones o trastornos orgánicos que otorguen una explicación a la conducta delictiva,¹² en donde la biología criminológica considera que el ser humano antisocial es un ser con antecedentes genéticos, hereditarios y con procesos anatómo fisiológicos que influyen en la participación del crimen.¹³

En nuestro contexto las neurociencias y su aplicación en lo legal aún está lejos de convertirse en una normalidad. El vacío que se pretende solventar en esta investigación es abrir la brecha al interés por un auge de la aplicación de la neuropsicología forense en lo legal, pues ésta y otras neurociencias pueden ser de gran utilidad para el ejercicio de la justicia al lograr calificar de manera más objetiva y certera la conducta humana o incluso sobre la veracidad del testimonio.¹⁴ La aportación es dar voz al trabajo forense neuropsicológico y que sea igual de relevante que la psicología forense en lo legal.

Por tanto, es factible realizar esta investigación para llenar el vacío existente sobre investigaciones de este tipo en nuestro contexto y afianzar el aporte del mismo a través de un análisis y revisión sistemática cuantitativa de estudios previos. Esto permitirá llegar a una mejor aproximación de lo que implica una evaluación de la estructuras cerebrales e implicaciones neuropsicológicas implicadas en las conductas criminales. Así, se puede aportar y considerar que estos conocimientos pueden ser muy relevantes en los juicios y en la imputabilidad debatida tanto en estos ambientes, logrando así un mejor ejercicio de la justicia.

Esta revisión sistemática se realiza dado que los estudios respecto a esta temática son muy poco desarrollados en nuestro contexto Latinoamericano. La aplicación de la evaluación neuropsicológica forense, como una fuente importante para el debate en los procesos judiciales sobre la imputabilidad y penas, aún está lejos de convertirse en una realidad y en una ciencia que aporte desde su campo científico al esclarecimiento de los delitos. De tal modo que, su instauración total en el campo pericial podría

beneficiar a la toma de decisiones basándose en la objetividad que las evaluaciones neuropsicológicas pueden brindar como la aplicación de baterías e instrumentos específicos y la indagación de las anomalías neurofisiológicas de los delincuentes.

Método

Diseño de Investigación

El presente estudio tiene como objetivo identificar las bases neurofisiológicas y neuropsicológicas implicadas en las conductas delictivas. Para ello se realizará una revisión sistemática cuantitativa con el fin de identificar aquellos estudios que denoten las áreas cerebrales y las características neuropsicológicas relacionadas con los individuos que han cometido delitos de todo tipo. A través de esta revisión sistemática, se indagará a profundidad aquellos estudios científicos relevantes y pertinentes a la temática, asimismo estos estarán sometidos a una extracción y selección exhaustiva y de calidad que, posteriormente a su selección, los datos encontrados serán presentados de forma estandarizada y descriptiva.

Estrategia de Búsqueda

Previamente al establecimiento del tema de investigación se llevó a cabo un sondeo respecto a estudios previamente realizados, con el fin de evitar errores propios de la investigación que puede ser muy delimitada. Por lo tanto, los artículos que serán objeto del análisis del presente estudio se los seleccionará a través de la indagación en bases de datos por medio de la búsqueda de palabras clave o variables de estudio.

Evaluación de la Calidad Metodológica

Al ser una revisión sistemática cuantitativa de la literatura resulta complejo encontrar artículos sumamente precisos, es decir, que contengan el mismo título, las mismas muestras de estudio o que estos se encuentren realizados en el idioma español, entre otros aspectos. No obstante, esto implica un reto de investigación respecto a la búsqueda y el análisis exhaustivo de estudios relacionados con la temática a investigar para solventar las preguntas de investigación para realizar un consenso y conocimiento actualizado. Asimismo, existen limitaciones propias de esta metodología que implican la gran variabilidad de los estudios y en ocasiones el acceso restringido a ellos. Sin embargo, esto no impide su realización, al contrario, motiva a una búsqueda más profunda de información relevante.

Extracción de Datos

La extracción de los artículos más idóneos y relevantes para esta investigación se los realizó paso a paso a través de la metodología propia de una revisión siste-

mática cuantitativa. Para ello, de los artículos encontrados en primera instancia, se descartaron aquellos que se dupliquen en las bases de datos, por lo que, solamente se incluirán aquellos que guarden relación con las palabras clave, la temática a investigar y que cumplan con los criterios de inclusión establecidos previamente. Dejando así una muestra total de 15 artículos incluidos para el análisis y la realización de esta revisión sistemática.¹⁵⁻²⁹

Métodos para Resumir y Sintetizar los Datos

Una vez los artículos se han seleccionado, la recopilación de sus características e información relevante se lo plasmará por medio de una tabla de extracción de información detallada y ordenada. Esto permitirá un manejo adecuado de los datos y hallazgos encontrados para cada uno de los artículos. De igual forma, las características de los estudios como su lugar de origen, la cantidad de participantes, su edad o cualquier otra variable relevante se las sintetizará y, eventualmente, se las va a poder visualizar a través de gráficos propios de la estadística descriptiva con el fin de analizarlos para extraer conclusiones a posterior durante la investigación.

Control de Sesgos en el Proceso de Revisión

Algunos de los sesgos implicados en la selección de artículos es la posible presencia de más estudios realizados en idioma inglés que en español, lo que podría implicar un sesgo en cuanto a la traducción, sin embargo, esto no limita la investigación. Por otra parte, se puede presentar la adversidad relacionada a la existencia de más artículos de tipo teórico que aquellos de tipo empírico y/o experimental relacionados con el tema, además de la existencia de más información importante en fuentes de tipo gris como libros. Sin embargo, pese a poder presentarse este tipo de sesgos en la realización del estudio, estos serán controlados y contrarrestados con la supervisión del director de investigación. Finalmente, el sesgo más importante está relacionado con el pago por el acceso a artículos que enriquecerían mucho más la investigación.

Palabras Clave de Búsqueda

Se emplearon las palabras clave tanto en idioma inglés como en español “cerebro, criminal, delincuente, neuropsicología, neurofisiología” “brain, criminal, criminal offender, neuropsychology, neurophysiology.”, esto con el fin de que la investigación se sustente en los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Para la realización de la investigación se tomaron en cuenta estudios científicos publicados en inglés y español a partir del año 2019 en adelante dado que no existe un número considerable de investigaciones muy actuales

referentes al tema, asimismo, todos aquellos relacionados al ámbito forense y las neurociencias con cobertura global; con metodología cuantitativa y que se encuentren indexados en las bases de datos establecidas. Por lo tanto, se descartaron investigaciones como: aquellas realizadas y publicadas fuera del rango de tiempo, artículos no incluidos en las bases de datos establecidas, estudios en otros idiomas que no pertenecen al idioma inglés o español, investigaciones con metodología cualitativa o de revisión sistemática, investigaciones sin relación con el ámbito forense y las neurociencias, investigaciones con acceso parcial a su contenido y, finalmente, aquellas que necesiten de un pago para ingresar a su contenido.

Bases de Búsqueda

Se emplearon las bases de datos Scopus y Pubmed.

Datos de Extracción

A fin de analizar los datos de las investigaciones, se diseñó una tabla para llegar a la extracción de los estudios para clasificar y seleccionar los artículos de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión estipulados previamente (Anexo 1), dejando así un total de 15 investigaciones. Para la revisión sistemática de las investigaciones obtenidas se llevó a cabo a través de los siguientes pasos, visualizados en la figura 1.

La búsqueda total de artículos seleccionados fue en idioma inglés y español a través de la búsqueda las palabras clave establecidas con anterioridad y con la ayuda de los filtros de las bases de datos en Scopus y Pumed. Posteriormente, se descartaron aquellos artículos duplicados

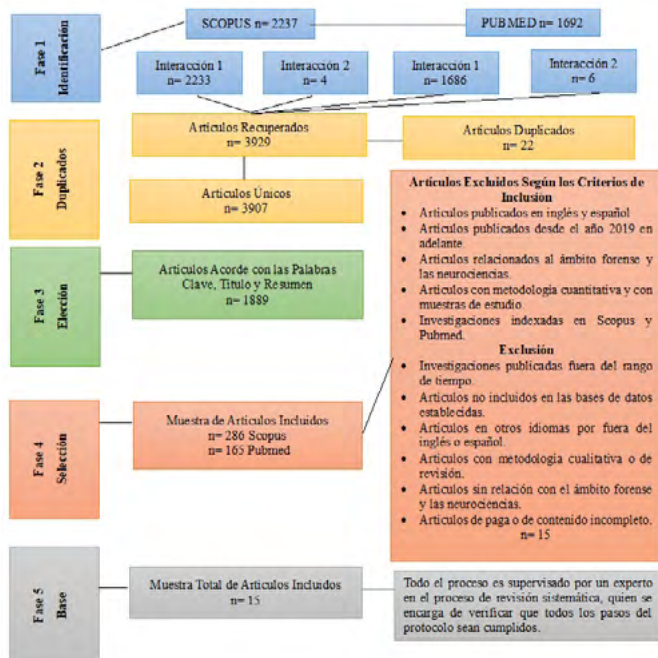


Figura 1. Diagrama de flujo de la metodología.

presentes en ambas bases de datos. Como siguiente paso fue la etapa de elegibilidad en donde se tomaron en cuenta los criterios tanto de inclusión como de exclusión con el objetivo de seleccionar los artículos afines con esta investigación. Luego de esta etapa se llevó a cabo la selección y descarga los artículos tomando en cuenta los criterios previamente mencionados y establecidos. Finalmente, se desarrolló una supervisión constante de un experto en revisión sistemática para realizar sondeos continuos respecto a la inclusión de los estudios y garantizar que estos sean correctos a fin de que cumplan con todos los requisitos para el análisis y desarrollo de esta investigación.

Resultados

Posterior a la revisión sistemática de 15 artículos, a continuación, se presentan los resultados a través de un proceso estadístico descriptivo de los aspectos más relevantes que responden a las preguntas y objetivos de investigación planteados. Del mismo modo, estos datos obtenidos permitirán generar la discusión e interpretación de los hallazgos más importantes pertinentes a este estudio de revisión.

Año de Publicación

Como criterio de inclusión para este estudio se tomó en cuenta artículos científicos que datan a partir del año 2019 en adelante, lo cual permite identificar los conocimientos más actualizados dentro de esta temática. A continuación, en la figura 2, se muestran los años de publicación de los 15 artículos empleados en esta revisión sistemática.¹⁵⁻²⁹

Tamaño de la muestra

En los artículos analizados se encontró una muestra total de 656 participantes experimentales dispersos en las distintas investigaciones, con una media $M = 47.73$ y una desviación estándar $SD = 48.91$, demuestra que en este tipo de investigaciones las muestras de participantes son

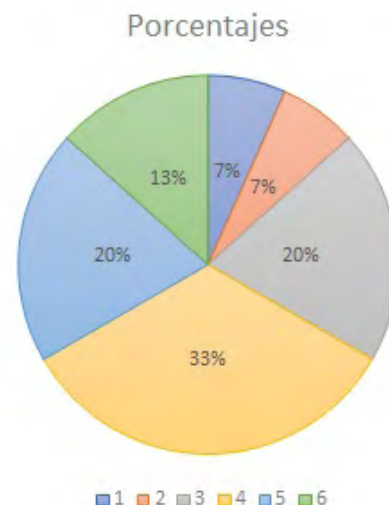


Figura 2. Porcentaje de los artículos por años.

pequeñas. Estos resultados y la cantidad de participantes para cada estudio se reflejan en la siguiente figura 3.¹⁵⁻²⁹

Edad de los Participantes

La edad de los participantes varió mucho en cada una de las investigaciones, sin embargo, la mayoría de encarcelados por conductas delictivas refieren ser adultos mayores de 18 años y solamente en un estudio se trabajó con participantes menores a esta edad. Con una media $M = 32.38$ y una desviación estándar $SD = 18.09$, en la siguiente figura 4, se visualizan la edad de los participantes de los artículos analizados.¹⁵⁻²⁹

Género de los Participantes

Los participantes de las investigaciones analizadas fueron en su totalidad hombres con un 100%, por lo tanto, no existieron estudios con muestras de mujeres 0%, lo que afianza y denota que la gran mayoría de la población carcelaria pertenece al género masculino. A continuación, en la figura 5, se observa esta descripción.¹⁵⁻²⁹

Continentes de las Investigaciones

La recopilación de los artículos y su análisis permitió identificar que la gran mayoría de estudios relacionados con las implicaciones neurofisiológicas en las conductas delictivas se ejecutaron en Europa con un 73% del total. Los estudios analizados en esta investigación no provienen de países que forman parte de África y Oceanía. En la figura 6, se observan los porcentajes de procedencia de las 15 investigaciones empleadas.¹⁵⁻²⁹

Tipo de Población

Los participantes provienen de diversos contextos, pero siempre tras la ejecución de una conducta delictiva que, por cuestiones legales y procedimentales, estos se encuentran alojados en distintos lugares. Por tal razón, la mayoría de los participantes se encuentran residentes en centros penitenciarios de distintos países de Europa, América y Asia. A continuación, en la figura 7, se evidencian los porcentajes de los sitios de donde provienen los sujetos y el tipo de población de las investigaciones analizadas.¹⁵⁻²⁹

Rasgos y Conductas Delictivas Cometidas

Posterior al análisis se pudo obtener que todos los participantes que formaron parte de las investigaciones realizaron diferentes conductas delictivas, por las cuales la mayoría se encuentran condenados. Sin embargo, no en todos los estudios se especifica un solo delito cometido para cada una de las muestras, pues en una investigación los evaluados cometieron varios delitos como intento de asesinato, homicidio, violencia a la propiedad o violencia doméstica, etc. No obstante, los delitos ejecutados son distintos, los cuales se pueden visualizar en la siguiente figura 8 a continuación por número de estudios.¹⁵⁻²⁹

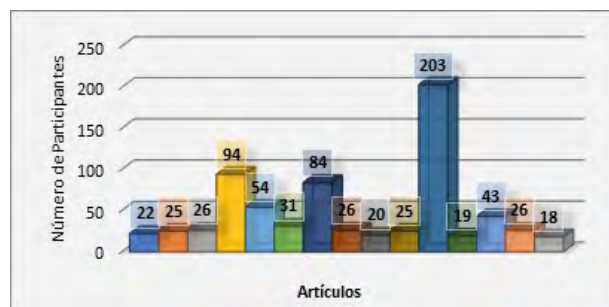


Figura 3. Cantidad de participantes de cada estudio.

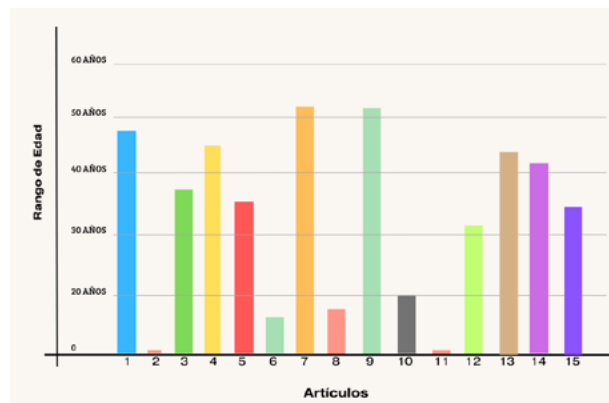


Figura 4. Edad de los participantes de cada estudio.

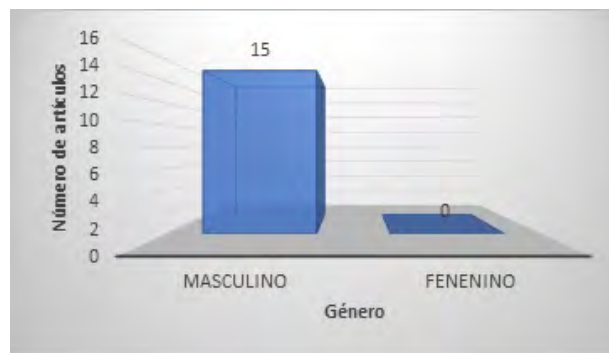


Figura 5. Género de los participantes.

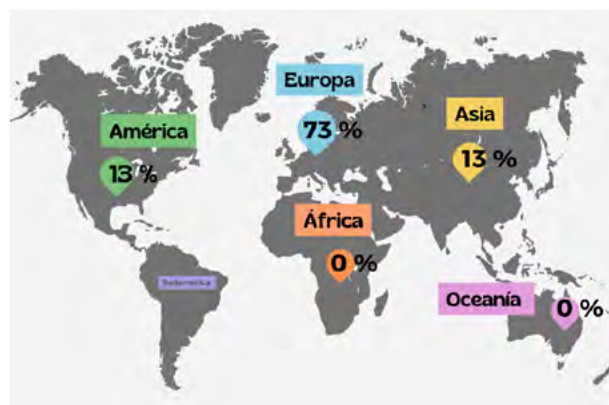


Figura 6. Continentes de los que forman parte los estudios.

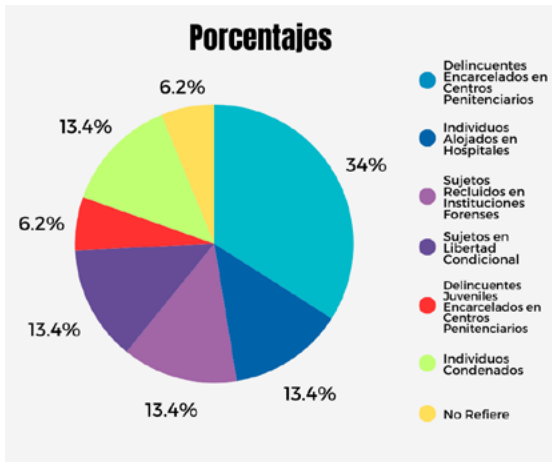


Figura 7. Procedencia y tipo participantes de los estudios.

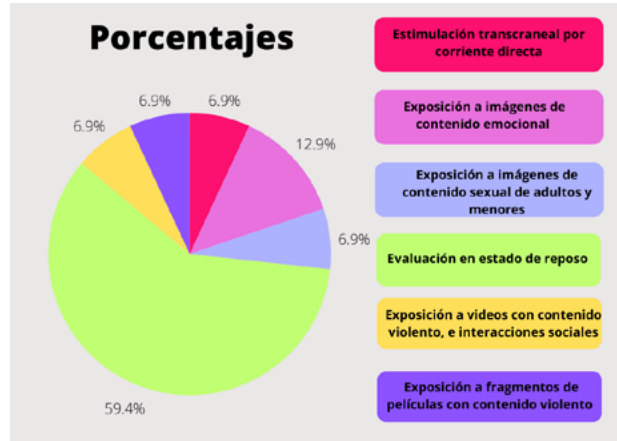


Figura 10. Estímulos y formas de evaluaciones a los participantes.

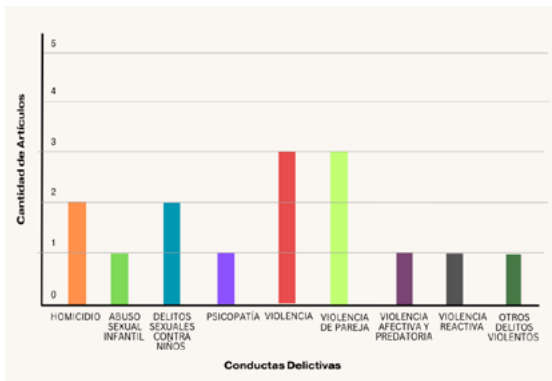


Figura 8. Delitos identificados en los estudios.



Figura 11. Estructuras cerebrales relacionadas con el homicidio

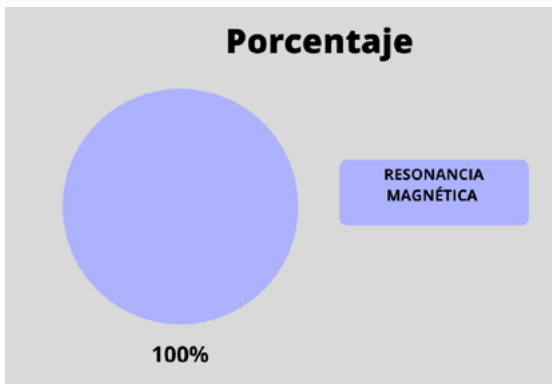


Figura 9. Técnicas neuroimagen empleadas en los estudios.

Tecnología de Neuroimagen Aplicada

Se pudo identificar que en todos los artículos analizados la técnica de neuroimagen por excelencia para identificar las estructuras cerebrales implicadas es la resonancia magnética. Por tal razón, en la siguiente figura 9 se visualiza el resultado en porcentaje.¹⁵⁻²⁹

Forma de Evaluación

Para la detección de las estructuras cerebrales implicadas en los participantes de las investigaciones anali-

zadas, se emplearon conjuntamente a la resonancia magnética diferentes métodos que van desde la estimulación por imágenes o videos hasta la detección en estado de reposo. Gracias a estos procedimientos se logró la detección de varias estructuras cerebrales en los delincuentes ya sea en activación anormal, desconexión funcional o una desactivación de su funcionamiento normal. A continuación, en la figura 10, se distinguen las diferentes formas de evaluación en base a los estudios analizados.¹⁵⁻²⁹

Bases Cerebrales

A fin de responder los objetivos y preguntas centrales de esta revisión sistemática, se logró identificar en cada uno de los artículos una gran cantidad de estructuras neurofisiológicas implicadas en las conductas delictivas, el debate respecto a si estas influyen o determinan estos comportamientos será un tema tratado en la discusión. No obstante, las siguientes figuras 11, 12, 13, se presentan a manera de ilustración las áreas cerebrales identificadas en los estudios.¹⁵⁻²⁹

Implicaciones Neuropsicológicas

Además de las estructuras cerebrales identificadas en los distintos artículos, también se logró encontrar

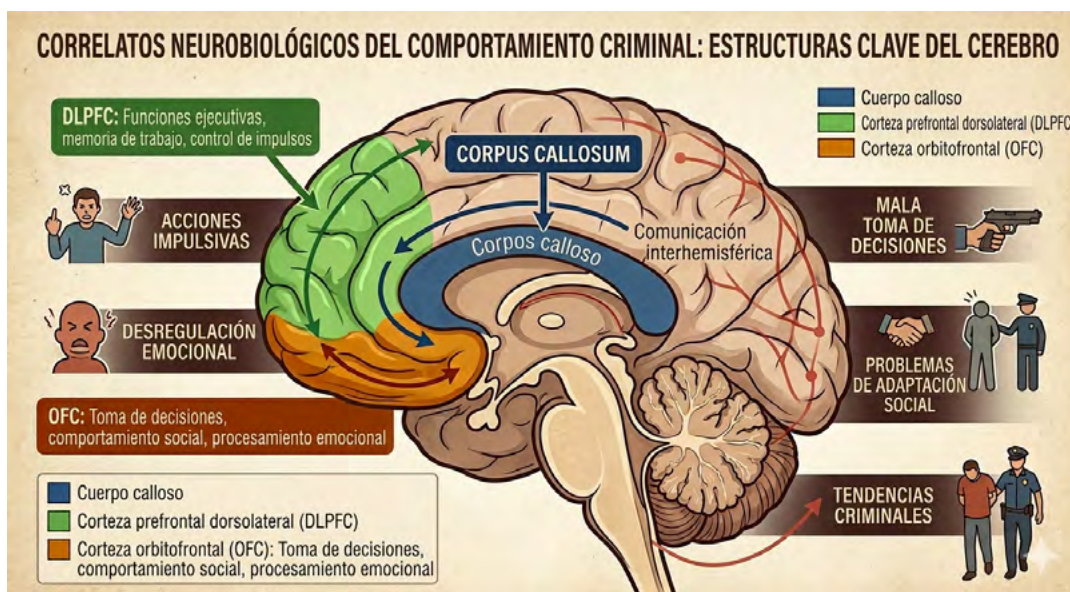


Figura 12. Bases cerebrales identificadas en el comportamiento criminal.

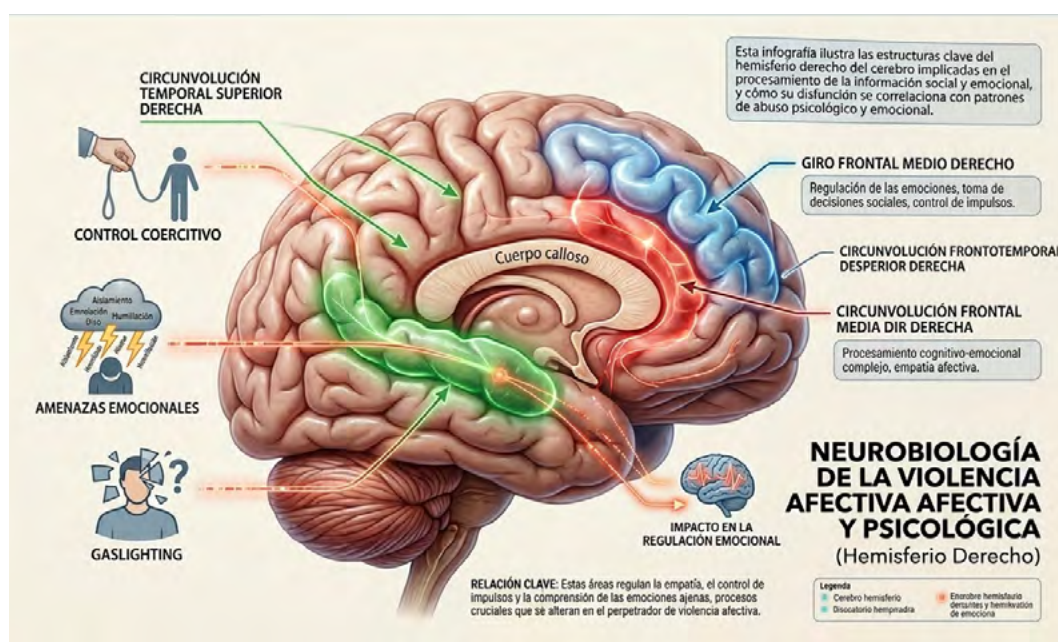


Figura 13. Bases cerebrales identificadas en delito de violencia afectiva (psicológica).

implicaciones neuropsicológicas cognitivas, conductuales y emocionales que guardan relación con nuestra adaptabilidad y convivencia con el exterior, mismas que en las muestras de los estudios presentan anomalías. Por tal motivo, en la siguiente figura 14, se pueden visualizar la frecuencia de dichas implicaciones de acuerdo con todos los artículos analizados.¹⁵⁻²⁹

Conclusiones Reportadas en los Artículos

Posterior al análisis de los artículos incluidos en esta revisión sistemática, surgió la necesidad de presentar las conclusiones de manera general respecto a las implicaciones neurofisiológicas y neuropsicológicas implicadas para cada una de las conductas delictivas halladas. Por lo tanto, a continuación, en la figura 15, se muestran las principales conclusiones de las investigaciones a manera de porcentajes.

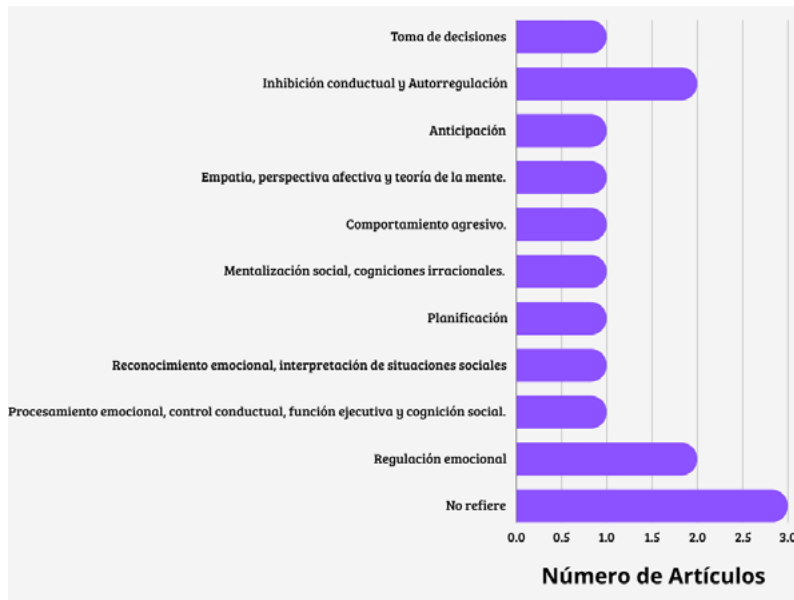


Figura 14. Implicaciones neuropsicológicas presentes en las evaluaciones de los estudios.



Homicidio

La estimulación cerebral no invasiva mejora el proceso en la toma de decisiones, reduce la asunción de riesgos en los delincuentes, pero incrementa el comportamiento de riesgo. Existen deficiencias en regiones del cerebro involucradas en el procesamiento emocional, control conductual, función ejecutiva, cognición social, regulación emocional, planificación, etc.

Abuso Sexual Infantil

La estimulación a través de imágenes de tipo sexual indica que los delincuentes que cometieron abuso sexual infantil poseen reacciones más rápidas ante los estímulos y activación reducida en regiones del lóbulo frontal, además de anomalías en interferencia emocional y control cognitivo.

Delitos sexuales contra niños

Los delincuentes sexuales contra menores mostraron una activación significativa y presencia de menor cantidad de materia gris en regiones frontales, parietales, temporales, cuerpo calloso y del sistema límbico ante estímulos de imágenes eróticas de menores, detonando preferencia por ello

Psicopatía

Ante estímulos de miedo existe una reducción de la actividad neuronal en regiones de la ínsula, corteza frontal, precúneo, lóbulo parietal y occipital, además de que la en los psicópatas evaluados existen deficiencias en la toma de perspectiva afectiva para identificar miedo o tristeza.

Violencia

La violencia perpetuada y la agresión se relaciona con regiones frontales, temporales, parietales. En los jóvenes se evidencia que en la violencia existe una conectividad disminuida en dichas partes incluso en estado de reposo, pero ante los estímulos de videos violentos existe activaciones altas.

Violencia de pareja

Los condenados por violencia de pareja poseen conectividades funcionales disruptivas en estado de reposo en áreas cerebrales frontales, del sistema límbico, cerebelo, que están relacionadas con los impulsos, agresión, reflexión, pensamiento, cognición social, además de presentar regulación emocional deficiente.

Violencia afectiva y predatoria

En los evaluados por violencia afectiva y predatoria existe la presencia significativa de materia gris en áreas temporales y frontales. Los volúmenes de la sustancia gris en las estructuras mencionadas permiten la comprensión del comportamiento de la muestra de agresores investigados.

Violencia reactiva

En la violencia reactiva, ante videos de provocación y violencia, se halló la no existencia de la participación de regiones del sistema límbico como la amígdala al momento de visualizar los videos relacionados a la provocación, además de áreas del mesencéfalo (lucha y huida). Los sujetos violentos tienden a interpretar las interacciones sociales de manera negativa y provocadora.

Otros delitos violentos

La inducción de emociones manifiesta una disminución significativa de la conectividad funcional regiones de la corteza prefrontal y sistema límbico, evidenciando un mal procesamiento de emociones y falta de regulación emocional y comportamental.

Figura 15. Conclusiones de los estudios.⁽¹⁵⁻²⁹⁾

Nota. En celeste (homicidio), en verde claro (abuso sexual infantil), en amarillo (delitos sexuales contra niños), en rosa (psicopatía), en rojo (violencia), en azul (violencia de pareja), en violeta (violencia afectiva y predatoria), en verde oscuro (violencia reactiva), y en poma (otros delitos violentos).

Limitaciones Reportadas en los Estudios

Las limitaciones identificadas en las investigaciones permiten entrever que estos estudios resultan ser complicados de desarrollar por diversas situaciones que van desde el acceso y control de grupos involucrados en situaciones legales, hasta los recursos empleados que resultan ser complejos en cuanto a su accesibilidad y manejo. De tal modo que, en la siguiente figura 16, se visualizan las principales limitaciones encontradas en los estudios de esta revisión sistemática.

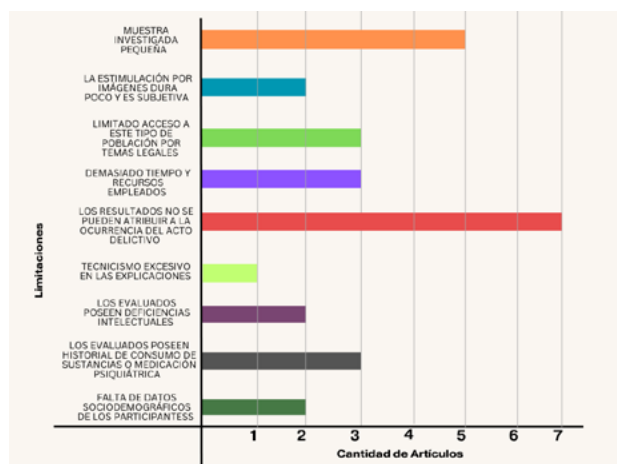


Figura 16. Percances y limitaciones presentes en el desarrollo de las investigaciones.

Resultados Como un Todo

Como se puede apreciar los resultados no se pueden generalizar pues las estructuras cerebrales identificadas varían para cada delito perpetrado por los agresores, sin embargo, existen similitudes en las muestras de los estudios, pues la gran mayoría presentan deficiencias en estructuras ligadas al lóbulo frontal y zonas aledañas ligadas al comportamiento y a las emociones. A esto se agrega que los delincuentes son en su mayoría hombres adultos que se encuentran alojados en centros penitenciarios o en centros de control hospitalario que, por cuestiones legales propias de cometer estos delitos, están bajo reclusión a fin de evitar que estas conductas se repitan. Un dato relevante de esta revisión es que la violencia es el principal delito identificado, de la cual se puede comprender que las deficiencias neuropsicológicas halladas implican una escasa capacidad por parte de los evaluados para controlar su comportamiento, lo que podría derivar en la realización de varios delitos.¹⁵⁻²⁹

Por otra parte, si bien la estimulación no es la principal forma de evaluación para identificar las zonas cerebrales en estos estudios, lo adecuado sería implementar esta forma de indagación acompañado de la resonancia magnética para identificar con mayor precisión qué estructuras están implicadas ante estímulos que generen respuestas específicas en los delincuentes, así se podría obtener con mayor precisión la forma en cómo funciona su cerebro ante situaciones

ligadas a los delitos encontrados. Ahora bien, estos resultados indican el funcionamiento neurofisiológico y neuropsicológico solo en muestras pequeñas de países diferentes y alejados de nuestro contexto, además de que los evaluados pertenecen exclusivamente al género masculino. Finalmente, estos datos sí reflejan que el funcionamiento cerebral y comportamental de los delincuentes es anormal y desadaptativo, lo cual brinda una aproximación para la comprensión de la conducta delictiva desde la neurociencia, además de que esto puede generar el debate sobre la imputabilidad y la sanción penal en estos delincuentes dentro de los casos judiciales.¹⁵⁻²⁹

Discusión y conclusiones

En la presente investigación se ejecutó una revisión sistemática profunda de aquellas implicaciones neurofisiológicas y neuropsicológicas presentes en individuos condenados por diversas conductas criminales, lo que permitió identificar bases cerebrales y aspectos neuropsicológicos del comportamiento delictivo en las muestras de los estudios analizados. La metodología aplicada a través de los criterios de inclusión y exclusión permitió la identificación de 15 estudios actualizados referentes a la temática que, posteriormente los hallazgos de los mismos fueron extraídos y presentados a través de estadísticos descriptivos para llegar a la discusión y conclusión de esta investigación ligada al campo forense de la psicología.¹⁵⁻²⁹

Dado que este tipo de estudios en nuestro contexto son escasos y que la evaluación neuropsicología forense aún está lejos de ser una rama aplicada en procesos judiciales como fuente de información científica pericial, es pertinente considerar a futuro su aplicación e influencia en las evaluaciones periciales. La importancia de esta revisión sistemática es dar a notar que en el comportamiento delictivo puede haber implicaciones, anomalías y deficiencias neurofisiológicas en los delincuentes, lo que la evaluación pericial no solamente debe limitarse a la psicología tradicional en la aplicación de test, entrevistas, testimonios y demás para la discusión de la imputabilidad en los delitos, sino también pensar en que una evaluación más profunda de este tipo en el campo forense puede brindar mayores esclarecimientos de las conductas delictivas. Considerando esto, es factible decir que muchos de los delitos y los problemas que estos acarrearán podrían ser resueltos, al menos a nivel judicial, con la evaluación de las características neurofisiológicas y neuropsicológicas que rigen la conducta de los delincuentes.¹⁵⁻²⁹

Los resultados no pretenden afirmar causalidades respecto a las bases cerebrales identificadas con las conductas criminales, es decir, los delitos específicos hallados tienen una relación importante con la estructura cerebral afectada, no obstante este no es la única variable que explicaría una conducta multifactorial como la criminal. No obstante, se pudo observar que en la mayoría de los delitos se encuentra funcionamientos anormales y/o reducidos

en estructuras ligadas al control inhibitorio, toma de decisiones y procesamiento emocional (lóbulo frontal, sistema límbico), afianzado por hallazgos similares a los de Repple y otros.³⁰ Nuevamente, estos resultados no se centran en generar nexos causales, pero sí en llegar a la comprensión de que la conducta humana puede estar regida por bases neurobiológicas estableciendo relaciones entre el funcionamiento del cerebro y la conducta del ser humano.³¹ Establecer disfunciones de estructuras neuropsicológicas muy específicas relacionadas para cada tipo de delito es complejo. Con lo anterior mencionado, dichas implicaciones pueden depender de otros factores como lesiones, enfermedades neurodegenerativas o trastornos de personalidad.³² Esto abre otra brecha para estudios más específicos en poblaciones con estas características clínicas.

El análisis de las muestras de los individuos encarcelados por conductas delictivas no solo permitió identificar hallazgos de estructuras cerebrales, sino también, consecuentemente, las características comportamentales, emocionales y de procesos cognitivos complejos en donde gran parte de estos poseen dificultades en la toma de decisiones, autorregulación, agresividad, procesamiento emocional, inhibición conductual, entre muchas otras dependiendo de cada estudio. Esto denota que los delincuentes poseen un funcionamiento anormal neuropsicológico ligado a la conducta, en donde estudios con homicidas como los de Carreño y otros,³³ encuentra puntuaciones altas en funciones ejecutivas manifestando anomalías y disfunciones, así como también una tendencia a una excesiva agresividad. No obstante, esto puede entenderse como indicadores de prevención, más no como una causalidad forzada.

Si bien los estudios analizados en esta revisión reflejan implicaciones respecto a disfunciones y anomalías de las estructuras cerebrales especialmente en conductas agresivas, es importante tomar los hallazgos con cautela. Esto implica que existen diferencias individuales, rasgos y características que predisponen el delito, pues las investigaciones biopsicológicas, en general, afirman que distinciones como lesiones cerebrales, baja actividad del lóbulo frontal, inteligencia por debajo de la media, hiperactividad, impulsividad, baja empatía y demás explican el apareamiento del delito bajo estas características mencionadas.³⁴ Ahora, como otra diferencia, se encontró en esta revisión que todos los delitos fueron cometidos por hombres en países de Europa, Asia y parte de Norte América, lo que afirma una realidad general que no distingue contexto pues en Ecuador el 93,7% de personas privadas de libertad corresponden al género masculino.³⁵

Un hallazgo cuanto menos curioso en esta investigación resulta que las investigaciones en esta temática en nuestro contexto latinoamericano son reducidas en comparación a países como Europa y Asia. Para Ardila,³⁶ esto se debe parcialmente por la falta de recursos y apoyo estatal para la realización investigaciones en neuropsicología, lo

cual, denota una falta de producción científica en Latinoamérica. No obstante, poco a poco, la inmersión de profesionales en el campo forense se refleja más, dados los programas de formación actuales que se están desarrollando en nuestro país y en otros aledaños. A esto se agrega que los estudios analizados se enfocan en muestras de delincuentes varones adultos o entrando en la adultes y en cantidad pequeña que no es representativa para la población. La realidad es que la investigación con esta población se rige por principios generales de ética y derechos, en donde a los reclusos se les prohíbe formar parte de experimentaciones por abusos cometidos en el pasado, por resultados inciertos de los estudios, o por el hecho de privarlos de que participen voluntariamente de investigaciones resulta limitar sus derechos.³⁷

Los estudios sujetos a revisión fueron actualizados con el fin de identificar qué se está haciendo al respecto en este campo hoy en día. Por la misma razón, se buscó hallar la forma de evaluación para identificar las estructuras cerebrales implicadas, en donde la resonancia magnética es la técnica por excelencia empleada actualmente, además de la estimulación por imágenes, evaluación en reposo y la estimulación transcranial. De acuerdo con Caicedo y otros,³⁸ la resonancia magnética se usa en investigaciones clínicas recientes para identificar la localización de la actividad de la corteza y para el hallazgo de procesos cognitivos complejos. De tal manera que, gracias a esto, podemos identificar aspectos neuropsicológicos en los delincuentes.

Por otro lado, los delitos más encontrados fueron aquellos relacionados a la violencia, homicidio y delitos sexuales. Es prácticamente imposible vincular los crímenes a una sola causa pues resulta ser multifactorial. No obstante, Weatherburn,³⁹ indica que las principales causas están ligadas a factores individuales como: la predisposición biológica y genética, el grado de inteligencia, absentismo escolar como predictor, relación con compañeros delincuentes, pobreza y desempleo, abuso de sustancias, tolerancia pública al crimen, habitar en barrios propensos a la delincuencia, etc. Por lo tanto, los próximos estudios deben considerar estos factores en la evaluación de muestras delincuenciales.

Los hallazgos permitieron identificar en los estudios analizados las implicaciones neurofisiológicas y neuropsicológicas de muestras específicas de individuos que cometieron diferentes delitos, pero estas pueden variar dependiendo de cada estudio y de cada muestra estudiada. La interrogante se responde en base a los resultados que se pueden visualizar de esta revisión, en donde se logró encontrar muchas estructuras cerebrales en los sujetos que cometieron un delito, especialmente aquellas ligadas a la regulación emocional y al regir de nuestro comportamiento como seres humanos. Los resultados son certeros bajo la premisa de que estos no pueden ser atribuidos a toda la población carcelaria, ni tampoco generar nexos causales en

la realización de conductas delictivas pues estas se desarrollan por causas multifactoriales, por lo tanto, se debe tomar como una aproximación respecto al fenómeno de lo biológico con relación al delito. A lo último expuesto, se agrega de que este estudio no resuelve, bajo ninguna circunstancia, el cometimiento de los delitos, pero puede tomarse como apoyo para instaurar la evaluación forense más profunda en los delincuentes. Finalmente, las implicaciones teóricas y prácticas de esta revisión permitieron sintetizar la información más actualizada respecto a la temática con el fin de abrir la brecha a la realización estudios de tipo experimental, prevención y rehabilitación en población carcelaria.

Con la revisión efectuada se logra evidenciar el problema de que la inmersión de la evaluación neuropsicológica forense en nuestro contexto es poco o casi nada empleada por diversos motivos como la falta de recursos, consideraciones y manejo de muestras delincuenciales ya que son considerados grupos vulnerables para el sistema institucional. Sin embargo, la realización de esta investigación pretende abrir una brecha sobre la importancia que puede adoptar la evaluación neuropsicológica forense para el esclarecimiento de los casos judiciales, de tal modo que, la justicia pueda ser garantizada a través del afianzamiento de los conocimientos científicos con objetividad que puede otorgar esta rama especializada de evaluación forense.

En esta revisión sistemática cuantitativa respecto a las implicaciones neurofisiológicas y neuropsicológicas de las conductas delictivas, existieron limitaciones a manera de autocrítica. En primer lugar, cabe destacar que los estudios no permiten generalizar una cantidad exacta de bases cerebrales para cada uno de los delitos, lo cual podría generar confusiones en la detección específica de estas. Segundo, gran parte de las muestras analizadas no son representativas y en cuanto a su tamaño son bastante reducidas, además de que estas poseen diferencias sociodemográficas y personales como antecedentes de consumo de sustancias, por lo que las conductas delictivas no pueden ser explicadas solamente por el hallazgo de anomalías en estructuras cerebrales. Finalmente, los estudios revisados corresponden a muestras experimentales de hombres en su totalidad en donde por cuestiones legales y éticas su manipulación requirió del gasto considerable de recursos como el tiempo.

Esta investigación permite añadir al fortalecimiento de los conocimientos científicos relacionados a las implicaciones neuropsicológicas y neurofisiológicas de las conductas delictivas. Por tal razón, esta se puede considerar para la iniciación de investigaciones en la población carcelaria del Ecuador, para así generar programas de rehabilitación neuropsicológica a manera de prevención con el fin de reducir los delitos. Del mismo modo, permitirá el acercamiento a la realización de investigaciones que tengan como fin identificar las diferencias neuropsicológicas de las personas privadas de la libertad sin limitarse al género masculino. Por último, resulta ser un punto de inicio para ejecutar

estudios de este tipo en nuestro contexto para enriquecer el desarrollo de la aplicación de la psicología en el campo forense de nuestro país desde una perspectiva no tradicional, la cual en su mayoría se limita a la aplicación de reactivos psicológicos dejando de lado las características biopsicológicas.

Referencias

1. Monge M. Neurociencias, crimen y culpabilidad. *Revista Judicial. Poder Judicial de Costa Rica*. 2019; 127: p. 49-62. <https://pjenlinea3.poder-judicial.go.cr/repositoriocorte/downloader.ashx?r=7fvb9vBnEJW90Im2bAEk6R5e81017>
2. Orozco G, Alvear M. Deterioro de las funciones ejecutivas frías en adolescentes con conducta antisocial delictiva. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala*. 2023; 26(4): p. 1109-1131. <https://www.revistas.unam.mx/index.php/rep/article/view/87403>
3. Díaz A. Neurociencias y derecho penal desde una perspectiva funcional de la mente. *Nuevo Foro Penal*. 2015; 11(84): p. 47-89. <https://doi.org/10.17230/nfp.11.84.2>
4. Gómez M. Neurociencia, responsabilidad subjetiva y violencia criminal. *Revistas Jurídicas UNAM*. 2017; 6(11): p. 3-44. <https://doi.org/10.22201/ij.24487902e.2017.11.10845>
5. Alemán O. Las Neurociencias Forenses: El nuevo Paradigma Penal. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2021; 38(1): p. 119-130. http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152021000100119&lng=en&tln=es.
6. Morales G, Artieda J. La neurofisiología clínica: pasado, presente y futuro. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2009; 32(s.d.): p. 5-8. <http://dx.doi.org/10.23938/ASSN.0153>
7. Moya Albiol L, Sariñana González P, Vitoria Estruch S, Romero Martínez A. La neurocriminología como disciplina aplicada emergente. *Revista de la Facultad de Derecho USMP*. 2017; 33(1): p. 15-20. <https://doi.org/10.24265/voxxuris>
8. Fernández S, Lapedriza N, Maestú F. El papel de la Neuropsicología en la formación del psicólogo. *EduPsykhé*. *Revista de Psicología y Educación*. 2003; 2(1): p. 67-80. <https://doi.org/10.57087/edupsykhe.v2i1.3738>
9. Tirapu J. Neuropsicología - neurociencia y las ciencias "Psi". *Cuadernos de Neuropsicología*. 2011; 5(1): p.11-24. <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/cnps/v5n1/a02.pdf>
10. Nagore A. Neuropsicología forense. Una disciplina emergente.: Editorial Síntesis; 2019. <https://www.derechopenalenlared.com/libros/neuropsicologia-forense-una-disciplina-emergente.pdf>
11. Bonilla J, Fernández S. Neurobiología y neuropsicología de la conducta antisocial. *Psicopatología Clínica Legal y Forense*. 2006; 6(3): p. 67-82. <https://www.masterforense.com/pdf/2006/2006art4.pdf>

12. Aróstegui J. La biología humana y la conducta criminal. *Revista de Criminología y Ciencias Forenses*. 2009; 4: p. 35-42. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2869876>
13. Ambrosio T. Diagnóstico genético y criminología ¿La criminalidad se hereda?. En V. M. Martínez, editor. *Diagnóstico genético y derechos humanos*. México: UNAM; 1998. p. 100-111. <https://archivos.juridicas.unam.mx/www/bjv/libros/1/83/2.pdf>
14. Cárdenas R. Neurociencia y derecho: problemas y posibilidades para el quehacer jurídico. *Bioethics Update*. 2017; 3: p. 82-106. [https://www.bioethicsupdate.com/previous/BIOUP%20Vol%203%20\(2017\)/BIOUP2017_v3_n2_082-106.pdf](https://www.bioethicsupdate.com/previous/BIOUP%20Vol%203%20(2017)/BIOUP2017_v3_n2_082-106.pdf)
15. Kuhn L, Choy O, Keller L, Habel U, Wagels L. Prefrontal tDCS modulates risk-taking in male violent offenders. *Scientific Reports*. 2024; 14(10087): p. 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60795-z>
16. Szczypiński J, Wypych M, Krasowska A, Wiśniewska P, Kopera M, Suszecz H, Marchewka A, Jakubczyka A, Wojnara M. Abnormal behavioral and neural responses in the right dorsolateral prefrontal cortex during emotional interference for cognitive control in pedophilic sex offenders. *Journal of Psychiatric Research*. 2022; 151: p. 131-135. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.04.012>
17. Ristow I, Foell J, Kärger C, Borchardt V, Li S, Denze D, Witzel J, Drumkova K, Beier K, Tillman K, Ponseti K, Schiffer B, Schiltz K, Walter H, Walter M. (2019). Expectation of sexual images of adults and children elicits differential dorsal anterior cingulate cortex activation in pedophilic sexual offenders and healthy controls. *NeuroImage: Clinical*. 2019; 23: p. 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101863>
18. Deming P, Dargis M, Haas B, Brook M, Decety J, Harenski C, Kiehl K, Koenigs M, Kosson D. Psychopathy is associated with fear-specific reductions in neural activity during affective perspective-taking. *Neuroimage*. 2020; 223: p. 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117342>
19. Hofhansel L, Weidler C, Votinov M, Clemens B, Raine A, Habel U. Morphology of the criminal brain: gray matter reductions are linked to antisocial behavior in offenders. *Brain Structure and Function*. 2020; 225: p. 2017-2028. <https://doi.org/10.1007/s00429-020-02106-6>
20. Sun Q, Zhang Y, Zhou J, Wang X. Altered resting-state functional connectivity in the default mode network in male juvenile violent offenders. *Brain Imaging and Behavior*. 2021; 16: p. 608-616. <https://doi.org/10.1007/s11682-021-00535-3>
21. Amaoui S, Martín Pérez C, Marín Morales A, Bueso Izquierdo N, García León M, Pérez García M, Verdejo Román J. Resting-state functional connectivity and socioemotional processes in male perpetrators of intimate partner violence against women. *Scientific Reports*. 2022; 12: p. 1-21. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14181-2>
22. Amaoui S, Marín Morales A, Martín Pérez C, Pérez García M, Verdejo Román J. Social mentalizing in male perpetrators of intimate partner violence against women is associated with resting-state functional connectivity of the Crus II. *Journal of Psychiatric Research*. 2022; 150: p. 264-271. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.03.044>
23. Chou M, Cheng T, Yang P, Lin R, Wu M. Changes of Brain Structures and Psychological Characteristics in Predatory, Affective Violent and Nonviolent Offenders. *Tomography*. 2021; 8(3): p. 1485-1492. <https://doi.org/10.3390/tomography8030121>
24. Taubner S, Hauschild S, Wisniewski D, Wolter S, Roth G, Fehr T. Neural response to aggressive and positive interactions in violent offenders and nonviolent individuals. *Brain and Behavior*. 2021; 11: p. 1-17. <https://doi.org/10.1002/brb3.2400>
25. Sajous Turner A, Anderson N, Widdows M, Nyalakanti P, Harenski K, Harenski C, Koenigs M, Decety J, Kiehl A. Aberrant brain gray matter in murderers. *Brain Imaging Behavior*. 2020; 14(5): p. 2050-2061. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00155-y>
26. Nummenmaa L, Lukkarinen L, Sun L, Putkinen V, Seppälä K, Karjalainen T, Karlsson H, Hudson M, Venetjoki N, Salomaa M, Rautio P, Hirvonen J, Lauerma H, Tiihonen J. Brain Basis of Psychopathy in Criminal Offenders and General Population. *Cerebral Cortex*. 2021; 31(9): p. 4104-4114. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab072>
27. Klöckner M, Jordan K, Kiehl K, Nyalakanti P, Harenski C, Müller J. (2021). Widespread and interrelated gray matter reductions in child sexual offenders with and without pedophilia: Evidence from a multivariate structural MRI study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2021; 75(11): p. 331-340. <https://doi.org/10.1111/pcn.13292>
28. Amaoui S, Marín Morales A, Martín Pérez C, Pérez García M, Verdejo Román J, Morawetz C. Intrinsic neural network dynamics underlying the ability to down-regulate emotions in male perpetrators of intimate partner violence against women. *Brain Structure and Function*. 2023; 228: p. 2025-2040. <https://doi.org/10.1007/s00429-023-02696-x>
29. Siep N, Tonnaer F, Van de Ven V, Arntz A, Raine A, Cima M. Anger provocation increases limbic and decreases medial prefrontal cortex connectivity with the left amygdala in reactive aggressive violent offenders. *Brain Imaging and Behavior*. 2019; 13: p. 1311-1323. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9945-6>
30. Repple J, Pawliczek C, Voss B, Siegel S, Schneider F, Kohn N, Habel U. From provocation to aggression: the neural network. *BMC Neurosci*. 2017; 18(1): p. 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12868-017-0390-z>

31. Araujo J. Las neurociencias y su impacto en el derecho. El papel del cerebro en el quehacer jurídico. El neuroderecho. *Revista Mexicana de Medicina Forense*. 2022; 7(1): p. 125-158. <https://doi.org/10.25009/revmedforense.v7i1.2952>
32. Tangarife Calero P, Ibáñez Alfonso J. Neuropsicología de las conductas agresivas: aportaciones a la criminología. *Revista Iberoamericana de Neuropsicología*. 2020; 3(2): p. 171-183. <https://neuropsychologylearning.com/wp-content/uploads/pdf/pdf-revista-vol3/vol3-n2-4.pdf>
33. Carreño M, Jimenez A, Rincón C. Neuropsychological performance evaluation of convicted of murder and simple aggravated murder. *Archivos De Neurociencias*. 2017; 22(3): p. 50–63. <https://doi.org/10.31157/an.v22i3.160>
34. Illescas R, Pueyo A. La psicología de la delincuencia. *Papeles del Psicólogo*. 2007; 28(3): p. 147-156. <https://www.redalyc.org/pdf/778/77828302.pdf>
35. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Boletín Técnico N°02-2023-CP. Censo Penitenciario [Internet]. INEC. Disponible en https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Censo_penitenciario%20/2023/Boletin_Tecnico_CP2022.pdf
36. Ardila A. El futuro de la neuropsicología en Latinoamérica. *Revista Mexicana AMCAOF*. 2014; 3(3): p. 93-94. <https://www.medigraphic.com/pdfs/audiologia/fon-2014/fon143a.pdf>
37. García J. Los presos como sujetos de investigación biomédica. *Cuadernos de bioética*. 2010; 21(72): p. 185-198. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=87515708003>
38. Caicedo O, Aldana C, Hernández C. Resonancia magnética funcional: evolución y avances en clínica. *Tecnura*. 2009; 13(25): p. 88-103. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=257020617009>
39. Weatherburn D. What Causes Crime?. *BOCSAR NSW Crime and Justice Bulletins*. 2001; 11(54): p. 1-11. <https://www.bocsar.nsw.gov.au/Publications/CJB/cjb54.pdf>

ANEXOS

Tabla1. Tabla de extracción con la información obtenida de los 15 artículos empleados en esta revisión sistemática.

N	DOI	Título	Autores	Muestra	Edad	Sexo	Continente	Tipo de Población	Conducta o Delito Cometido	Técnica Aplicada	Estímulos o herramientas aplicadas	Base Cerebral Implicada	Implicación Neuropsicológica	Conclusiones	Limitaciones
1	https://doi.org/10.1038/s41598-022-04012-4	Prefrontal IDCS modulates risk taking in male violent offenders	Leandra Kuhn et al. (2024) (15)	22	22 a 53	Masculino	Europa	Delincentes recluidos en el Centro de Libertad Condicional en Aquisgrán, Alemania.	Homicidio	Resonancia magnética	Estimulación transcranial por corriente directa	Corteza dorsolateral prefrontal	Toma de decisiones	La estimulación cerebral no invasiva en la corteza dorsolateral prefrontal permitió en los participantes recluidos mejorar la toma de decisiones, pero incrementó el comportamiento de riesgo. La estimulación magnética transcranial es adecuada para la reducción de asunción de riesgos en los delincentes y para mejorar el proceso de toma de decisiones.	1. La estimulación y sus efectos solo duran minutos. 2. La muestra de estudio es pequeña a comparación de otras con más participantes en donde se puedan investigar subgrupos de delincentes.
2	https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.04.012	Abnormal behavioral and neural responses in the right dorsolateral prefrontal cortex during emotional interference for cognitive control in pedophilic sex offenders	Jan Szczyński et al. (2022)(16)	25	0	Masculino	Europa	Individuos del Departamento de Sexología de Nowowiejski, Hospital de Varsovia.	Abuso sexual infantil	Resonancia magnética	Exposición a imágenes de contenido emocional Go/NoGo	Corteza dorsolateral prefrontal derecha, Corteza dorsolateral prefrontal izquierda, Corteza orbitofrontal derecha, Corteza orbitofrontal izquierda, Cuerpo calloso	Inhibición conductual y Autorregulación	La estimulación a través de imágenes pudo verificar que los hombres con trastorno pedófilo que no cometiesen abuso sexual infantil poseen reacciones más lentas ante los estímulos que los que si cometiesen abuso sexual infantil. Por otra parte, quienes no cometiesen abuso sexual infantil mostraron más activación en la corteza dorsolateral prefrontal derecha que aquellos que si cometiesen abuso sexual infantil. El grupo que cometió abuso sexual infantil manifiesta una actividad disminuida en la corteza dorsolateral prefrontal. Los estímulos de imágenes para examinar la influencia de las emociones negativas sobre el control cognitivo indican que los hombres que cometiesen abuso sexual infantil poseen anomalías en su conducta durante la interferencia emocional en el control cognitivo (control cognitivo inadecuado).	1. La muestra empleada es pequeña debido a la limitación de encontrar participantes de este tipo. 2. No existió una calificación subjetiva de los estímulos (imágenes) mostradas a los participantes.
3	https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101863	Expectation of sexual images of adults and children elicits differential dorsal anterior cingulate cortex activation in pedophilic sexual offenders and healthy controls	Inka Ristow et al. (2019)(17)	26	37	Masculino	Europa	Sujetos del Hospital Forense Estatal de Uchlspringe, Alemania.	Delitos sexuales contra niños.	Resonancia magnética	Exposición a imágenes eróticas de adultos y niños	Corteza cingulada anterior dorsal	Anticipación	Los delincentes sexuales pedófilos mostraron una activación significativa y anormal en las áreas mencionadas durante la espera del estímulo relacionado con una imagen erótica de un menor en comparación a la imagen erótica de un adulto, en donde existió una menor activación. Se pudo identificar que la existe una especificidad de las preferencias en cuanto a los estímulos de estos adultos frente a los estímulos referentes a los niños. En los estímulos relacionados al miedo existe una reducción de la actividad neuronal en la insula anterior izquierda, corteza orbitofrontal posterior, precuneo derecho, lóbulo parietal superior izquierdo, corteza occipital superior izquierda. La psicopatía se encuentra asociada con una menor precisión en la tarea de toma de perspectiva afectiva para identificar miedo, tristeza y depresión.	1. Muestra pequeña. 2. Los estudios de este tipo requieren de mucho tiempo por cuestiones legales. 3. Acceso limitado a pacientes en instituciones adecuadas o instituciones forenses. 4. No se puede atribuir y distinguir si las anomalías observadas están relacionadas con la preferencia sexual, los delitos sexuales infantiles o ambos. 1. Demasiado tecnicismo en las explicaciones. 2. Mínimos poco claros si se quieren traducir totalmente al idioma español.
4	https://doi.org/10.1016/j.neuroimaging.2020.117342	Psychopathy is associated with fear-specific reductions in neural activity during affective perspective-taking	Philip Deming et al. (2020) (18)	94	18 a 55	Masculino	América	Reclusos dos centros penitenciarios de seguridad media de Wisconsin	Psicopatía	Resonancia magnética.	Exposición de imágenes con contenido social que reflejan situaciones de ira, miedo, felicidad, tristeza.	Insula anterior izquierda y corteza orbitofrontal posterior	Empatía, perspectiva afectiva y teoría de la mente.	En los delincentes psicópatas se observó una reducción de la actividad neuronal en la corteza orbitofrontal posterior, precuneo derecho, lóbulo parietal superior izquierdo, corteza occipital superior izquierda. La psicopatía se encuentra asociada con una menor precisión en la tarea de toma de perspectiva afectiva para identificar miedo, tristeza y depresión.	1. Los participantes tenían un coeficiente verbal significativamente bajo, lo que pudo afectar en las evaluaciones neuropsicológicas. 2. Los evaluados poseían amplio historial de consumo de sustancias. 3. Fue un estudio correlacional, por lo que los resultados pueden variar en muestras diferentes.
5	https://doi.org/10.1007/s00429-020-02106-6	Morphology of the criminal brain: gray matter reductions are linked to antisocial behavior in offenders	Lena Hofmann et al. (2020)(19)	54	35	Masculino	Alemania	Reclusos de 3 diferentes oficinas de libertad condicional en Aquisgrán, Alemania.	Violencia	Resonancia magnética	Evaluación en estado de reposo	Circunvolución frontal superior, giro frontal superior derecho, regiones temporales superiores y en el lóbulo parietal inferior izquierdo.	Comportamiento agresivo.	El comportamiento antisocial de estos reclusos está relacionado con el giro frontal superior derecho, en las regiones temporales media, temporal media superior, y en el lóbulo parietal inferior izquierdo. Se destaca efectos en el lóbulo temporal derecho en aquellos con agresividad reactiva. El comportamiento antisocial está correlacionado con estructuras cerebrales anteriormente dichas, especialmente la agresividad. La agresión reactiva está relacionada con la reducción de la materia gris en estas estructuras.	1. Los participantes juveniles poseían un retraso en la escolaridad a la comparación de la normal para su edad. 2. Se planteó en un inicio investigar a un grupo de menor edad.
6	https://doi.org/10.1111/pcn.13292	Altered Resting State Functional Connectivity in the Default Mode Network in Male Juvenile Violent Offenders	Qiading Sun et al. (2021) (20)	31	15 a 18	Masculino	Asia	Delincentes juveniles violentos del Centro de Detención Juvenil Provincial de Hunan en China	Violencia	Resonancia magnética	Evaluación en estado de reposo	Cingulado posterior, temporal medio derecho, angular izquierdo, precuneus derecho y córtex frontal medio derecho.	No refiere	Los delincentes juveniles poseen una conectividad funcional aumentada en el cingulado posterior, pero una conectividad disminuida en regiones como el temporal medio derecho, angular izquierdo, precuneus derecho y córtex frontal medio derecho. Los delincentes juveniles de esta investigación poseen una conectividad funcional normal en las regiones mencionadas, es posible identificar anomalías en estas estructuras incluso en estado de reposo.	1. Los participantes juveniles poseían un retraso en la escolaridad a la comparación de la normal para su edad. 2. Se planteó en un inicio investigar a un grupo de menor edad.
7	https://doi.org/10.1038/s41598-022-14181-2	Resting state functional connectivity and socioemotional processes in male perpetrators of intimate partner violence against women	Sofia Amaoui et al. (2022) (21)	84	20 a 64	Masculino	Europa	Individuos condenados por delito de violencia contra su pareja (mujer).	Violencia de pareja	Resonancia magnética	Evaluación en estado de reposo	Insula, ganglios basales, área prefrontal, amígdala, área occipital y parietal, cuerpo estriado	Inhibición conductual y Autorregulación	Los condenados poseen conectividades funcionales disruptivas en las áreas del cerebro relacionadas con lo impulsivo, reflexivo e interoceptivo. Se pueden encontrar en este tipo de personas que en estado de reposo las conectividades funcionales relacionadas con el comportamiento y la reflexión poseen anomalías.	1. Una parte de los agresores poseía antecedentes de consumo de sustancias, lo cual hizo que sean descartados para no afectar en los resultados. 2. El tamaño de la muestra se basó en un estudio previo específico dado que las investigaciones en estado de reposo son pocas.
8	https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.03.044	Social mentalizing in male perpetrators of intimate partner violence against women is associated with resting-state functional connectivity of the Crus II	Sofia Amaoui et al. (2022) (22)	26	18	Masculino	Europa	Individuos condenados por delitos de violencia contra la pareja	Violencia de pareja	Resonancia magnética	Evaluación en estado de reposo	Crus II posterior izquierdo, parahipocampo/hipocampo izquierdo, giro angular derecho, corteza del cíngulo posterior izquierdo, parahipocampo bilateral, Crus II lateral derecho y circunvolución temporal media.	Mentalización social, cogniciones irracionales.	Los condenados por delito de violencia hacia su pareja poseen conectividad funcional en las áreas mencionadas en estado de reposo, relacionadas con áreas en agresores masculinos. Se logró identificar que en los condenados existe relación entre la conectividad funcional en estas áreas que explican su agresión y los pensamientos irracionales que estos poseen sobre las mujeres. El cerebro es una estructura relacionada con los procesos de cognición social.	1. No se tomaron en cuenta todas las características socioculturales y de personalidad de los evaluados. 2. La mentalización social no es un aspecto específico de la violencia de pareja, es decir, no es una causa total pues los agresores necesitan otros estímulos.
9	https://doi.org/10.3390/bmgraph18030121	Changes of Brain Structures and Psychological Characteristics in Predatory, Affective Violent and Nonviolent Offenders	Ming-Chung Chou et al. (2021)(23)	20	34 a 36	Masculino	Asia	Delincentes del Hospital General de Veteranos de Kaohsiung	Violencia afectiva y predatoria	Resonancia magnética	Evaluación en estado de reposo	Circunvolución temporal superior derecha, giro frontal medio derecho, circunvolución frontal media derecha.	Pianificación	Los individuos que ejercieron violencia afectiva y predatoria poseen volúmenes significativos de materia gris en la circunvolución temporal superior derecha, pero los sujetos que cometiesen violencia predatoria poseen más volumen de sustancia gris en el giro frontal medio derecho a comparación de los que ejercieron violencia afectiva. Mientras que los delincentes predatorios tenían mayores volúmenes de sustancia gris que los delincentes afectivos en la circunvolución frontal media derecha. Los cambios y volúmenes de la sustancia gris en las mencionadas estructuras cerebrales permiten la comprensión de las características psicológicas de esta muestra de agresores.	1. Es un estudio correlacional que no considera muchos estudios previos sobre la presencia de materia gris, volumen y sustancia blanca en las estructuras cerebrales en agresores. 2. No se muestra la edad de los evaluados.
10	https://doi.org/10.1002/brb3.2400	Neural response to aggressive and positive interactions in violent offenders and non violent individuals	Svenja Taubner et al. (2021)(24)	25	17 a 24	Masculino	Europa	Hombres recluidos por los servicios de libertad condicional y hombres en formación pedagógica ordenada por el tribunal que los sentenció.	Violencia reactiva	Resonancia magnética	Exposición a videos con contenido violento, interacción social positiva, contenido neutral e interacciones sociales complejas.	Mesencéfalo, insula, corteza cingulada anterior, giro postcentral, amígdala, globo pálido	Reconocimiento emocional, interpretación de situaciones sociales	En los participantes violentos se encontró que no existe la participación de la amígdala al momento de visualizar los videos relacionados a la provocación. Por el contraste existente en investigaciones anteriores en sujetos en los evaluados existe una hipocativación de la amígdala en situaciones que puedan provocar agresión reactiva por la provocación. En los individuos violentos están presentes áreas del mesencéfalo (lucha y huida). Los sujetos violentos tienden a interpretar las interacciones sociales de manera negativa y provocadora.	1. La muestra es relativamente pequeña lo que limita que los resultados de este estudio sean explicativos para generalizar.

Tabla1. Continuación.

N	DOI	Título	Autores	Muestra	Edad	Sexo	Continente	Tipo de Población	Conducta o Delito Cometido	Técnica Aplicada	Estímulos o herramientas aplicadas	Base Cerebral Implicada	Implicación Neuropsicológica	Conclusiones	Limitaciones
11	DOI:10.1007/s11682-019-00155-y	Aberrant brain gray matter in murderers	A. Sajous-Turner et al (2020) (25)	203	0	Masculino	América	Varones adultos encarcelados en las prisiones de Nuevo México y Wisconsin	Homicidio	Resonancia magnética	Evaluación en estado de reposo	Corteza ventromedial/orbitofrontal, corteza temporal anterior, corteza prefrontal ventrolateral y dorsolateral, corteza prefrontal dorsomedial, ínsula, cerebelo, cíngulo anterior dorsal, cíngulo medio y posterior corteza cingulada.	Procesamiento emocional, control conductual, función ejecutiva y cognición social.	Existen deficiencias en las áreas mencionadas en quienes cometieron homicidio. Existe una reducción de materia gris en regiones del cerebro involucradas en el procesamiento emocional afectivo, control conductual, función ejecutiva y cognición social. Los resultados afirman que los delincuentes homicidas poseen anomalías en las estructuras relacionadas al comportamiento, regulación emocional, planificación, etc.	1. La pena por homicidio de los participantes se basa únicamente en datos oficiales de condenas, por lo que se limita solo a los resultados del sistema de justicia penal, los sesgos policiales y estrategias de sentencia como acuerdos de culpabilidad. 2. No se tomaron en cuenta a aquellas personas con lesiones graves y significativas en la cabeza, lo cual podría haber afectado en los resultados. 3. El trabajo debe considerarse como predictivo, más no como un sustento para identificar delincuentes.
12	https://doi.org/10.1093/cercor/bha072	Brain Basis of Psychopathy in Criminal Offenders and General Population	Lauri Nummenmaa et al. (2021) (26)	19	31	Masculino	Europa	Delincuentes inmiscuidos en el Hospital del distrito suroeste de Finlandia	Violencia	Resonancia magnética	Exposición a fragmentos de películas con contenido violento	Corteza orbitofrontal, ínsula bilateral, corteza cingular anterior y media, cíngulo anterior y media, regiones potosensoriales temporales superior y media, corteza frontal e ínsula	No refiere	En los delincuentes con psicopatía se pudo apreciar una activación alta en las regiones mencionadas posteriormente a la exposición de videos con contenido violento. Las estructuras mencionadas están implicadas en las conductas psicopáticas.	1. Fue imposible encontrar una muestra libre de medicación psiquiátrica. 2. No resuelve el vínculo causal entre alteraciones estructurales del cerebro con las conductas delictivas
13	https://doi.org/10.1111/jon.13292	Widespread and interrelated gray matter reductions in child sexual offenders with and without pedophilia: Evidence from a multivariate structural MRI study	Mona S. Köckner et al. (2021)(27)	43	44	Masculino	Europa	No refiere la procedencia de los evaluados	Delitos sexuales contra niños.	Resonancia magnética	Evaluación en estado de reposo	Cerebelo bilateral, lóbulo frontal, parietal bilateral, lóbulo temporal, lóbulo occipital, ganglio basal bilateral, cíngulo medial, hipocampo.	No refiere	Los resultados indican que existe menos presencia de materia gris en las estructuras mencionadas de los delincuentes diagnosticados con pedofilia que cometieron y no cometieron delitos sexuales contra menores. Se encontró las implicaciones de estas estructuras, pero estas no necesariamente pertenecen exclusivamente a aquellos sujetos con pedofilia.	1. La evaluación con este tipo de muestras resulta un dilema y debate ético y moral de importancia, así como también las implicaciones legales se toman complejas de manejar.
14	https://doi.org/10.1007/s00429-023-02696-x	Intrinsic neural network dynamics underlying the ability to down regulate emotions in male perpetrators of intimate partner violence against women	Sofia Amaoui et al. (2023) (28)	26	41	Masculino	Europa	Sujetos condenados pertenecientes al Centro de Integración Social "Matilde Santos Fernández"	Violencia de pareja	Resonancia magnética	Evaluación en estado de reposo	Circunvolución frontal inferior/córtex prefrontal ventrolateral izquierda, Circunvolución frontal medial/área motora suplementaria, Circunvolución frontal inferior/córtex prefrontal ventrolateral derecha, Circunvolución frontal media/córtex prefrontal dorsolateral	Regulación emocional	Los resultados indican que los evaluados presentan conexiones significativas en las regiones cerebrales mencionadas. Posterior a la indagación por resonancia magnética, los investigadores concluyen afirmando que la regulación emocional que estos poseen es negativa y deficiente.	1. No se toman en consideración factores cognitivos como el sesgo del sistema o ambiente en el que habita la persona, entre otros, lo cual podría modificar las motivaciones para ejercer violencia de pareja, lo cual también podría afectar los resultados del estudio.
15	https://doi.org/10.1007/s11682-018-0945-6	Anger provocation increases limbic and decreases medial prefrontal cortex connectivity with the left amygdala in reactive aggressive violent offenders	Nicollite Slep et al. (2019) (29)	18	35	Masculino	Europa	Delincuentes encarcelados en Centro Psiquiátrico Forense de Rooyse Wissel	Otros delitos violentos	Resonancia magnética	Evaluación en estado de reposo	Corteza prefrontal media, amígdala, sistema límbico	Regulación emocional	Luego de las pruebas de inducción de emociones se descubrió que los condenados mostraron una disminución significativa de la conectividad funcional entre la corteza prefrontal media y la amígdala, pero encontraron conexiones entre la amígdala y regiones paralímbicas. Por lo tanto, la agresión reactiva se debe a la concentración en el procesamiento de emociones en donde se ejecuta un aumento en la conectividad funcional límbica y la falta de la regulación ejecutada por parte de la corteza prefrontal media.	1. De acuerdo a los autores este es uno de los primeros estudios encargados en detectar la conectividad entre las estructuras mencionadas, por lo que los resultados deben tomarse con cautela y replicarlos. 2. Los ruidos provocados por el escáner y los evaluados en estado de reposo es una limitación en estos estudios, pues esto puede generar perturbación en los evaluados.

Refractory Infantile Spasm Syndrome Treatment: A Systematic Review

Tratamiento del Síndrome de Espasmos Infantiles Refractario: Una Revisión Sistemática

Ruth Elizabeth Chávez-Nomberto,¹ Manuel André Virú-Loza,² Adrian V. Hernandez²

Abstract

Introduction: Infantile spasm syndrome is an epileptic and neurodevelopmental encephalopathy whose first-line treatment includes vigabatrin and hormonal therapy. However, there are refractory cases.

Objective: To compare the efficacy of the available treatments for refractory infantile spasm syndrome (RISS).

Methods: We searched PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane CENTRAL Clinical Trials, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) and ClinicalTrials.gov until March 2024 for randomized controlled trials (RCTs) comparing the efficacy of two of the following three treatment alternatives: antiepileptics, ketogenic diet and surgery. The primary outcome was electroclinical response. The GRADE methodology was used to appraise the certainty of the evidence. We generated a Summary of Findings table using the GRADEpro software.

Results: We did not find enough RCTs to do a meta-analysis. Only one trial was close to fulfill our inclusion criteria. This study involved 318 patients with RISS receiving antiepileptic drugs and compared the modified Atkins diet (MAD) versus normal diet. However, we found a high risk of bias.

Conclusion: High-quality RCTs comparing treatment modalities for patients with RISS are urgent due to the devastating nature of this condition.

Keywords: Infantile Spasms, Epilepsy, Epileptic Syndromes, Central Nervous System, Systematic Review

Resumen

Introducción: El síndrome de espasmos infantiles es una encefalopatía epiléptica y del neurodesarrollo cuyo tratamiento de primera línea incluye vigabatrina y terapia hormonal. Sin embargo, hay casos refractarios.

Objetivo: Comparar la eficacia de los tratamientos para el síndrome de espasmos infantiles refractarios (SEIR).

Metodología: Se realizaron búsquedas en PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane CENTRAL Clinical Trials, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) y ClinicalTrials.gov hasta marzo de 2024 para encontrar ensayos controlados aleatorizados (ECAs) que compararan la eficacia de dos de las siguientes tres alternativas de tratamiento: antiepilépticos, dieta cetogénica y cirugía. El resultado primario fue la respuesta electroclínica. Se utilizó la metodología GRADE para valorar la certeza de la evidencia. Generamos una tabla Resumen de Hallazgos utilizando el software GRADEpro.

Resultados: No se encontraron suficientes ECAs para realizar un meta-análisis. Sólo un ensayo estuvo cerca de cumplir los criterios de inclusión. En dicho estudio participaron 318 pacientes con SEIR que recibían fármacos antiepilépticos y se comparó la dieta Atkins modificada (DAM) con la dieta normal. Sin embargo, encontramos un alto riesgo de sesgo.

Conclusión: Urgen ECAs de calidad que comparen las modalidades de tratamiento para pacientes con SEIR dada la naturaleza devastadora de esta afección.

Palabras clave: Espasmos Infantiles, Epilepsia, Síndromes Epilépticos, Sistema Nervioso Central, Revisión Sistemática

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 35, N° 1, 2026

Introduction

Infantile spasm syndrome is a developmental and epileptic encephalopathy that begins in childhood.^{1,2}

Infantile spasms are epileptic seizures characterized by abrupt and short contractions of the neck, trunk, and extremities muscles, usually lasting less than 1

second to 1 – 2 s and occurring in clusters.² First-line treatment includes vigabatrin and hormone therapy (with ACTH or prednisolone), either alone or in combination.^{1,3-6} However, some patients are refractory to first-line treatment, which accounts for approximately 30 to 50% of cases.^{3,4,7,8} Many alternatives have been proposed

¹Departamento de Pediatría, Hospital Nacional San Bartolomé, Lima, Perú.

²Unidad de Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis, Vicerrectorado de Investigación, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.

Correspondencia:

Manuel André Virú-Loza

Address: Av. La Fontana 550, La Molina, 00012 Lima, Perú.

E-mail: mviru@usil.edu.pe

in these refractory cases, including different antiepileptics, ketogenic diet, and epilepsy surgery.¹ Nevertheless, there is no consensus on the best way to treat refractory infantile spasm syndrome (RISS).

There have been previous systematic reviews about infantile spasms treatment.⁹⁻¹⁶ However, they have not focused on cases refractory to first-line treatment or RISS.

Since there is a gap in the literature and a lack of consensus on the treatment of RISS, and we have not found systematic reviews addressing the treatment of RISS as a separate entity, this systematic review aimed to compare the efficacy of the available treatments for RISS.

Methods

This study was a systematic review, and its initial protocol has been appropriately registered in PROSPERO (CRD42023400914). To increase the scope of our systematic review, we broadened the population of our initial protocol from children with refractory West syndrome to patients with RISS. Our systematic review was reported according to the PRISMA 2020 guidelines.¹⁷

Study searches

We searched the following electronic databases: PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane CENTRAL Clinical Trials (Through OVID), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) and ClinicalTrials.gov (Table 1). The search was conducted from database inception until March 05, 2024. There were no restrictions on publication dates. We selected articles in English or Spanish. We also conducted a hand search of lists of citations for all the articles that were included and for relevant review articles to find studies that could be eligible.

Study selection

We included only randomized controlled trials (RCTs) comparing the effect of two of the following three interventions: antiepileptic medications, ketogenic diet and epilepsy surgery, in children with RISS. We defined RISS as ISS that fails to respond or relapses after first-line therapy (hormonal therapy or vigabatrin). The primary outcome we looked for was electroclinical response, and secondary outcomes were spasm freedom, resolution of hypsarrhythmia, and seizure reduction. Electroclinical response was defined as the cessation of infantile spasms coupled with resolution of hypsarrhythmia on the electroencephalogram.

We uploaded all references (titles and abstracts) from the electronic search to EndNote 20 and used the duplicate search tool to automatically find and delete duplicate records. After this, we uploaded the remaining references to Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). After identifying more duplicate records with the Rayyan's duplicate search tool and removing again duplicate records after a manual review of the duplicates identified, the remaining titles and abstracts were independently screened by two authors (M.V. and R.C.) to identify relevant studies. Afterwards, the same authors (M.V. and R.C.) independently examined the full texts of selected studies to verify inclusion criteria. Disagreements on title/abstract and full-text selection were resolved by discussion.

Data extraction

After the final selection of articles, two authors (M.V. and R.C.) independently extracted relevant data using a standardized form in an Excel spreadsheet. This spreadsheet had been tested prior to use. Data extracted included the following: sample size, country, study

Table 1. Search strategies.

Database	Search Strategy
Pubmed	("west syndrome"[tiab] OR "west syndrome"[tw] OR "Spasms, Infantile"[mesh] OR "infantile spasms" [tiab] OR "infantile spasms" [tw] OR "epileptic spasms"[tiab] OR "epileptic spasms"[tw]) AND (anticonvuls*[tiab] OR antiepileptic*[tiab] OR anticonvuls*[tw] OR antiepileptic*[tw] OR "Anticonvulsants"[mesh] OR callosotomy[tiab] OR surg*[tiab] OR operat*[tiab] OR callosotomy[tw] OR surg*[tw] OR operat*[tw] OR "Surgical Procedures, Operative"[mesh] OR "ketogenic diet"[tiab] OR "ketogenic diets"[tiab] OR "ketogenic diet"[tw] OR "ketogenic diets"[tw] OR "Diet, Ketogenic"[mesh])
Embase	('infantile spasm'/exp OR 'infantile spasm' OR 'west syndrome'/exp OR 'west syndrome') AND ('anticonvulsive agent'/exp OR 'anticonvulsive agent' OR 'ketogenic diet'/exp OR 'ketogenic diet' OR 'ketogenic diets' OR anticonvuls* OR antiepileptic* OR surg* OR operat* OR 'callosotomy')
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("west syndrome" OR "epileptic spasms" OR "infantile epileptic spasm syndrome" OR "infantile spasms") AND (anticonvuls* OR antiepileptic* OR surg* OR operat* OR "callosotomy" OR "ketogenic diet" OR "ketogenic diets")
Web of Science	ALL = ("west syndrome" OR "epileptic spasms" OR "infantile epileptic spasm syndrome" OR "infantile spasms") AND (anticonvuls* OR antiepileptic* OR surg* OR operat* OR "callosotomy" OR "ketogenic diet" OR "ketogenic diets")
Cochrane CENTRAL Clinical Trials (Through OVID)	(infantile spasms OR west syndrome OR epileptic spasms OR infantile epileptic spasms OR infantile epileptic spasms syndrome) AND (anticonvulsant* OR antiepileptic* OR anticonvulsive* OR surgery OR callosotomy OR ketogenic diet) {Including related terms}
International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	(infantile spasms OR west syndrome OR epileptic spasms OR infantile epileptic spasms OR infantile epileptic spasms syndrome) AND (anticonvulsant* OR antiepileptic* OR anticonvulsive* OR surgery OR callosotomy OR ketogenic diet)
ClinicalTrials.gov	Condition/disease: "Infantile Spasms" OR "West Syndrome" Intervention/treatment: Anticonvulsants OR Surgery OR "Ketogenic diet"

design, inclusion criteria, study treatment, comparator, and outcomes per study arm. Any disagreements were solved by discussion.

Risk of bias assessment

We assessed the risk of bias using the Cochrane Risk-of-Bias 2.0 tool for RCTs (RoB2).¹⁸ Two authors (M.V. and R.C.) independently performed a risk of bias assessment. Any disagreements were solved by discussion. The domains assessed by this tool were five: risk of bias arising from the randomization process, risk of bias due to deviations from the intended interventions (it has two subdomains: effect of assignment and effect of adhering), risk of bias due to missing outcome data, risk of bias in measurement of the outcome and risk of bias in selection of the reported result.¹⁸ Each of the domains is given a category of risk of bias: low, some concerns, or high.¹⁸ Overall risk of bias is equivalent to the higher risk of bias among the domains assessed.¹⁸

Assessment of the quality of evidence

The certainty of the evidence per outcome was evaluated using the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) approach.¹⁹ The GRADE methodology assesses five items: consistency, risk of bias, indirectness, reporting bias and imprecision.¹⁹ The quality of evidence of each outcome began as high and was decreased based on issues on one or more aspects described above.¹⁹ We used the GRADEpro software (McMaster University and Evidence Prime, 2021; www.gradepro.org/) to create the Summary of Findings (SoF) table.

Results

The flowchart of study selection is presented in Figure 1. A total of 15197 references (titles and abstracts) were initially identified. After duplicate screening, 9469 articles were excluded. Then, through careful screening of the remaining titles and abstracts for relevant studies, 5376 articles were also excluded. Subsequently, the remaining 352 articles underwent a thorough full-text evaluation. Ultimately, only the article by Sharma et al. was close to meet our inclusion criteria.²⁰ Thus, no meta-analysis was performed.

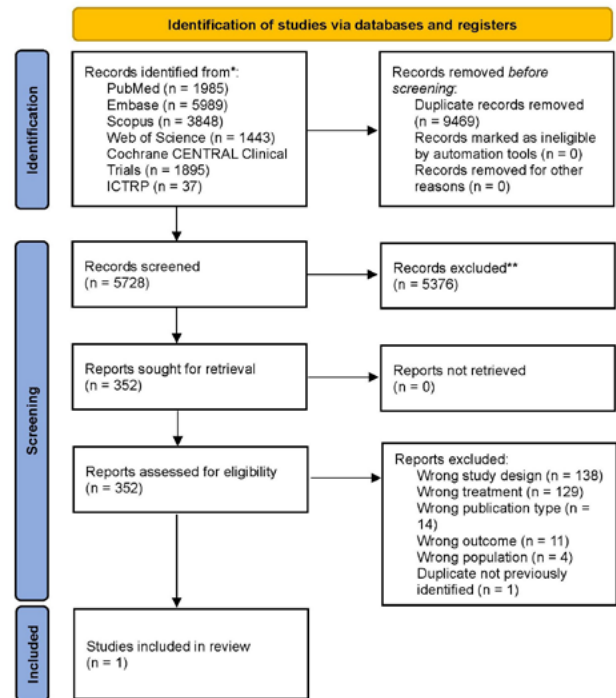


Figure 1. Study selection flow diagram.

The RCT by Sharma et al. included 91 children aged 9 to 36 months having daily spasms for at least 4 weeks and hypsarrhythmia or its variants on EEG, despite receiving previously ACTH or oral prednisolone and one additional antiepileptic medication (vigabatrin, sodium valproate, topiramate, zonisamide, levetiracetam or benzodiazepines).²⁰ The study by Sharma et al. compared the effect of the modified Atkins diet (MAD) versus normal diet (both groups remained on the same ongoing anticonvulsant medication unless a change in the medication was medically indicated).²⁰ Thus, this study compared the effect of MAD and antiepileptics versus anticonvulsant medications alone in children with RISS. Its primary outcome was the proportion of children who achieved spasm freedom as per parental reports at 4 weeks.²⁰ Secondary outcomes were time to spasm cessation, proportion of children with electroclinical remission, proportion of children with > 50% reduction of spasms at 4 weeks as compared to baseline, and adverse effects of the diet (Table 2).²⁰

Table 2. Characteristics of the study included in this review.²⁰

Study	Sample size	Country	Study Design	Inclusion criteria	Study Treatment	Comparator	Outcomes
Sharma et al. (2021)	91	India	Randomized controlled trial	Age 9-36 months. Daily infantile spasms for at least 4 weeks. EEG of hypsarrhythmia or its variants despite a trial of ACTH or oral prednisolone and 1 additional antiepileptic drug	Modified Atkins diet	Normal diet	Primary outcome: Proportion of children who achieved spasm freedom as per parental reports at 4 weeks. Secondary outcomes: Time to spasm cessation, proportion of children with electroclinical remission, the proportion of children > 50% reduction of spasms at 4 weeks as compared to baseline, and adverse effects of the diet.

After risk of bias assessment, we concluded that the study by Sharma et al. had a high risk of bias related to measurement of the outcome (Table 3). Further, according to the GRADE approach, we concluded that all outcomes had a very low quality of evidence related to serious risks of bias and imprecision (Table 4).

Discussion

We did not find enough RCTs to perform a meta-analysis to compare the efficacy of anti-epileptics, ketogenic diet and surgery for RISS. We only found one trial comparing ketogenic diet versus anti-epileptics.²⁰ Thus, in children with RISS, there is a lack of high-quality evidence to answer which is the best medical therapy between the three treatment alternatives.

To date, the potential pharmacological therapies for RISS include pharmacological and non-pharmacological alternatives, such as ketogenic dietary therapies and epilepsy surgery.¹

Several studies have assessed the effect of pharmacological therapies for RISS. For example, the effect of levetiracetam at a dose of 20 mg/kg/day was assessed in a small study of seven patients with RISS²¹ that showed a spasm reduction rate of 75% but only in two patients.²¹ Further, topiramate has shown conflicting results either as monotherapy or as an adjunct for treating West syndrome, with a long-term response rate in children refractory to first-line treatment of only 5%.²² Moreover, an open-label randomized trial assessed the effectiveness of topiramate

and levetiracetam alone or combined in 20 patients with RISS did not show better results.²³ At four weeks of therapy, patients who did not respond to either drug were subsequently crossed over to the other drug without a washout period.²³ This trial showed that two patients successfully responded to monotherapy, but none of the rest responded to either monotherapy or combined therapy.²³ Additionally, the effect of clobazam in patients with RISS was also assessed in a retrospective study that included 171 patients.²⁴ In this study, a $\geq 50\%$ seizure frequency reduction was achieved in 60.2% of patients, with a 22.2% complete response rate.²⁴

There are also studies assessing the effect of some antiepileptics specifically in patients with West syndrome refractory to first-line therapy. In these patients, studies show a 0-75% spasm-free rate after using felbamate.²⁵ However, they are non-controlled retrospective studies and show a wide response rate variation, making them unsuitable for giving an evidence-based recommendation.²⁵ Moreover, cannabidiol does not seem to be an effective option either since there is a study that showed only one of nine patients that failed treatment with both adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and vigabatrin (VGB) responded to this treatment.²⁶ Still, the response was only temporary.²⁶ Further, the use of zonisamide has shown poor results. In a study of 78 patients there was no clinical or electroclinical response.²⁷ In fact, a prospective observational study showed that non-standard therapies such as zonisamide were inferior to hor-

Table 3. Risk of bias assessment results using the Cochrane Risk-of-Bias 2.0 tool for randomized trials (RoB2).²⁰

Study	Domains	Risk of Bias
Sharma et al. (2021)	Risk of bias arising from the randomization process	Low
	Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment)	Some concerns
	Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of adhering)	High
	Risk of bias due to missing outcome data	Low
	Risk of bias in measurement of the outcome	High
	Risk of bias in selection of the reported result	Low
	Overall risk of bias	High

Table 4. Summary of findings table of the quality of evidence per outcome.

Outcome	N° of patients			Certainty assessment						
	MAD	AE	Effect	N° studies	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations	Certainty
Electroclinical resolution at 4 weeks	9/46 (19.6%)	0/45 (0.0%)	NE*	1	Serious ^a	Not serious	Not serious ^b	Serious ^c	Publication bias strongly suspected ^d	⊕○○○ Very low
Spasm free at 4 weeks	11/46 (23.9%)	0/45 (0.0%)	NE*	1	Serious ^a	Not serious	Not serious ^b	Serious ^c	Publication bias strongly suspected ^d	⊕○○○ Very low
50% reduction in spasms at 4 weeks	30/46 (65.2%)	0/45 (0.0%)	NE*	1	Serious ^a	Not serious	Not serious ^b	Serious ^c	Publication bias strongly suspected ^d	⊕○○○ Very low
Days to achieve spasm cessation	46	45	NE**	1	Serious ^a	Not serious	Not serious ^b	Serious ^c	Publication bias strongly suspected ^d	⊕○○○ Very low

AE: Antiepileptics; MAD: Modified Atkins diet; NE: Not estimable; a: Lack of blinding; b: The study compares MAD with antiepileptics versus antiepileptics alone instead of MAD alone vs antiepileptics alone. However, it seems the only ethically feasible way to perform this comparison in a clinical trial; c: No events reported in the control group; d: Only one small study was included, *Relative effect: Not estimable due to a group without any event in the study period, **Absolute effect: Not estimable due to a group without any event in the study period.

monal therapy and vigabatrin.²⁷ Additionally, pyridoxine/pyridoxal phosphate, as monotherapy²⁸ or as an adjunct to first-line treatment,²⁹ and immunoglobulin monotherapy³⁰ have shown poor efficacy according to currently available evidence. Thus, they should be used only as a last resource for second-line treatment in patients with refractory West syndrome. Finally, Chandra et al. found a good response (more than 80% reduction of spasms) with valproate as first-line therapy in 39.5% of infants with West syndrome,³¹ but there are no studies about the effect of valproate in RISS.

Regarding ketogenic dietary therapies, there have been several studies showing that this type of therapy achieves a seizure-free survival rate of 23-62% and a partial seizure control rate of 27-77% in children with RISS.³²

However, we did not find RCTs comparing ketogenic diet (or a variant of this) without antiepileptics versus anticonvulsant medication alone, probably due to ethical and medical concerns related to the risk of even worsening spasm control in children who using this medication already have a poor control of their disease. Instead, the randomized controlled trial that was close to compare the efficacy of a dietary therapy versus antiepileptic medication was the one published by Sharma et al. in 2021.²⁰

The trial by Sharma et al. compared the efficacy of MAD versus normal diet in children with RISS receiving anticonvulsant medication.²⁰ In the diet group, the efficacy rate of spasm cessation and $\geq 50\%$ reduction was 23.9 and 65.2%, respectively.²⁰ In the control group, none of the children had a reduction in spasm frequency.²⁰ Thus, it seems that coupling MAD with anticonvulsant treatment is superior to using only anticonvulsant medication in RISS. However, we found a high risk of bias. Spasm frequency reduction was assessed according to parental spasm records,²⁰ which is a potential source of bias in measurement of the outcome. As the authors of the study state, parental reports of spasms may not have been accurate, as nocturnal and subtle spasms are likely to be missed.²⁰ On the other hand, the lack of blinding in the study²⁰ is an important source of risk of bias due to potential non-adherence to a normal diet in the control group.

Epilepsy surgery has been shown to be effective in certain situations, for example, when there is a structural etiology,^{1,33} reaching a complete seizure resolution rate as high as 79%.³⁴ However, there is no consensus on which is the best approach to select the best surgical candidates. One of the main problems is the lack of RCTs, as shown in a recent meta-analysis by Kolosky et al. looking for surgery outcomes and predictors of a favorable seizure outcome in children with epileptic spasms,³⁵ which is a wider population than the one we studied (we analyzed only studies in children with RISS). The study by Kolosky et al. found only retrospective studies.³⁵ The main limitation to perform

RCTs comparing surgical treatment and other treatment modalities is the ethical issues arising from withholding a potential curative treatment (surgery) in severely affected children (lack of equipoise).³⁶ This has been highlighted after three RCTs comparing surgical and medical treatment in temporal lobe epilepsy patients published in 2000, 2012 and 2018, which were performed in circumstances that avoided – mostly – the problem of lack of equipoise.³⁶ New similar studies have not been published in epilepsy patients or in a specific subpopulation.

In conclusion, there is a lack of high-quality RCTs comparing treatment modalities (anticonvulsive medications, ketogenic diet or surgery) for patients with RISS. The need for further research is urgent given the devastating nature of this condition, and the burden it places on patients and caregivers.

References

1. LRamantani G, Bölsterli BK, Alber M, Klepper J, Korinthenberg R, Kurlmann G, et al. Treatment of Infantile Spasm Syndrome: Update from the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society of Neuropediatrics. *Neuropediatrics*. 2022;53(06):389-401. <https://doi.org/10.1055/a-1909-2977>.
2. D'Alonzo R, Rigante D, Mencaroni E, Esposito S. West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians. *Clin Drug Investig*. 2018;38(2):113-124. <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0595-z>
3. Ko A, Youn SE, Chung HJ, Kim SH, Lee JS, Kim HD, et al. Vigabatrin and high-dose prednisolone therapy for patients with West syndrome. *Epilepsy Res*. 2018;145:127-133. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.06.013>
4. O'Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(1):33-42. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30294-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30294-0)
5. Hussain SA. Treatment of infantile spasms. *Epilepsia Open*. 2018;3(S2):143-154. <https://doi.org/10.1002/epi4.12264>
6. O'Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD, Cortina Borja M, Hancock E, Johnson AL, et al. Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(10):715-725. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30244-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30244-X)
7. Kapoor D, Sharma S, Garg D, Samaddar S, Panda I, Patra B, et al. Intravenous Methylprednisolone Versus Oral Prednisolone for West Syndrome: A

- Randomized Open-Label Trial. *Indian J Pediatr.* 2021;88(8):778-784. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03630-3>
8. Daida A, Hamano S ichiro, Hayashi K, Nonoyama H, Ikemoto S, Hirata Y, et al. Comparison of adrenocorticotrophic hormone efficacy between aetiologies of infantile spasms. *Seizure.* 2021;85:6-11. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.12.008>
 9. Song JM, Hahn J, Kim SH, Chang MJ. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol.* 2017;40(2):63-84. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000200>
 10. Jain P, Sahu JK, Horn PS, Chau V, Go C, Mahood Q, et al. Treatment of children with infantile spasms: A network meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(11):1330-1343. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15330>
 11. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Epilepsy Group, ed. Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2014(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001770.pub3>
 12. Arya R, Shinnar S, Glauser TA. Corticosteroids for the Treatment of Infantile Spasms: A Systematic Review. *J Child Neurol.* 2012;27(10):1284-1288. <https://doi.org/10.1177/0883073812453203>
 13. Sánchez Fernández I, Amengual-Gual M, Gáinza-Lein M, Barcia Aguilar C, Bergin AM, Yuskaitis CJ, et al. Cost-effectiveness of adrenocorticotrophic hormone versus oral steroids for infantile spasms. *Epilepsia.* 2021;62(2):347-357. <https://doi.org/10.1111/epi.16799>
 14. Panda PK, Sharawat IK, Panda P, Dawman L. Efficacy, tolerability, and safety of zonisamide in children with epileptic spasms: A systematic review and meta-analysis. *Seizure.* 2021;91:374-383. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.07.017>
 15. Duchowny MS, Chopra I, Niewoehner J, Wan GJ, Devine B. A Systematic Literature Review and Indirect Treatment Comparison of Efficacy of Repository Corticotropin Injection versus Synthetic Adrenocorticotrophic Hormone for Infantile Spasms. *J Health Econ Outcomes Res.* 2021;8(1):1-9. <https://doi.org/10.36469/jheor.2021.18727>
 16. Li S, Zhong X, Hong S, Li T, Jiang L. Prednisolone/prednisone as adrenocorticotrophic hormone alternative for infantile spasms: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(5):575-580. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14452>
 17. 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. *BMJ.* 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
 18. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* Published online August 28, 2019:14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>
 19. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-406. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>
 20. Sharma S, Goel S, Kapoor D, Garg D, Panda I, Elwadhi A, et al. Evaluation of the Modified Atkins Diet for the Treatment of Epileptic Spasms Refractory to Hormonal Therapy: A Randomized Controlled Trial. *J Child Neurol.* 2021;36(8):686-691. <https://doi.org/10.1177/08830738211004747>
 21. Mikati MA, El Banna D, Sinno D, Mroueh S. RESPONSE OF INFANTILE SPASMS TO LEVETIRACETAM. *Neurology.* 2008;70(7):574-575. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000279379.32754.8b>
 22. Nadig PL, Sahu JK, Suthar R, Saini A, Sankhyan N. Topiramate as an Adjunct in the Management of West Syndrome. *Indian J Pediatr.* 2020;87(1):6-11. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03105-0>
 23. Mahmoud AA. Ineffectiveness of topiramate and levetiracetam in infantile spasms non-responsive to steroids. *J Neurol Sci.* 2013;333:e583-e584. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.07.2038>
 24. Hahn J, Lee H, Kang HC, Lee JS, Kim HD, Kim SH, et al. Clobazam as an adjunctive treatment for infantile spasms. *Epilepsy Behav.* 2019;95:161-165. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.03.040>
 25. Hussain SA, Asilnejad B, Heesch J, Navarro M, Ji M, Shrey DW, et al. Felbamate in the treatment of refractory epileptic spasms. *Epilepsy Res.* 2020;161:106284. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106284>
 26. Hussain SA, Dlugos DJ, Cilio MR, Parikh N, Oh A, Sankar R. Synthetic pharmaceutical grade cannabidiol for treatment of refractory infantile spasms: A multicenter phase-2 study. *Epilepsy Behav.* 2020;102:106826. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106826>
 27. Hussain SA, Navarro M, Heesch J, Ji M, Asilnejad B, Peters H, et al. Limited efficacy of zonisamide in the treatment of refractory infantile spasms. *Epilepsia Open.* 2020;5(1):121-126. <https://doi.org/10.1002/epi4.12381>
 28. Gibaud M, Barth M, Lefranc J, Mention K, Ville-neuve N, Schiff M, et al. West Syndrome Is an Exceptional Presentation of Pyridoxine- and Pyridoxal Phosphate-Dependent Epilepsy: Data From a French Cohort and Review of the Literature. *Front Pediatr.* 2021;9:621200. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.621200>

29. Banerjee A, Sahu JK, Sankhyan N, Pattanaik S, Suthar R, Saini AG, et al. Randomized trial of high-dose pyridoxine in combination with standard hormonal therapy in West syndrome. *Seizure*. 2021;91:75-80. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.05.012>
30. Matsuura R, Hamano S, Ichiro, Hirata Y, Oba A, Suzuki K, Kikuchi K. Intravenous immunoglobulin therapy is rarely effective as the initial treatment in West syndrome: A retrospective study of 70 patients. *J Neurol Sci*. 2016;368:140-144. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.07.001>
31. Chandra S, Bhave A, Bhargava R, Kumar C, Kumar R. West Syndrome: Response to Valproate. *Front Neurol*. 2012;3. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00166>
32. Hanifiha M, Badv RS, Mahmoudi M, Tavasoli AR. The Efficacy of the Ketogenic Diet in Improving Seizures and EEG Findings in Patients with Refractory Infantile Spasms. *Iran J Child Neurol*. 2022;16(4):45-54. <https://doi.org/10.22037/ijcn.v16i3.31429>
33. Fridley J, Reddy G, Curry D, Agadi S. Surgical Treatment of Pediatric Epileptic Encephalopathies. *Epilepsy Res Treat*. 2013;2013:1-11. <https://doi.org/10.1155/2013/720841>
34. Gettings JV, Shafi S, Boyd J, Snead OC, Rutka J, Drake J, et al. The Epilepsy Surgery Experience in Children With Infantile Epileptic Spasms Syndrome at a Tertiary Care Center in Canada. *J Child Neurol*. 2023;38(3-4):113-120. <https://doi.org/10.1177/08830738231151993>
35. Kolosky T, Goldstein Shipper A, Sun K, Tozduman B, Bentzen S, Moosa AN, et al. Epilepsy surgery for children with epileptic spasms: A systematic review and meta-analysis with focus on predictors and outcomes. *Epilepsia Open*. 2024;9(4):1136-1147. <https://doi.org/10.1002/epi4.13007>
36. Engel J. First Randomized Study of Epilepsy Surgery: 20 Years Later What Has Changed? *Epilepsy Curr*. 2020;20(6_suppl):19S-21S. <https://doi.org/10.1177/1535759720941061>

Ethical considerations: *Since this systematic review did not involve human subjects, either directly or indirectly, ethical approval was not obtained.*

Funding: *This research was self-funded.*

Conflicts of interest: *The authors declare that they have no conflicts of interest.*

Síndrome de Guillain-Barré y su Variante Faringo Cervicobraquial: Presentación Inusual y Desafíos Clínicos

Guillain-Barré Syndrome and its Pharyngocervicobrachial Variant: Unusual Presentation and Clinical Challenges

Xiomara García-Orjuela,¹ Valentina Amaya-Coronado,² David Moreno-Forero³

Resumen

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) abarca un amplio espectro clínico de signos y síntomas que pueden agruparse en variantes con distinta frecuencia de presentación. En este caso, destacamos la variante faringo-cervico-braquial (FCB) en un paciente sin antecedentes médicos relevantes que vive en una zona endémica de enfermedades transmitidas por vectores.

Presentación del caso: Mujer de 57 años acude a urgencias con cuadro clínico de debilidad cervicobraquial y disfagia aguda de 4 días de evolución. Se realizó una punción lumbar que mostró una disociación albumino citológica, además se obtuvieron hallazgos neurofisiológicos compatibles con una polirradiculopatía desmielinizante aguda.

Discusión: Esta variante fue descrita por primera vez en 1986 y es frecuentemente mal diagnosticada debido a su rareza y baja prevalencia. Una revisión de la literatura mostró que varios reportes de casos describieron la presencia de esta patología después de la infección por arbovirus.

Conclusiones: Dentro del espectro del síndrome de Guillain-Barré, existe una variante descendente reportada en la literatura en pacientes con infecciones tropicales previas, lo que abre la puerta a futuras investigaciones para establecer si existe relación entre esta variante, las infecciones tropicales y su fisiopatología.

Palabras clave: Reporte de caso, Síndrome de Guillain-Barré, Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, infecciones por arbovirus, Dengue, Chikungunya

Abstract

Guillain-Barré syndrome (GBS) encompasses a variety of clinical manifestations, including the rare and easily underdiagnosed pharyngeal-cervical-brachial variant (PCB). Here, we present the case of a 57-year-old woman with no significant medical history who lives in an area endemic for vector-borne diseases. She presented to the emergency department with four days of cervicobrachial weakness and acute dysphagia. Although imaging was normal, lumbar puncture revealed albuminocytologic dissociation and neurophysiological tests demonstrated acute demyelinating polyradiculopathy, confirming the diagnosis of the CPB variant. First described in 1986, this variant has been reported following arbovirus infections, such as dengue and chikungunya. This case highlights the importance of considering this atypical form of GBS and suggests the need for future research on its possible association with vector-borne infection.

Keywords: Case report, Guillain Barre Syndrome, Polyradiculoneuropathy Acute Inflammatory Demyelinating, Arbovirus Infections, dengue, Chikungunya

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 35, N° 1, 2026

Introducción

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) puede describirse como un conjunto de síndromes clínicos que suelen manifestarse como una polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda, con la consiguiente debilidad y disminución de los reflejos. La variante faríngeo-cervical-braquial (FCB)

del SGB se caracteriza por una debilidad aguda y rápidamente progresiva de los músculos orofaríngeos, del cuello y de los hombros, con disfunción de la deglución y arreflexia de las extremidades superiores. Ocurre solo en el 3 % de los pacientes con SGB.¹ Los estudios seriados de conducción nerviosa sugieren que la PCB representa un sub-

¹Especialista en Movimientos anormales-Cleveland Clinic Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Neurología. Departamento de Neurología, Clínica Nueva el lago. Bogotá, Colombia.
²Médico general. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina. Departamento de Neurología, Clínica Nueva el lago. Bogotá, Colombia.
³Médico general. Universidad Militar Nueva Granada, Facultad de Medicina. Departamento de Neurología, Clínica Nueva el lago. Bogotá, Colombia.

Correspondencia:
Valentina Amaya Coronado.
Dirección: Calle 41 # 8-46, Bogotá- Colombia.
Teléfono: +57 3184370496
E-mail: valentinaamayacoronado@gmail.com

tipo localizado del síndrome de Guillain-Barré caracterizado por neuropatía axonal en lugar de desmielinizante.²

A continuación, describimos el caso de una mujer de mediana edad que acudió al servicio de urgencias con debilidad aguda faríngeo-cervico-braquial, arreflexia y una historia reciente de sospecha de infección vírica del tracto respiratorio superior.

Presentación del caso clínico

Mujer de 57 años que acude a urgencias con un cuadro clínico de cuatro días de evolución consistente en de dolor cervical irradiado a miembros superiores acompañado de parestias en manos y pies y pérdida progresiva de fuerza en miembros superiores de predominio distal. El día previo a su ingreso hospitalario, notó debilidad en los miembros inferiores que le provocaba alteraciones de la marcha y, adicionalmente, disfagia para alimentos sólidos. Diez días antes del inicio de los síntomas presentó un cuadro gripal con síntomas respiratorios leves y autolimitados. Cabe destacar que el informante reportó que la paciente fue diagnosticada previamente con arbovirosis por Chikungunya, sin embargo no contaban con un sustento diagnóstico.

Sus constantes vitales eran normales. La exploración neurológica reveló un ascenso laríngeo simétrico pero débil, sin alteraciones de los demás pares craneales bajos, debilidad cervical (3/5) y braquial de predominio distal (2/5), con una sutil afectación de la fuerza en los miembros inferiores (4/5) acompañada de arreflexia generalizada y ataxia apendicular leve; no se identificaron alteraciones sensitivas. Logró una marcha mayor de 10 metros y un conteo vocal hasta el número 30.

No se observaron signos de mielopatía, alteraciones estructurales o lesiones isquémicas en la resonancia magnética simple de columna cervical y lumbosacra.

Las pruebas de laboratorio para detectar infecciones fueron negativas (serologías del VIH, CMV y VDRL), la CPK sanguínea estaba dentro de los valores de referencia (74 u/l) y solo se evidenció hipervitaminosis B12 (>2000 pg/ml), que se consideró de causa exógena por suplementación multivitamínica.

Los estudios neurofisiológicos (tabla 1) documentaron prolongación de las latencias motoras de predominio proximal en los nervios mediano, cubital y tibial, con bajo voltaje generalizado y disminución de las velocidades de conducción bilateralmente. Estos hallazgos se consideraron compatibles con una polirradiculoneuropatía desmielinizante en fase inicial sin signos de denervación.

El análisis del líquido cefalorraquídeo reveló hiperproteinorraquia (51,3 mg/dl) y pleocitosis consistente en 10 leucocitos, predominantemente células polimorfonucleares (80%), indicativo de disociación albumino citológica.

Teniendo en cuenta los hallazgos clínicos, neurofisiológicos y de laboratorio en combinación con los antecedentes de síntomas agudos de la paciente y la sospecha de infección vírica reciente de las vías respiratorias superiores, se realizó el diagnóstico de la variante FCB del síndrome de Guillain-Barré. Ante la ausencia de factores de riesgo mayores predictivos de falla ventilatoria (puntuación Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score (EGRIS) de 3 puntos: días entre el inicio de síntomas y su ingreso (4 días: 1 punto), debilidad bulbar (1 punto), puntaje total del MRC: 41-50 (1 punto), que corresponde a un riesgo del 17%), y teniendo en cuenta que en el momento

Tabla 1. Hallazgos de la electromiografía + neuroconducción de las 4 extremidades.

Sección	Nervio/Músculo	Latencia distal (ms)	Latencia proximal (ms)	Latencia (ms)	Distancia (cm)	Velocidad (m/s)	Amplitud (mV/µV)
Motor	Mediano Derecho	4,3	9,1		22	47	5.4 mV
Motor	Mediano Izquierdo	4,5	9,7		21	41	2.0 mV
Motor	Cubital Derecho	3,5	8		20	45	4.7 mV
Motor	Cubital Izquierdo	3,6	7,6		19	47	4.9 mV
Motor	Peroneo Derecho	5,1	12,3		31	43	4.9 mV
Motor	Peroneo Izquierdo	5,9	12,9		30	43	4.0 mV
Motor	Tibial Derecho	4,9	14,4		31	33	5.9 mV
Motor	Tibial Izquierdo	6,4	15,4		33	37	4.7 mV
Sensitivo	Mediano Derecho			4,4			10 µV
Sensitivo	Mediano Izquierdo			4,9			20 µV
Sensitivo	Cubital Derecho			3,4			8 µV
Sensitivo	Cubital Izquierdo			3,6			8 µV
Sensitivo	Sural Derecho			3,4			8 µV
Sensitivo	Sural Izquierdo						NR
Onda F	MS/MC Derecho			27			
Onda F	MS/MC Izquierdo			30,2			
Onda F	Tibial Derecho			50,4			
Onda F	Tibial Izquierdo			50,8			
Reflejo H	General Derecho			NR			
Reflejo H	General Izquierdo			NR			
EMG aguja	Actividad de inserción conservada con silencio eléctrico en reposo y a la contracción voluntaria, unidades motoras disminuidas en frecuencia en los músculos examinados.						

del ingreso, es decir a los 4 días del inicio del cuadro clínico, ya había superado el nadir de los síntomas, se decidió continuar con tratamiento expectante, centrado en el tratamiento del dolor neuropático y la rehabilitación física.

Su evolución clínica fue favorable con mejoría global significativa de la fuerza y de los síntomas sensitivos, con tolerancia adecuada a la dieta y sin deterioro respiratorio durante su estancia hospitalaria. Seis días después del ingreso fue dada de alta con orden de nuevo estudio electromiográfico y de conducción nerviosa en 4 semanas para seguimiento ambulatorio por el servicio de Neurología.

Discusión

La variante FCB del síndrome de Guillain Barré se describió por primera vez en 1986 y se caracteriza principalmente por debilidad en la región cervicobraquial y orofaríngea y arreflexia de las extremidades superiores.¹ Debido a su rareza, la parálisis flácida aguda suele confundirse en su amplio espectro diagnóstico con la miastenia gravis, el botulismo o se atribuye a alteraciones metabólicas. Algunos pacientes pueden manifestar síntomas o rasgos clínicos que se solapan con los observados en la encefalitis de Bickerstaff o el síndrome de Miller Fisher,³ como pudo ser el caso de nuestra paciente, que presentaba arreflexia y ataxia.

En el momento del ingreso hospitalario, el sistema de puntuación EGRIS se calcula basándose en el tiempo transcurrido desde el inicio de la debilidad hasta el ingreso hospitalario, la presencia de debilidad facial y/o bulbar y la gravedad de la debilidad de las extremidades, según la definición de la puntuación total del MRC.⁴ Esta escala permite evaluar la probabilidad predicha de que un paciente con SGB requiera de ventilación mecánica.

En un estudio de validación externa de la escala EGRIS, se usaron datos de una cohorte de 1500 pacientes del Estudio Internacional de Resultados del SGB (IGOS) de 18 países, incluyendo a todas las variantes y severidades del SGB.^{4,5} A pesar de que se observó que el modelo EGRIS sistemáticamente sobreestimó el riesgo de insuficiencia respiratoria, se concluyó que la escala recalibrada de EGRIS en pacientes norteamericanos o europeos, mejoró la correspondencia entre los riesgos de falla ventilatoria predichos y observados y, a medida que se realicen estudios en las demás regiones del mundo con el fin de desarrollar una versión específica para cada población, recomiendan el uso de la escala EGRIS original para los demás países.^{4,5}

Dentro de la inmunopatogenia del SGB, se considera que debido a las similitudes entre las estructuras antigénicas de patógenos y humanos, condición denominada «mimetismo molecular», tras la infección se generan respuestas inmunes humorales mediadas por células T; la más ampliamente estudiada ha sido la infección por *Campylobacter jejuni*. A grandes rasgos, la respuesta inmunitaria celular y humoral contra dianas autólogas provoca daños

en la barrera hematoencefálica, lo que da lugar a la proliferación de células T autorreactivas y a la producción de anticuerpos antigangliósidos que conducirán a la formación de complejos de ataque de membrana y a la desmielinización por pérdida axonal.⁶

Los anticuerpos principalmente implicados en esta variante se han caracterizado como GQ1b, GD1b y GT1a. En particular, GT1a se ha relacionado con la disfagia debido a su expresión en los nervios glossofaríngeo y vago.⁷

En relación con este caso, se informó previamente de que la paciente padecía arbovirosis chikungunya; sin embargo, al no existir apoyo diagnóstico en la historia clínica ni en un informe epidemiológico, no se investigó esta entidad patológica durante su estancia hospitalaria.

Es de interés continuar evaluando la posible asociación entre el SGB y las enfermedades transmitidas por vectores descritas en varios reportes de casos, dada la alta biodiversidad y amplia distribución de las enfermedades tropicales en todo el territorio colombiano. En informes de casos recientes se ha descrito la aparición de EGB tras infecciones por dengue y chikungunya (CHIKV). El primer caso se reportó en Tailandia alrededor de 1962.⁷⁻¹⁰

Aunque actualmente no existe una asociación claramente establecida entre estas dos entidades, se plantea que una parte importante de su fisiopatología podría involucrar a los monocitos, células del sistema inmunitario que participan en la diseminación viral y contribuyen al desarrollo de manifestaciones crónicas. Estas células pueden transportar el virus hacia tejidos con acceso celular limitado, incluido el sistema nervioso.¹⁰

Hasta el momento, el estudio más amplio realizado en Brasil, Argentina y Malasia no encontró diferencias estadísticamente significativas en la presencia de infecciones recientes por arbovirus entre pacientes con SGB y controles sanos. Sin embargo, sus conclusiones se ven limitadas por el tamaño muestral y por las dificultades inherentes a las técnicas diagnósticas utilizadas.¹¹

En consecuencia, la infección por CHIKV puede manifestarse de diversas formas, desde presentaciones agudas a crónicas. La fase aguda de la infección suele durar de tres a diez días, mientras que la fase subaguda o crónica, que puede persistir hasta dos años y medio, se caracteriza por el establecimiento de una enfermedad inflamatoria debida a la persistencia viral. Esta fase puede afectar a varios sistemas no musculoesqueléticos del organismo.¹⁰

Conclusión

El SGB engloba diferentes manifestaciones clínicas, incluyendo el conjunto de síntomas que conforman la variante FCB. La presentación de esta rara variante del SGB en un paciente residente en una zona endémica de arbovirosis pone de manifiesto la posibilidad de futuros estudios para esclarecer la relación entre ambas entidades patológicas, lo que reforzaría aún más la necesidad de

lograr un estricto control de los vectores transmisores y continuar la búsqueda de tratamientos terapéuticos y preventivos, incluyendo la inmunización de la población, como objetivo clave de las medidas de salud pública en la población centro y sudamericana.

Referencias

1. Wakerley BR, Yuki N. Pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Mar;85(3):339–44. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305397>
2. Shang P, Zhu M, Wang Y, Zheng X, Wu X, Zhu J, et al. Axonal variants of Guillain–Barré syndrome: an update. *J Neurol*. 2021 Jul;268(7):2402–19. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09742-2>
3. Martins H, Mendonça J, Paiva D, Fernandes C, Cotter J. An overlapping case of Miller Fisher syndrome and the pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020 Jan 27;7(2). https://doi.org/10.12890/2020_001387
4. Doets AY, Walgaard C, Lingsma HF, Islam B, Papri N, Yamagishi Y, et al. International validation of the Erasmus Guillain–Barré Syndrome Respiratory Insufficiency Score. *Ann Neurol*. 2022 Apr;91(4):521–531. <https://doi.org/10.1002/ana.26312>
5. Doets AY, Verboon C, van den Berg B, Harbo T, Cornblath DR, Willison HJ, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2018 Oct;141(10):2866–2877. <https://doi.org/10.1093/brain/awy232>
6. Dimachkie MM, Barohn RJ. Guillain-Barré Syndrome and Variants. *Neurol Clin*. 2013 May;31(2):491–510. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2013.01.005>
7. Mohiuddin O, Khan AA, Waqar SHB, Shaikh AT, Marufi MM, Jalees S, et al. Pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome: a case report of a rare complication following Dengue-Chikungunya co-infection. *Pan Afr Med J*. 2021;38:356. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.356.28363>
8. Hameed S, Khan S. Rare variant of Guillain-Barré syndrome after chikungunya viral fever. *BMJ Case Rep*. 2019 Apr;12(4):e228845. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-228845>
9. Pandey R, Jain R, Hussain S. Pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain–Barré syndrome following dengue infection: A rare syndrome with rare association. *Ann Indian Acad Neurol*. 2019;22(2):240. https://doi.org/10.4103/aian.aian_253_18
10. Vargas Rodríguez LJ, Agudelo Sanabria MB, Márquez Rosales BA, Roza Ortiz EJ, Vega Sepúlveda AC. Síndrome de Guillain Barré de variante descendente asociado a infección por chikungunya. *Neurol Argent*. 2018 Oct;10(4):241–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2018.03.001>
11. Leonhard SE, Tan CY, van der Eijk AA, Reisin RR, Franken SC, Huizinga R, et al. Antecedent infections in Guillain-Barré syndrome in endemic areas of arbovirus transmission: a multinational case-control study. *J Peripher Nerv Syst*. 2021 Dec;26(4):449–460. <https://doi.org/10.1111/jns.12469>

Fuentes de financiación: No se informa de financiación específica de salud en la población centroamericana y sudamericana.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

Nuevas Posibles Mutaciones para Aceruloplasminemia

New Possible Mutations for Aceruloplasminemia

Lara Mauri-Fábrega,¹ María Teresa Fábregas-Ruano,² María Begoña Gómez-González¹

Resumen

La aceruloplasminemia es una entidad ultrarrara y de inicio tardío dentro del grupo de enfermedades neurodegenerativas con acumulación cerebral de hierro (NBIA). Existen nuevas mutaciones que describir, como la del presente caso clínico.

Palabras clave: Aceruloplasminemia, neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro, hiperferritinemia

Abstract

Aceruloplasminemia is an ultrarare and late-onset entity within the group of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) diseases. There are new mutations to describe, such as the one in this clinical case.

Keywords: Aceruloplasminemia, neurodegeneration with brain iron accumulation, hyperferritinemia

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 35, N° 1, 2026

Introducción

La aceruloplasminemia se considera una entidad ultrarrara. Se han reportado menos de 60 casos hasta 2024. Su inicio es tardío, durante la quinta o sexta década de la vida. Clínicamente, se caracteriza por una semiología inespecífica de trastornos neuropsiquiátricos y del movimiento. Analítica y radiológicamente, presenta un patrón constante y específico. Existen nuevas mutaciones que describir, como la del presente caso clínico.

Descripción del caso

Un hombre de 68 años fue remitido a Neurología con sospecha de demencia debido a un episodio psicótico tardío. Presentó temblor intencional sutil y pérdida de memoria discreta.

También había sido seguido por Hematología durante los diez años anteriores debido a una hiperferritinemia, considerada idiopática tras un estudio. Durante este período, se observó el mismo patrón analítico en los análisis de sangre del paciente: anemia microcítica, hiperferritinemia con niveles promedio de ferritina en torno a 400 ng/mL, hierro sérico y transferrina por debajo del umbral normal.

Cabe destacar que su hermana estaba en seguimiento debido a temblor intencional y quejas de memoria atencional relacionadas con la depresión. Presentaría un patrón radiológico y analítico superponible (Fig. 1). La resonancia magnética (RM) obtenida con un equipo de 1,5 T mostró un patrón particular de acumulación de

hierro cerebral en secuencias potenciadas en T2 con eco de espín, con marcada hipointensidad en los núcleos dentados, la sustancia negra, los núcleos rojos, el tálamo, el putamen y el núcleo caudado. No se evidenciaron cavitaciones en estas localizaciones.

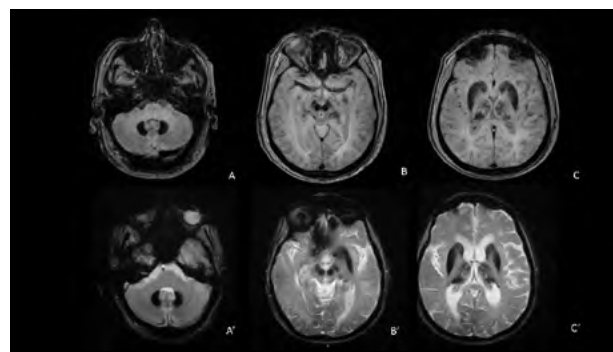


Figura 1. Las secuencias de resonancia magnética ponderadas en T2 con eco de espín mostraron una marcada hipointensidad en los núcleos dentados (A-A'), la sustancia negra, los núcleos rojos (B-B'), el tálamo, el putamen y el núcleo caudado (C-C'). Arriba: Hermano. Abajo: hermana.

Se realizó un estudio del metabolismo del cobre en ambos pacientes. Los niveles séricos y urinarios de cobre fueron bajos (6 µg/dL y 3 µg/dL respectivamente), y la ceruloplasmina sérica fue prácticamente indetectable (2 mg/dL).

El estudio genético para la aceruloplasminemia mostró heterocigosidad para dos mutaciones. Una de ellas

¹Departamento de Neurología, Hospital de Jerez de la Frontera. Cádiz, España.

²Departamento de Medicina Interna, Hospital de Jerez de la Frontera. Cádiz, España.

Correspondencia:

Lara Mauri-Fábrega

Ctra. Trebujena, s/n, 11407 Jerez de la Frontera, Cádiz, España.

E-mail: laramaurif@hotmail.com

fue probablemente patógena, y la segunda se describió inicialmente como una variante de significado incierto. Su hermana presentó exactamente el mismo patrón genético (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados de estudios genéticos.

Pacientes	Mutación 1 (probablemente patológica)	Mutación 2 (variante de significado incierto, probablemente nueva)
Hermano	c.2787G>A p.(Trp929Ter).	c.3043G>T p.(Val1015Phe).
Hermana	c.2787G>A p.(Trp929Ter).	c.3043G>T p.(Val1015Phe).

Discusión

La ceruloplasmina es una enzima que no solo participa en el metabolismo del cobre, sino también en el del hierro. De hecho, este último es el más desconocido, pero también desempeña un papel fundamental. Esta enzima transforma el hierro ferroso en su forma férrica, que es la forma iónica susceptible de ser transportada por la transferrina. En ausencia de esta enzima, la forma ferrosa se mantiene libre en el torrente sanguíneo y queda atrapada en lugares con mayor trofismo para el hierro, como los ganglios basales.¹

La aceruloplasminemia es una enfermedad muy rara de inicio tardío, durante la quinta o sexta década de la vida. Clínicamente, se caracteriza por síntomas neuropsiquiátricos inespecíficos como ansiedad, depresión o brotes psicóticos. Normalmente se asocia con trastornos del movimiento, como temblor esencial o parkinsonismo. La repercusión sistémica es frecuente. La diabetes tipo 2 y la anemia ferropénica pueden preceder a los síntomas neurológicos hasta diez años después.¹

Analíticamente, sigue un patrón constante que facilita el diagnóstico dada su baja prevalencia. Este patrón consiste en anemia microcítica, hiperferritinemia con niveles promedio de ferritina en torno a 200-400 ng/mL, y hierro sérico y transferrina por debajo del umbral normal. El metabolismo del cobre se presenta con niveles bajos de cobre en suero y orina, así como ceruloplasmina sérica (casi) indetectable.²

Radiológicamente, el patrón de resonancia magnética también es constante.³ Expresa acumulación de hierro cerebral no cavitada en secuencias potenciadas en T2 Spin-Echo en núcleos dentados, sustancia negra, núcleos rojos, tálamo, putamen y núcleo caudado.^{4,5}

El diagnóstico definitivo es genético, pero aún quedan nuevas mutaciones por describir. En nuestro caso, c.3043G>T p.(Val1015Phe) es una mutación probablemente patológica y c.3043G>T p.(Val1015Phe), que es una variante de significado incierto. Dado que la aceruloplasminemia es una enfermedad recesiva, debemos considerar que la combinación de estas dos posibles mutaciones patológicas es responsable de esta presentación típica de aceruloplasminemia, dada la correlación clínica, analítica y radiológica.^{4,5}

El tratamiento consiste en el uso de quelantes de hierro, preferiblemente deferiprona. Este es un fármaco oral que atraviesa bien la barrera hematoencefálica y presenta una toxicidad muy baja. Neurológicamente, el tratamiento es solo sintomático. La terapia de reemplazo enzimático aún se encuentra en investigación.⁶ Los suplementos de hierro pueden contribuir negativamente a los síntomas.

Conclusión

La aceruloplasminemia es una entidad ultrarrara. Su expresión clínica, analítica y radiológica es constante y específica, lo que resulta útil para su diagnóstico.

Se reportan dos mutaciones: c.3043G>T p.(Val1015Phe), probablemente patológica, y c.3043G>T p.(Val1015Phe), una variante de significado incierto hasta la fecha. Considerando que ambas serían eventualmente patológicas, su combinación puede resultar en un caso típico de aceruloplasminemia. Dado que la aceruloplasminemia es una enfermedad recesiva y nuestros casos son típicos, consideramos que ambas podrían ser patológicas. Sin embargo, se necesitan nuevos casos para obtener evidencia definitiva.^{5,6}

Referencias

- Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Handb Clin Neurol.* 2018;147:293-305. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00019-1>.
- Kharel Z, Kharel H, Phatak PD. Diagnosing aceruloplasminemia: navigating through red herrings. *Ann Hematol.* 2024 Jun;103(6):2173-2176. <https://doi.org/10.1007/s00277-024-05743-7>.
- Lee JH, Yun JY, Gregory A, Hogarth P, Hayflick SJ. Brain MRI Pattern Recognition in Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation. *Front Neurol.* 2020 Sep 10;11:1024. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01024>.
- Kruer MC, Boddaert N, Schneider SA, et al. Neuroimaging features of neurodegeneration with brain iron accumulation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Mar;33(3):407-14. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2677>.
- Amaral LL, Gaddikeri S, Chapman PR, et al. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Clinico-radiological Approach to Diagnosis. *J Neuroimaging.* 2015 Jul-Aug;25(4):539-51. <https://doi.org/10.1111/jon.12195>
- Iankova V, Karin I, Klopstock T, Schneider SA. Emerging Disease-Modifying Therapies in Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation (NBIA) Disorders. *Front Neurol.* 2021 Apr 15;12:629414. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.629414>.

Declaración de responsabilidad: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Presentación Atípica de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Reporte de Caso en la Patagonia Chilena

Atypical Presentation of Creutzfeldt-Jakob Disease. A Case Report in Chilean Patagonia

Eduardo Segovia-Vergara,¹ Daniela Veloso,¹ Álvaro Arredondo-Barria,² Gustavo Gutiérrez-Castillo^{1,3}

Resumen

Introducción: La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una enfermedad neurodegenerativa fatal. Sus síntomas incluyen demencia de rápida progresión, mioclonías y alteraciones motoras. En Chile, se observa una incidencia notablemente alta, lo cual, junto con su letalidad, resalta la importancia del diagnóstico precoz. **Reporte de caso:** Mujer de 64 años, que consultó por vértigo, inestabilidad de la marcha, disartria y diplopía. El examen físico reveló ataxia, dismetría y disidiadococinesia. Se solicitaron resonancia magnética y electroencefalograma, cuyos hallazgos fueron sugestivos de ECJ. La condición de la paciente se deterioró rápidamente, desarrollando demencia a los 3 meses y falleciendo al cuarto mes. **Discusión y conclusión:** Las variantes de ECJ pueden presentarse sin alteración de funciones cognitivas y con pródromos inespecíficos. El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, considerando como pruebas esenciales la resonancia magnética nuclear y la medición de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo. El aumento de incidencia en Chile podría deberse a mutaciones y factores ambientales, sugiriendo la necesidad de investigar a fondo las causas y desarrollar tratamientos adecuados.

Palabras clave: Demencia, Enfermedades por prión, Síndrome de Creutzfeldt-Jakob, Trastornos Neurocognitivos

Abstract

Introduction: Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a fatal neurodegenerative disease. Symptoms include rapidly progressive dementia, myoclonus and motor impairment. In Chile, there is a remarkably high incidence, which together with the lethality of it highlights the importance of early diagnosis. **Case report:** A 64-year-old woman presented with vertigo, gait instability, dysarthria and diplopia. Physical examination revealed ataxia, dysmetria and dysidiadochokinesia. Magnetic resonance imaging and electroencephalogram were ordered, with findings suggestive of CJD. Patient's condition deteriorated rapidly, developing dementia after 3 months and dying in the fourth month. **Discussion and conclusion:** CJD variants may present without alteration of cognitive functions and nonspecific prodromes. Diagnosis requires a high index of suspicion, taking as essential tests the nuclear magnetic resonance and the measurement of 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid. The increased incidence in Chile may be due to mutations and environmental factors, suggesting the need to thoroughly investigate the causes and develop appropriate treatments.

Keywords: Dementia, Prion Diseases, Creutzfeldt-Jakob Syndrome, Neurocognitive Disorders

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 35, N° 1, 2026

Introducción

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una enfermedad priónica neurodegenerativa, de rápida progresión y desenlace fatal.^{1,2} Está causada por el mal plegamiento de la proteína priónica (PrPc), que cambia su conformación de alfa hélices a una estructura con más hojas beta plegadas, volviéndola más resistente a la proteólisis y denominándose proteína priónica scrapie (PrPsc).^{1,3} Esta PrPsc se deposita en la corteza cerebral, los ganglios

basales, el tálamo y el cerebelo, donde activa la microglia y la cascada inflamatoria del sistema nervioso central, lo cual finalmente lleva a la neurodegeneración.²

Clínicamente, se caracteriza por demencia de rápida progresión acompañada de mioclonías, síntomas cerebelosos, piramidales y/o extrapiramidales.¹ Esta enfermedad conduce al paciente en un breve periodo a un déficit cognitivo y motor global, y típicamente fallecen por neumonías por aspiración.⁴

¹Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián. Puerto Montt, Chile.

²Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Servicio de Imagenología, Hospital de Puerto Montt, Puerto Montt, Chile

Correspondencia:

Eduardo Segovia Vergara

Lago Panguipulli 1390, Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián, Puerto Montt, Chile.

E-mail: edusegovia23@gmail.com

El diagnóstico se realiza basado en la clínica y exámenes de imagen y laboratorio, como resonancia magnética (RM), electroencefalograma (EEG) y presencia de la proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo (LCR).² A pesar de que clásicamente la proteína 14-3-3 ha sido parte de los criterios diagnósticos de la ECJ, se han desarrollado nuevas técnicas como la Conversión Inducida por Temblores en Tiempo Real (RT-QuIC), que permiten detectar la proteína priónica en LCR o incluso en otras muestras como mucosa nasal con similar eficacia diagnóstica.⁵ El diagnóstico definitivo es histopatológico y se realiza post-mortem, mediante la detección de degeneración espongiiforme y agregados de PrPsc.^{1,6} A partir del diagnóstico, la supervivencia promedio es de 8 meses, con desenlace fatal en todos los casos.²

La ECJ es parte de las encefalopatías espongiiformes, junto con el Kuru, la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB), el insomnio familiar fatal, entre otras.³ Puede clasificarse en nueva variante, transmitida por el consumo de carne contaminada por EEB, y en la forma clásica, que a su vez se subdivide en esporádica (85%), familiar (10-15%) e iatrogénica (<1%).²

A nivel mundial, su incidencia ronda de 1 a 2 casos por 1.000.000 de habitantes. En Chile, se ha reportado una incidencia de entre 3,5 a 4,7 casos por 1.000.000 de habitantes,² siendo este el país con mayor incidencia a nivel mundial. Sumado a esto, recientemente se ha reportado un aumento en la incidencia en la Patagonia argentina,⁷ presuntamente debido a la forma familiar de la enfermedad.

Considerando su alta incidencia en esta zona geográfica y la importancia de un diagnóstico temprano, presentamos el siguiente caso, caracterizado por una presentación atípica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Presentación del caso

Se trata de una paciente femenina de 64 años, proveniente del sur de Chile, con antecedentes de hipertensión arterial y Diabetes Mellitus 2 en tratamiento, sin antecedentes familiares de relevancia.

Inició de manera subaguda un cuadro de dos semanas de evolución, caracterizado por sensación vertiginosa al adoptar la bipedestación, inestabilidad de la marcha, disartria y diplopía. Por estos síntomas consultó en tres oportunidades al servicio de otorrinolaringología, donde, tras la evaluación clínica y la realización de exámenes de laboratorio con resultados dentro de parámetros normales, se descartó una causa vestibular periférica y fue derivada al servicio de neurología del Hospital de Puerto Montt.

La paciente fue evaluada en el policlínico de neurología cinco semanas después del inicio del cuadro. Al momento de la consulta, se encontraba orientada, con signos vitales normales. En el examen físico destacaban ataxia, signo de Romberg positivo, dismetría y disidiadocinesia bilateral. No presentaba nistagmo, compromiso

de pares craneanos, alteraciones cognitivas ni conductuales, ni déficit motor, sensitivo, de reflejos o tono. Se calculó un índice de Barthel de 70/100 puntos, con mayor compromiso en la movilidad. En base a lo anterior, se decidió su hospitalización para estudio de un síndrome cerebeloso.

Se realizaron exámenes de laboratorio generales, incluyendo hemograma, creatinina, electrolitos plasmáticos, calcio, perfil hepático y hormonas tiroideas, todos dentro de rangos normales. Se solicitaron anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos extractables del núcleo (ENA), ambos negativos, al igual que los marcadores tumorales antígeno carcinoembrionario (CEA) y antígeno cancerígeno 125 (CA-125). Se realizó además serología para virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus linfotrópico humano tipo 1 y 2 (HTLV-1/2) y sífilis, sin hallazgos patológicos. Se complementó con tomografía de tórax, abdomen y pelvis, sin evidencia de masas ni linfadenopatías sospechosas, con el objetivo de descartar patología neoplásica paraneoplásica.

La resonancia magnética cerebral mostró una hiperintensidad bilateral en secuencia FLAIR a nivel de ambos tálamos y del núcleo caudado izquierdo, e hipointensidad en el mapa ADC, con signos de secuela isquémica en el tálamo izquierdo (Figura 1). En la secuencia DWI se observó restricción a la difusión en estas mismas estructuras, hallazgo considerado altamente sugestivo de ECJ esporádica. El electroencefalograma (EEG) mostró lentitud frontotemporal con ondas theta polimorfas (Figura 2), sin actividad periódica trifásica.

En base a los hallazgos clínicos, el perfil de progresión, la neuroimagen compatible y la exclusión de otras etiologías, se planteó como diagnóstico más probable una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), en su variante esporádica. No obstante, la paciente y su familia decidieron no realizar punción lumbar ni estudios genéticos, por lo que no fue posible confirmar la presencia de proteína 14-3-3 ni prionopatías hereditarias. Ante la ausencia de antecedentes familiares y dada la edad de presentación, se clasificó el caso como ECJ esporádica probable.

Tras conversar el diagnóstico con la familia, la paciente fue dada de alta con indicación de hospitalización domiciliaria, planificándose terapias de rehabilitación funcional mediante kinesioterapia, fonoaudiología y terapia ocupacional.

La paciente continuó con controles neurológicos ambulatorios. A los tres meses de seguimiento, presentó deterioro progresivo, con un puntaje de Barthel de 15/100, MoCA de 11 puntos, desorientación temporoespacial, apraxia de la mirada y aparición de mioclonías frecuentes. Ante el rápido deterioro neurológico, se indicó manejo paliativo. Un mes después, falleció por complicaciones respiratorias asociadas a neumonía aspirativa.

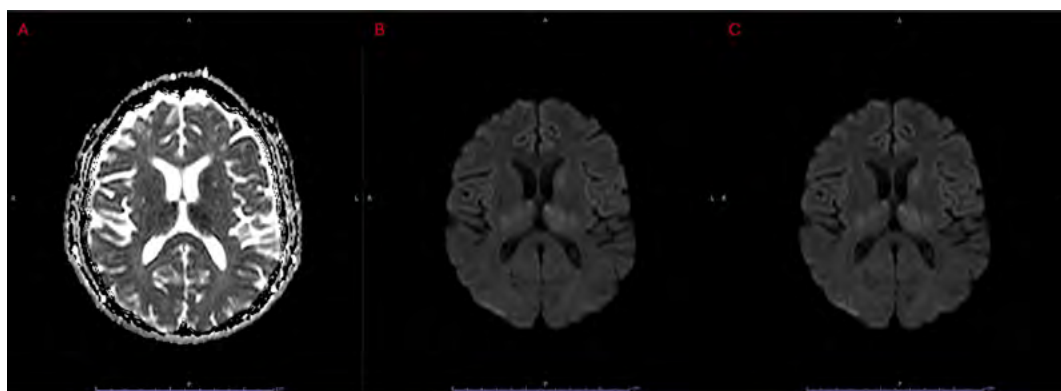


Figura 1. Resonancia magnética cerebral. A: Mapa ADC. Se observa hiposeñal en ambos tálamos y en el núcleo caudado izquierdo, lo que confirma restricción verdadera a la difusión, descartando efecto T2 shine-through. B: Secuencia T2-FLAIR. Secuencia de inversión que suprime el líquido cefalorraquídeo, permitiendo visualizar aumento de señal en los tálamos y el núcleo caudado izquierdo. C: Secuencia DWI (b1000). Se identifica hiperintensidad en los tálamos y el núcleo caudado izquierdo, hallazgo compatible con restricción a la difusión.



Figura 2. Electroencefalograma que describe lentitud en electrodos FP-T 1 y 2, con ondas theta en rangos de frecuencia de 4 - 7 Hz.

Discusión

A pesar de no contar con la confirmación mediante biomarcadores en líquido cefalorraquídeo como la proteína 14-3-3, ni con hallazgos típicos en el electroencefalograma (como complejos periódicos trifásicos), el diagnóstico de ECJ fue considerado como la hipótesis más probable debido al perfil clínico compatible, progresión rápida, hallazgos característicos en la resonancia magnética y exclusión de otras causas infecciosas, autoinmunes, metabólicas y paraneoplásicas. No obstante, reconocemos que el caso no cumple con los criterios diagnósticos clásicos para ECJ esporádica definidos por la Universidad de California en San Francisco (UCSF), por lo que esta limitación debe ser considerada al interpretar el caso. La ausencia de estudios confirmatorios refleja una limitación relevante, especialmente en regiones donde el acceso a técnicas avanzadas, como RT-QuIC, puede estar restringido.

La forma clásica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob involucra demencia rápidamente progresiva y cambios en el comportamiento. Aun así, hay variantes que tienen menos síntomas cognitivos al momento de presentarse.⁸ Las manifestaciones cerebelosas representan el 70% de las alteraciones clínicas en la ECJ,² tal como en la paciente que presentamos. Existe una proporción de pacientes que, en etapas tempranas, pudiera cursar sin alteraciones de las funciones cognitivas. Los primeros síntomas que se observan en estos pacientes son principalmente psiquiátricos, como depresión e insomnio,⁷ y pródromos inespecíficos como cefalea, astenia y cambios en el comportamiento,⁹ algo relevante a considerar en el estudio retrospectivo de pacientes con sospecha de ECJ. Aun así, es poco frecuente que se presente sin demencia.

El diagnóstico de la enfermedad requerirá de un alto índice de sospecha. Un cuadro de características cerebe-

losas, con alteración de funciones cognitivas superiores, sin causa vascular o infecciosa evidente, debe ser estudiado por una posible ECJ.⁴ La variante Brownell-Oppenheim es una forma distintiva de la enfermedad asociada al fenotipo VV2, en que se presentan con síntomas como ataxia durante las primeras semanas, en ausencia de síntomas cognitivos.¹⁰ Diagnósticos diferenciales incluyen vasculitis del sistema nervioso central, encefalitis, demencia por cuerpos de Lewy e intoxicaciones.

Los pacientes con ECJ pueden tener una combinación variada de síntomas, lo que hace que las presentaciones sin demencia puedan demorar el diagnóstico. Hoy en día, la RM puede tener sensibilidad y especificidad de más de un 90% para el diagnóstico de ECJ, superando los estudios de LCR como proteína tau, proteína 14-3-3 y PrPsc.^{4,11} El inconveniente es que muchos de estos cambios pueden pasarse por alto o incluso interpretarse como artefactos, lo que hace que solo sean identificados retrospectivamente.⁸ Por lo mismo se recomienda dentro de los exámenes complementarios una combinación de 14-3-3 y patrón de la proteína prión.¹¹

En Chile, estudios como RM o EEG no están disponibles en todos los centros de salud ni son accesibles para todas las personas, debiendo derivar a estos pacientes a especialistas y centros de mayor complejidad. En contraste, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se incluye en el programa de Acceso Universal de Garantías Explícitas (AUGE), lo que garantiza el estudio y confirmación diagnóstica dentro de plazos establecidos.¹²

La forma familiar se hereda de manera autosómica dominante y se manifiesta a una edad promedio de 64 años, aunque tiende a aparecer en edades más jóvenes con cada generación.⁷ La mutación principal en el gen PRNP se denomina E200K,⁷ siendo la más prevalente en Chile y Argentina.¹³ Otras mutaciones prevalentes incluyen D178N, P102L y V210I.¹⁴

Dentro del territorio chileno, la forma esporádica de ECJ es la más común, pero la forma familiar es responsable de hasta el 30% al 45% de los casos,^{2,3,12} más del doble que en otros lugares del mundo. Estudios recientes han revelado un aumento en la incidencia en zonas de la patagonia argentina y chilena,⁶ lo que sugiere una mayor prevalencia de mutaciones como E200K,^{2,7,15} posiblemente relacionada con clusters familiares entre países como España, Italia, Chile y Argentina.⁷ Otros autores sugieren la influencia de posibles factores ambientales en la etiopatogenia.³ Adicionalmente, se han descubierto dos genes posiblemente involucrados en la patogenia de la ECJ esporádica, localizados en los cromosomas 1 y 22.¹⁶

En esta paciente, se determinó el diagnóstico de variante esporádica debido a la ausencia de antecedentes familiares de ECJ y demencias. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que se trate de una forma familiar de la enfermedad, ya que no se realizó estudio gené-

tico ni a ella ni a su familia. Muchos casos pueden presentarse como parkinsonismo, insomnio fatal o con síntomas psiquiátricos, lo que complica el diagnóstico al simular otras enfermedades neurodegenerativas.^{7,14}

Actualmente, no existe un tratamiento específico disponible para la ECJ. Es una enfermedad incurable, y su manejo se centra en la prevención de complicaciones como infecciones y convulsiones, cuidados de fin de vida y acompañamiento familiar.²

Es importante dilucidar la causa de la alta incidencia en Chile, ya que esto abre la posibilidad de desarrollar tratamientos que puedan mejorar no solo el tiempo de sobrevida sino también la calidad de vida de los pacientes.

Conclusión

La ECJ es una encefalopatía rara pero rápidamente fatal, por lo que la sospecha clínica a través de sus manifestaciones más frecuentes, como demencia o manifestaciones cerebelosas, es uno de los pilares fundamentales en nuestro contexto. Chile presenta una alta incidencia en comparación al resto del mundo, lo cual se explica en parte por una mayor prevalencia de mutaciones relacionadas con la enfermedad. La ECJ sigue siendo una patología incurable pese a múltiples ensayos clínicos, subrayando la importancia de un diagnóstico precoz para mejorar la calidad de vida del paciente.

Referencias

1. Ramírez M, Gallardo A, Vidal A, Cornejo S, Ramírez D, Medinas D, et al. Desafíos en el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: Caso clínico. *Rev Med Chil.* 2016;144(6):796–806. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872016000600016>
2. Legua-Koc S, Castillo-Torres P, León-Mantero A, Alvarado-Pastenes M, Godoy-Reyes G, Sáez-Méndez D, et al. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: experiencia de 5 años en un hospital terciario de Chile. *Rev Med Chil.* 2021;149(9):1285–91. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872021000901285>
3. Cartier-Roviroso L. Enfermedad por priones, encefalopatía espongiiforme humana y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Med Chil.* 2019;147(9):1176–83. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872019000901176>
4. Sitammagari KK, Masood W. Creutzfeldt Jakob Disease. StatPearls Publishing; 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507860/>
5. Green AJE. RT-QuIC: a new test for sporadic CJD. *Pract Neurol.* 2019;19(1):49–55. <http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2018-001935>
6. Setti SA, Meoli JE, Jacob HR, Rodriguez ME. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: presentación atáxica. *Neurol Argent.* 2016;8(3):196–200. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2016.01.006>
7. Díaz G, Costa M, Salman J, Ávila S. Creutzfeldt-Jakob Syndrome of genetic origin: Series of cases

- in the Argentinian Patagonia. *BAG J Basic Appl Genet.* 2020;31(1):7–13. <http://dx.doi.org/10.35407/bag.2020.31.01.01>
8. Marinides ZO, Malone TR, Ma Y, Hawley J. Pearls and oysters: Typical atypical Creutzfeldt-Jakob disease: A case presenting as a rapidly progressive corticobasal syndrome without dementia. *Neurology.* 2021;97(22):1045–8. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.00000000000012613>
 9. González M G, Galván Marín Á, Vargas P N, Beltrán E C, Amaya E V. Forma esporádica de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: reporte de dos casos. *Acta Neurol Colomb.* 2015;31(3):291–8. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482015000300011&lng=en.
 10. Appleby BS, Appleby KK, Crain BJ, Onyike CU, Wallin MT, Rabins PV. Characteristics of established and proposed sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants. *Arch Neurol.* 2009;66(2). <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2008.533>
 11. Torres M, Cartier L, Matamala JM, Hernández N, Woehlbier U, Hetz C. Altered prion protein expression pattern in CSF as a biomarker for Creutzfeldt-Jakob disease. *PLoS One.* 2012;7(4):e36159. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0036159>
 12. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Garantías explícitas en salud. Ministerio del Interior y Seguridad Pública. 2019. <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/10/decreto-auge-85.pdf>
 13. Begué C, Martinetto H, Schultz M, Rojas E, Romero C, D'Giano C, et al. Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Argentina, 1997–2008. *Neuroepidemiology.* 2011;37(3–4):193–202. <http://dx.doi.org/10.1159/000331907>
 14. González AP, Escribano PM, Gracia LM, Martínez-Menéndez B, Benito YA, Rodríguez AM, et al. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob genética fulminante asociada a mutación E200K y polimorfismo M129V. *Neurol Argent.* 2011;3(4):210–3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2011.09.002>
 15. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Vigilancia de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en Chile. Ministerio de Salud de Chile. 2007. <https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/01/Circular-B51-15-Vigilancia-epidemiologica-de-enfermedad-de-Creutzfeldt-Jakob-en-Chile.pdf>
 16. Jones E, Hummerich H, Viré E, Uphill J, Dimitriadis A, Speedy H, et al. Identification of novel risk loci and causal insights for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a genome-wide association study. *Lancet Neurol.* 2020;19(10):840–8. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30273-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30273-8)

Encefalitis de Hashimoto

Hashimoto's Encephalitis

José L. Bustos-Sánchez,^{1,2,3} Angélica S. Palacios-Ruiz,² Ledmar J. Vargas-Rodríguez^{1,3}

Resumen

Introducción: La encefalitis de Hashimoto (EH) es una entidad clínica que se caracteriza por la presencia de alteraciones neurológicas asociado a la presencia de anticuerpos antitiroideos positivos. Esta encefalopatía responde bien al manejo con corticoides.

Objetivo: El objetivo del manuscrito es presentar el caso de un paciente con encefalitis de Hashimoto.

Caso clínico: Se trata de una mujer de 18 años sin antecedentes de importancia, quien ingresó por cuadro clínico de 5 días de evolución que inició con fotopsias, episodios convulsivos recurrentes tónico-clónicos generalizados, con recuperación de la conciencia intercrisis. Al ingreso estaba taquicárdica, desorientada, sin respuesta durante el interrogatorio, pupilas simétricas, con presencia de nistagmo vertical, mirada preferencial hacia la derecha, movimientos clónicos faciales y de miembro superior izquierdo. Los paraclínicos y estudios imagenológicos de ingreso estaban normales. Al tercer día de ingreso la paciente presentó estado epiléptico con falla ventilatoria por lo que se decidió manejar coma barbitúrico. La punción lumbar mostraba hiperproteinorraquia como único hallazgo, los estudios de extensión descartaban una encefalitis autoinmune, sin embargo, presentaba hipotiroidismo subclínico con anticuerpos antiperoxidasa (Anti-TPO) positivos. Ante esto se sospechó que cursaba con encefalitis de Hashimoto, por lo que se dio manejo con corticoides (prednisolona 50 mg cada día) con lo que se obtuvo una adecuada evolución clínica de la paciente.

Conclusiones: Esta es una enfermedad de baja prevalencia, con síntomas neurológicos y psiquiátricos variados, donde uno de los criterios de mayor importancia que tiene esta entidad patológica es la presencia de anticuerpos antitiroideos positivos con buena respuesta al manejo con corticoides.

Palabras clave: Encefalitis de Hashimoto, Encefalopatías, Autoinmunes, Tiroides, Corticoides

Abstract

Introduction: Hashimoto's encephalitis (HD) is a clinical entity characterized by neurological alterations associated with the presence of positive antithyroid antibodies. This encephalopathy responds well to management with corticosteroids.

Objective: The objective of the manuscript is to present the case of a patient with Hashimoto's encephalitis.

Clinical case: This is an 18-year-old woman with no significant history, who was admitted for a 5-day history that began with photopsias, recurrent generalized tonic-clonic seizure episodes, with recovery of consciousness between seizures. On admission she was tachycardic, disoriented, unresponsive during questioning, symmetrical pupils, with presence of vertical nystagmus, preferential gaze to the right, clonic facial and left upper limb movements. Paraclinical and imaging studies on admission were normal. On the third day of admission, the patient presented status epilepticus with ventilatory failure, so she decided to manage a barbiturate coma. Lumbar puncture showed hyperproteinorrachia as the only finding; extension studies ruled out autoimmune encephalitis; however, she had subclinical hypothyroidism with positive antiperoxidase antibodies (Anti-TPO). Given this, it was suspected that she had Hashimoto's encephalitis, so treatment with corticosteroids (prednisolone 50 mg every day) was given, resulting in an adequate clinical evolution of the patient.

Conclusions: This is a low prevalence disease, with varied neurological and psychiatric symptoms, where one of the most important criteria for this pathological entity is the presence of positive antithyroid antibodies with a good response to management with corticosteroids.

Keywords: Hashimoto's encephalitis, Encephalopathy, Autoimmune, Thyroid, Corticoids

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 35, N° 1, 2026

¹Servicio de Neurología, Hospital San Rafael. Tunja, Colombia.

²Programa de Medicina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (UPTC), Tunja, Colombia.

³Programa de Medicina, Universidad de Boyacá. Tunja, Colombia.

Correspondencia:

José Luis Bustos Sánchez
Carrera 4 # 32-14 apto 401, Tunja, Boyacá, Colombia.

Teléfono: 3024128468

E-mail: jose.bustos@uptc.edu.co

Introducción

Las encefalitis agudas son desórdenes neurológicos que se desarrollan con una clínica rápidamente progresiva (usualmente antes de 6 semanas) y se pueden presentar secundario a distintos factores o causa que generen inflamación cerebral. Se estima que la incidencia en países desarrollados es de 5 a 10 casos por cada 100.000 habitantes al año.¹

La causa más frecuente de encefalitis agudas son las infecciones, sin embargo, en los últimos años se ha incrementado las encefalopatías de etiologías autoinmunes, dentro de las cuales se puede incluir la encefalitis de Hashimoto (EH).²

La EH también es conocida como encefalopatía respondedora a corticoides, esto en relación a la mejoría clínica que se presenta posterior a la administración de este grupo de fármacos. Esta es una entidad que se caracteriza por la presencia de síntomas neurológicos o psiquiátricos en pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos,³ la cual se considera que es una enfermedad infradiagnosticada y esto dificulta estimar la prevalencia real de esta patología.^{3,4}

El objetivo del manuscrito es presentar el caso de una paciente con encefalitis de Hashimoto.

Caso clínico

Paciente femenina de 18 años de edad, procedente del oriente de Boyacá (Colombia), quien ingresó por cuadro clínico de 5 días de evolución que inició con fotopsias con posterior aparición de episodios convulsivos recurrentes tónico-clónicos generalizados, con recuperación de la conciencia entre crisis. La paciente no tenía antecedentes de importancia.

Al ingreso tenía frecuencia cardíaca 114 lpm, tensión arterial 117/75 mmHg, frecuencia respiratoria 22 rpm, SaO₂ 86% y temperatura 36.4°, se encontraba desorientada, sin respuesta durante el interrogatorio, isocoria, nistagmo vertical con mirada preferencial hacia la derecha, movimientos clónicos faciales y de miembro superior izquierdo. Se realizaron paraclínicos que se muestran en la tabla 1^a, mientras que la tomografía se encontraba dentro de parámetros de normalidad.

Al tercer día la paciente presentó estado epiléptico con falla ventilatoria por lo que se decidió realizar coma inducido por barbitúricos. La punción lumbar mostraba hiperproteinorraquia como único hallazgo, la imagen por resonancia magnética (IRM) cerebral contrastada no mostraba alteraciones estructurales, los estudios de extensión descartaban la posibilidad de otras encefalitis autoinmunes, sin embargo, se encontró hipotiroidismo subclínico con anticuerpos antiperoxidasa (Anti-TPO) positivos y antitiroglobulina (Anti-TG) negativa (Tabla 1b).

En resumen, se trataba de una mujer joven, sin antecedentes relevantes en coma inducido con barbitúricos por estado epiléptico, videotelegrafía que soportaba actividad epileptiforme multifocal, estudios imagenológicos sin alteraciones estructurales, con perfil inmunológico negativo, hipotiroidismo subclínico y anticuerpos tiroperoxidasa positivos.

Ante esto se sospechó que cursaba con encefalitis de Hashimoto, por lo que se dio manejo con corticoides (prednisolona 50 mg cada día).

En las primeras 24 horas de iniciado el manejo se evidenció recuperación clínica y paraclínica, con resolución de las crisis convulsivas, y se logró dar de alta el día 30 de evolución. La paciente presentó cuadriparesia residual secundario a polineuropatía del paciente crítico.

Discusión

La prevalencia de EH se estima que es de 2 personas por cada 100.000 habitantes. Es una enfermedad que afecta principalmente a las mujeres (razón de 4 mujeres por cada hombre), con edades entre la primera y octava década de vida.^{4,5}

Tabla 1a. Paraclínicos de ingreso.

Paraclínicos	Resultado	Referencias
Leucocitos	9800/mm ³	Hasta 11000/mm ³
Neutrófilos	78%	60 – 80%
Hemoglobina	13.5 g/dl	12 – 15 mg/dl
Plaquetas	276.000	150 – 450*10 ³
Transaminasas	37 mg/dl	Hasta 50 mg/dl
Creatinina	0.95 mg/dl	0.5 a 1 mg/dl
Sodio	135 mmol/L	135 a 145 mmol/L
Potasio	4.1 mmol/L	3.5 a 5.0 mmol/L
Glucosa sérica	75 mg/dl	70 a 110 m/dl

Tabla 1b. Paraclínicos de extensión.

Paraclínicos	Resultado	Referencias
Glucosa en LCR	75 mg/dl	> 70 mg/dl
Proteínas en LCR	62 mg/dl	< 45 mg/dl
Células en líquido cefalorraquídeo	Normal	Normal
PCR Herpes virus I y II	Negativo	Negativo
Anticuerpos antinucleares (ANA)	Negativo	Negativo
Anticuerpos citoplasmáticos de Neutrófilo (ANCA)	Negativo	Negativo
Anticuerpos antifosfolípidos IgM	Negativo	Negativo
Anticuerpos antifosfolípidos IgG	Negativo	Negativo
Anticuerpos antiDNA nativo de doble cadena	Negativo	Negativo
Anticoagulante lúpico	Negativo	Negativo
Hormona tiroestimulante (TSH)	13.33 u/ml	0.51 – 4.3 u/ml
Tiroxina libre (T4)	1.77 u/ml	0.93-1.71 u/ml
Triyodotironina libre (T3)	0.93 nmol/L	0.92 a 2.76 nmol/L
Anticuerpos antitiroperoxidasa (ANTI TPO)	485.91 UI/ml	0.0 a 2.0 UI/ml.
Anticuerpos antitiroglobulina (ANTI TG)	77 UI/ml	<2 IU/ml.

Los síntomas de esta enfermedad se describen en la tabla 2.⁶

Tabla 2. Signos y síntomas de la EH.

Manifestaciones clínicas	Prevalencia
Coma	15%
Dolores de cabeza	16%
Convulsiones	47%
Trastorno del habla	37%
Deterioro de la memoria	43%
Confusión	46%
Alteración de la marcha	27%
Delirios persecutorios	25%
Mioclonias	22%
Depresión	12%
Fiebre	7%
Hallazgos anormales de electroencefalografía	81%
Anticuerpos anti-TPO	34%
Anticuerpos anti-TG	7%
Anticuerpos anti-TGO + TG	69%

El estado epiléptico ocurre en el 12% de los pacientes con EH,⁷ los principales cambios en el electroencefalograma son los enlentecimientos, convulsiones focales y generalizadas, mientras que la punción lumbar puede revelar hasta en un 70% de los casos la presencia de proteinorraquia,^{6,8} de lo cual podríamos resaltar que es equiparable a lo presentado por la paciente durante su estancia hospitalaria.

Se han establecido algunos criterios que se deben cumplir en su totalidad para confirmar el diagnóstico de encefalitis de Hashimoto o encefalopatía respondedora a corticoides,^{4,6,9} entre éstos se encuentra una encefalopatía con síntomas neurológicos o psiquiátricos, estudios imagenológicos cerebrales normales o con alteraciones inespecíficas, función tiroidea normal o alterada, presencia de anticuerpos tiroideos positivos en suero o líquido cefalorraquídeo, adecuada respuesta al tratamiento con corticoides y exclusión de otras causas razonables.³

El tratamiento, como su nombre lo indica es una enfermedad que responde o mejora con la administración de corticoides, hasta el 91% de los pacientes tienen resolución clínica con la administración de estos y el 9% restante requieren de la administración de otros medicamentos inmunosupresores como inmunoglobulinas, rituximab, entre otros.^{6,10}

En conclusión, esta es una enfermedad de baja prevalencia, con síntomas neurológicos y psiquiátricos variados, por lo que es necesario descartar otras encefalopatías autoinmunes antes de realizar el diagnóstico de esta entidad. Para lo cual es necesario usar los criterios diagnósticos que se han establecido con este fin. Finalmente, esta entidad responde muy bien al manejo con corticoides.

Referencias

- Vora NM, Holman RC, Mehal JM, Steiner CA, Blanton J, Sejvar J. Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1998-2010. *Neurology* [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 24]; 82(5):443–51. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000086>
- Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2015 [cited 2022 Mar 24]; 1338(1):94–114. Available from: <https://doi.org/10.1111/nyas.12553>
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Mar 24]; 15(4):391–404. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
- Olmez I, Moses H, Sriram S, Kirshner H, Lagrange AH, Pawate S. Diagnostic and therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Sci* [Internet]. 2013 [cited 2022 Mar 24]; 331(1–2):67–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.05.009>
- Zhou JY, Xu B, Lopes J, Blamoun J, Li L. Hashimoto encephalopathy: literature review. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2017 [cited 2022 Mar 24]; 135(3):285–90. Available from: <https://doi.org/10.1111/ane.12618>
- Laurent C, Capron J, Quillerou B, Thomas G, Alamowitch S, Fain O, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): Characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2016 [cited 2022 Mar 24]; 15(12):1129–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.008>
- Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* [Internet]. 2003 [cited 2022 Mar 24]; 60(2):164–71. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneur.60.2.164>
- Correia I, Marques IB, Ferreira R, Sousa L. Encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease: A potentially reversible condition. *Case Rep Med* [Internet]. 2016 [cited 2022 Mar 24]; 2016:9183979. Available from: <https://doi.org/10.1155/2016/9183979>
- Fatica JP, Hussain N, Khan A, Yadav S. Attempted suicide in a woman with steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis: A case report. *J Psychiatr Pract* [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 24]; 26(5):411–6. Available from: <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000496>
- Litmeier S, Prüss H, Witsch E, Witsch J. Initial serum thyroid peroxidase antibodies and long-term outcomes in SREAT. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2016; 134(6):452–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ane.12556>

Enfermedad de Lafora: Primer Caso Clínico Diagnosticado en Ecuador Mediante Prueba Genética

Lafora Disease: First Genetically Confirmed Case in Ecuador

Santiago Andrés Vintimilla-Pesántez,¹ Ana Cristina Suquilanda-Almeida,² José Cordero-Muñoz³

Resumen

La enfermedad de Lafora es una epilepsia mioclónica progresiva autosómica recesiva, caracterizada por crisis tónico-clónicas generalizadas refractarias, mioclonías persistentes, deterioro cognitivo grave y progresivo, y evolución fatal. Presentamos el primer caso confirmado genéticamente en Ecuador. Se trata de un paciente masculino de 17 años con crisis tónico-clónicas generalizadas desde los 13 años, refractarias al tratamiento farmacológico combinado. Presenta deterioro cognitivo grave, regresión neuropsicológica importante y un coeficiente intelectual de 32. El electroencefalograma (EEG) mostró actividad epileptiforme generalizada compatible con epilepsia mioclónica progresiva. Se confirmó una mutación en el gen NHLRC1 y se indicó dieta cetogénica como complemento terapéutico. Este reporte enfatiza la importancia del diagnóstico genético temprano y del abordaje multidisciplinario integral.

Palabras clave: Enfermedad de Lafora, epilepsia mioclónica progresiva, diagnóstico genético, dieta cetogénica

Abstract

Lafora disease is an autosomal recessive progressive myoclonic epilepsy characterized by refractory generalized tonic-clonic seizures, persistent myoclonus, severe and progressive cognitive decline, and a fatal course. We present the first genetically confirmed case in Ecuador. A 17-year-old male developed generalized tonic-clonic seizures at age 13, refractory to combined pharmacological treatment. He exhibited severe and progressive cognitive decline, significant neuropsychological regression, and an IQ of 32. The electroencephalogram (EEG) showed generalized epileptiform activity compatible with progressive myoclonic epilepsy. Genetic testing confirmed a mutation in the NHLRC1 gene. A ketogenic diet was initiated as a complementary therapeutic approach. This case highlights the importance of early genetic diagnosis and a comprehensive multidisciplinary management strategy.

Keywords: Lafora disease, progressive myoclonic epilepsy, genetic diagnosis, ketogenic diet

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 35, N° 1, 2026

Introducción

La enfermedad de Lafora es una epilepsia mioclónica progresiva autosómica recesiva, poco frecuente, de curso progresivo y letal, que afecta principalmente a adolescentes. Está causada por mutaciones en los genes EPM2A o NHLRC1 (también conocido como EPM2B), los cuales codifican proteínas implicadas en la regulación del metabolismo del glucógeno.^{1,2} Estas mutaciones provocan una acumulación anormal de glucógeno insoluble en forma de inclusiones intracitoplasmáticas denominadas cuerpos de Lafora, que se localizan principalmente en neuronas, hepatocitos, miocitos y células sudoríparas. Estas inclusiones son ricas en polisacáridos complejos y se tiñen positiva-

mente con ácido periódico de Schiff (tinción PAS), lo cual facilita su identificación histopatológica.

Clínicamente, la enfermedad suele iniciar con crisis mioclónicas o tónico-clónicas generalizadas, y con el tiempo evoluciona hacia epilepsia refractaria, mioclonías persistentes, deterioro cognitivo grave y progresivo, ataxia, alteraciones visuales (como alucinaciones o ceguera cortical), y en algunos casos, crisis focales occipitales y fotosensibilidad. El curso clínico progresa rápidamente, y el desenlace suele ocurrir dentro de una década desde el inicio de los síntomas.²

Presentamos el primer caso diagnosticado genéticamente en Ecuador, destacando la importancia de la detección temprana y del manejo multidisciplinario.

¹Universidad Politécnica Salesiana. Cuenca. Ecuador.

²Universidad de las Américas. Quito. Ecuador.

³Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Clínica de Epilepsia. Quito. Ecuador.

Correspondencia:

Dr. Santiago Vintimilla-Pesántez

Técnico docente, Universidad Politécnica Salesiana.

Dirección: Edificio Construablec, tercer piso, Av. de la República E1-67 y Av. 10 de agosto, Quito 170102, Ecuador.

Teléfono: +593 994147561

E-mail: santiagovintimillap@gmail.com

Caso clínico

Paciente masculino de 17 años, sin antecedentes clínicos, familiares, quirúrgicos ni alérgicos relevantes, que inició a los 13 años con crisis generalizadas tónico-clónicas. Fue tratado inicialmente con levetiracetam (1.500 mg/día), sin respuesta clínica adecuada, por lo que se añadieron ácido valproico (1.000 mg/día) y topiramato (200 mg/día). También se ensayó previamente clobazam y lamotrigina, que fueron retirados por ineficacia clínica y efectos adversos como somnolencia excesiva.

A pesar de la terapia combinada, el paciente presenta actualmente un promedio de 4 a 5 crisis epilépticas generalizadas al mes, con episodios tónico-clónicos, atónicos y mioclónicos. En los últimos seis meses ha presentado crisis nocturnas frecuentes, seguidas de hiperactividad y agitación postictal. Refiere además crisis focales con manifestaciones visuales (como destellos de luz) y presenta ataxia leve, más evidente en miembros inferiores.

Desde el inicio del cuadro se ha documentado un deterioro neurocognitivo progresivo, con pérdida de habilidades previamente adquiridas, dificultades marcadas en el aprendizaje, y regresión en el desarrollo psicomotor. En la última evaluación neuropsicológica se reportó un coeficiente intelectual (CI) de 32, con una edad mental estimada de 5 años y 3 meses. En el examen neurológico se evidenció desorientación temporo-espacial, hipofluencia verbal con ecolalia ocasional, dificultad para realizar actividades motoras finas, fuerza muscular de 4/5 según la escala MRC e hiporreflexia global.

Estudios complementarios

- Resonancia magnética cerebral: sin alteraciones estructurales aparentes.
- Electroencefalograma (EEG): registro con actividad epileptiforme generalizada, que incluye ondas delta lentas de 3 Hz de predominio anterior bilateral, complejos punta-onda y polipunta-onda generalizados. Durante el estudio se observó correlación clínica entre los complejos epileptiformes y la presencia de mioclonías, compatibles con epilepsia mioclónica progresiva (Figura 1)
- Estudio genético: mutación en el gen NHLRC1, confirmatoria de enfermedad de Lafora.

Se indicó valoración por el servicio de Nutrición e inicio de dieta cetogénica como medida terapéutica complementaria dentro de un abordaje integral. A los tres meses de seguimiento, se reportó una reducción parcial en la frecuencia de las crisis, con buena tolerancia al cambio dietético.

Discusión

La enfermedad de Lafora es una de las epilepsias mioclónicas progresivas más severas. Su inicio habitual ocurre durante la adolescencia, con crisis epilépticas inicialmente generalizadas que rápidamente evolucionan hacia formas refractarias, acompañadas de mioclonías, ataxia, deterioro cognitivo grave y progresivo, síntomas psiquiátricos y finalmente estado vegetativo y fallecimiento.^{1,3-5} Esta progresión clínica, que puede completarse en menos de una

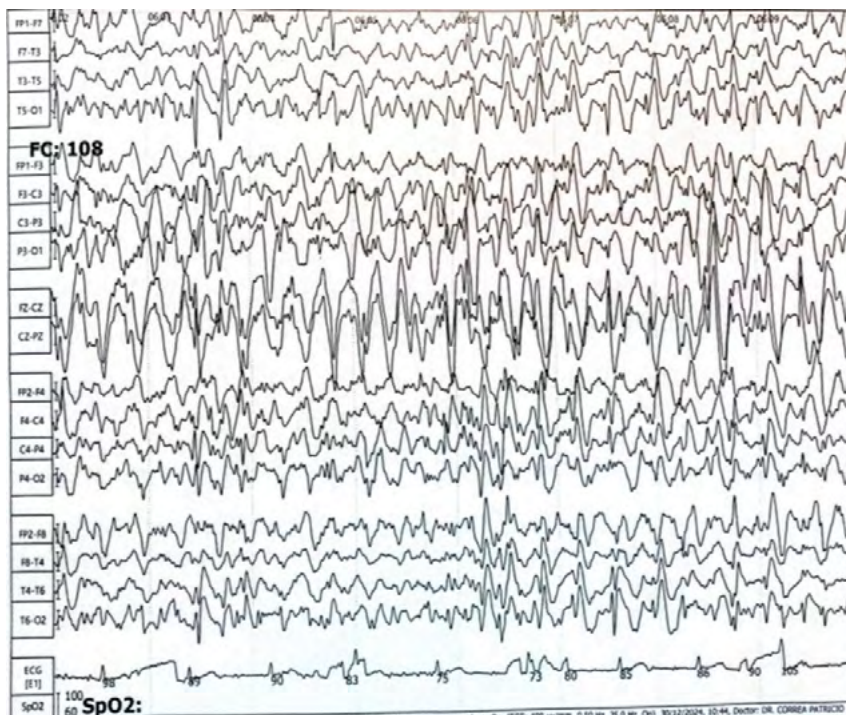


Figura 1. Electroencefalograma de 10 s (montaje bipolar). Descargas polipunta-onda generalizadas de ~3 Hz, mayor amplitud fronto-central, correlacionadas clínicamente con mioclonías. Patrón característico de enfermedad de Lafora.

década, obliga al clínico a considerar esta entidad en cualquier adolescente con epilepsia de difícil control y deterioro neurológico acelerado.⁴

El diagnóstico diferencial en fases tempranas puede ser complejo. Al inicio, las crisis pueden simular una epilepsia generalizada idiopática, lo que frecuentemente retrasa el reconocimiento de la enfermedad. Sin embargo, algunos elementos permiten orientar el diagnóstico: aparición de mioclonías resistentes a tratamiento, síntomas visuales (como destellos, ilusiones o alucinaciones), fotosensibilidad, y signos cerebelosos progresivos. En nuestro caso, el paciente presentó, además de crisis tónico-clónicas, episodios mioclónicos y atónicos, síntomas visuales descritos como destellos de luz y una ataxia leve, todos datos característicos de esta enfermedad.⁴⁻⁶

El EEG mostró un patrón típico: enlentecimiento progresivo de la actividad de fondo, complejos punta-onda y polipunta-onda generalizados, y correlato clínico con mioclonías. Este patrón puede acompañarse de actividad focal occipital o sensibilidad a estímulos lumínicos, especialmente en etapas avanzadas o durante el sueño, como ha sido bien documentado en estudios longitudinales.⁶

En cuanto a neuroimagen, la resonancia magnética fue normal, lo cual es esperable en fases iniciales. Sin embargo, a medida que avanza la neurodegeneración, pueden aparecer signos de atrofia cortical difusa, con afectación predominante de lóbulos parietales y occipitales.^{5,6} La presencia de imágenes normales no excluye el diagnóstico en etapas precoces.

El abordaje terapéutico es sintomático. El paciente recibió una combinación de levetiracetam, ácido valproico y topiramato, con respuesta parcial. Existen reportes de beneficio adicional con perampanel, que podría tener efectos positivos tanto sobre las crisis como sobre la disfunción cognitiva, posiblemente por su acción moduladora sobre receptores AMPA.^{5,7} La zonisamida también ha mostrado utilidad en casos aislados, y se ha sugerido su uso como alternativa cuando otras combinaciones no logran controlar las crisis.⁷

La dieta cetogénica, recomendada en epilepsias refractarias desde la infancia, ha mostrado beneficios en casos de enfermedad de Lafora, al reducir la frecuencia e intensidad de las crisis. En este caso, su implementación ha sido bien tolerada, con reducción parcial en el número de eventos mensuales.

Se han propuesto otras opciones terapéuticas como la estimulación del nervio vago (VNS), especialmente en pacientes con crisis diarias intratables. Aunque los resultados son variables, su uso representa una alternativa paliativa cuando la farmacoresistencia es evidente.⁷

Finalmente, los avances en el entendimiento molecular de la enfermedad han abierto el camino hacia estrategias terapéuticas dirigidas, como la terapia génica. En modelos experimentales, el uso de liposomas cargados con formas funcionales de laforina o malin ha mos-

trado capacidad de revertir parcialmente la acumulación de glucógeno anómalo, lo cual plantea una posible vía curativa en el futuro.¹ Estos desarrollos subrayan la relevancia del diagnóstico genético oportuno, ya que permitirá seleccionar candidatos para terapias personalizadas en etapas aún funcionales.

Este caso constituye el primer diagnóstico genético documentado de enfermedad de Lafora en Ecuador. Subraya la importancia de considerar causas genéticas raras en el abordaje de epilepsias refractarias de inicio en la adolescencia, y pone de relieve la necesidad de fortalecer el acceso a estudios moleculares, así como a un abordaje interdisciplinario que combine el manejo neurológico, genético, nutricional y de rehabilitación.

Referencias

1. Pondrelli F, Muccioli L, Licchetta L, et al. Natural history of Lafora disease: a prognostic systematic review and individual participant data meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):362. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01989-w>
2. Ferlazzo E, Canafoglia L, Michelucci R, et al. Mild Lafora disease: clinical, neurophysiologic, and genetic findings. *Epilepsia.* 2014;55(12):e129–e133. <https://doi.org/10.1111/epi.12806>
3. Jansen AC, Andermann E. Progressive Myoclonus Epilepsy, Lafora Type. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington; 2007 [updated 2019 Feb 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1389/>
4. d'Orsi G, Farolfi A, Muccioli L, et al. Association of CSF and PET markers of neurodegeneration with electroclinical progression in Lafora disease. *Front Neurol.* 2023;14:1202971. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1202971>
5. Parihar R, Ganesh S. Lafora progressive myoclonus epilepsy: Disease mechanism and therapeutic attempts. *J Biosci.* 2024;49:22. <https://doi.org/10.1007/s12038-024-00357-3>
6. Sullivan MA, Nitschke S, Steup M, Minassian BA, Nitschke F. Pathogenesis of Lafora Disease: Transition of Soluble Glycogen to Insoluble Polyglucosan. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1743. <https://doi.org/10.3390/ijms18081743>
7. Duran J. Role of Astrocytes in the Pathophysiology of Lafora Disease and Other Glycogen Storage Disorders. *Cells.* 2023;12(5):722. <https://doi.org/10.3390/cells12050722>

Consentimiento informado: Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del representante legal del paciente para la publicación del presente caso clínico. La información se presenta de forma anónima, respetando la confidencialidad y principios éticos internacionales para la publicación de casos médicos.

Criptococosis con Vasculitis del Sistema Nervioso Central Mediada Inmunológicamente: Un Reto Diagnóstico

Cryptococcosis with Immune-Mediated Central Nervous System Vasculitis: A Diagnostic Challenge

Mauren Parra-Artunduaga, Lussiana Folleco-Insuasty, Laura Omaña-Álvarez, Alan Waich, Iván Baracaldo-Santamaría, Juliana Coral-Casas

Resumen

Se presenta el caso de un hombre de 63 años que consultó inicialmente por hipoacusia y neuritis óptica. Posteriormente desarrolló vértigo y se documentaron múltiples infartos cerebrales multitolopográficos, con estudios de factores de riesgo vasculares negativos. La panangiografía mostró hallazgos sugestivos de vasculitis del sistema nervioso central y la punción lumbar inicial no evidenció infección, por lo que se consideró una vasculitis mediada inmunológicamente. Tras un nuevo deterioro neurológico, se confirmó infección del sistema nervioso central por *Cryptococcus neoformans*. Este caso resalta la dificultad diagnóstica y las limitaciones de las pruebas microbiológicas iniciales en criptococosis del SNC.

Palabras clave: Síndrome de Cogan, vasculitis del sistema nervioso central, Criptococosis, efecto prozona

Abstract

We report the case of a 63-year-old man who initially presented with hearing loss and optic neuritis. He subsequently developed vertigo, and multiple multitolopographic cerebral infarctions were documented, with negative vascular risk factor evaluation. Panangiography revealed findings suggestive of central nervous system vasculitis, and the initial lumbar puncture showed no evidence of infection; therefore, an immune-mediated vasculitis was considered. Following further neurological deterioration, central nervous system infection due to *Cryptococcus neoformans* was confirmed. This case highlights the diagnostic challenge and the limitations of initial microbiological testing in central nervous system cryptococcosis.

Keywords: Cogan Syndrome, central nervous system vasculitis, cryptococcosis, Prozone phenomenon

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 35, N° 1, 2026

Introducción

Se presenta un reporte de caso de un hombre de 63 años que consultó con hipoacusia y compromiso de nervio óptico, se constataron infartos cerebrales multitolopográfico con estudios de factores de riesgo vasculares negativos. Apoyados en panangiografía y punción lumbar normal se consideró cursaba con vasculitis mediada inmunológicamente. Posteriormente el paciente reingresó por nueva focalización y se constató infección de sistema nervioso central por *cryptococcus neoformans*. El reporte presenta esta dificultad diagnóstica a la luz del rendimiento de las pruebas de detección de dicho microorganismo.

Descripción del caso

Un hombre de 63 años con antecedente de tabaquismo durante 20 años y con antecedentes familiares de una hermana con artritis reumatoidea quien consultó al servicio de urgencias por un cuadro de 15 días de evolución de disminución de agudeza visual en campo temporal derecho asociado a cefalea de un mes de evolución, tipo peso, de intensidad 7/10 e hipoacusia. Al ingreso se constató una agudeza visual en ojo derecho (OD) a cuenta dedos y en ojo izquierdo normal, Al fondo de ojo bajo dilatación consiguieron en OD un disco con bordes completamente borrados, hemorragias en llama peripapilares, hemorragias

¹Semillero de Investigación en Neurología Vascular, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

Correspondencia:
Lussiana Folleco Insuasty
Dirección: Carrera 7 # 40 - 62. Hospital Universitario San Ignacio.
Departamento de neurociencias, Unidad de Neurología Pontificia
Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.
Teléfono: (+57) 3005945075
E-mail: Lussianafolleco@javeriana.edu.co

en disco, tortuosidad venosa, mácula sana y retina aplicada por lo que se sospechó una neuropatía óptica anterior isquémica en el ojo derecho. El resto del examen neurológico de ingreso, fue normal.

Se consideró que el paciente cursaba con una cefalea con signos de alarma y una neuropatía óptica anterior isquémica derecha por lo que se solicitó Tomografía axial computarizada de cráneo simple mostrando un infarto antiguo cerebeloso derecho de 29x21 mm. Se dió egreso al paciente con prevención secundaria cardiocerebrovascular y órdenes para toma de resonancia cerebral y estudio de factores de riesgo cerebrovascular de forma ambulatoria.

Cinco días después, el paciente reconsultó por nueva sintomatología dada por vértigo, náuseas, episodios eméticos a repetición e inestabilidad para la marcha. Al examen neurológico presentaba nistagmus evocado por la mirada hacia la izquierda con fase rápida ipsilateral. Dismetría leve y marcha con lateropulsión indiferenciada. Se indicó toma de resonancia cerebral que mostró infartos isquémicos agudos cortico-subcorticales en el aspecto inferior y posterior del hemisferio cerebeloso derecho así como de menor tamaño en la corteza medial e inferior del hemisferio cerebeloso izquierdo. También se identificaron lesiones hiperintensas en la corteza frontal, en la unión frontoparietal izquierda y en ambos tractos ópticos con extensión a los brazos posteriores de las cápsulas internas. La Angiotomografía de cuello y cerebro mostró ateromatosis escasa de la porción clinoidea de las arterias carótidas internas. El perfil lipídico, ecocardiograma transtorácico y el Holter electrocardiográfico fueron normales.

Se realizó panangiografía cerebral, la cual evidenció irregularidades segmentarias multifocales en ramas corticales parietales y frontales, hallazgos sugestivos de vasculitis del sistema nervioso central. Tomaron también punción lumbar que mostró pleocitosis linfocitaria, hiperproteinorraquia, hipogluorraquia. No se identificaron microorganismos en los estudios microbiológicos iniciales. (Ver Tabla 1).

Fue valorado por Otorrinolaringología quienes documentaron hipoacusia neurosensorial derecha de moderada a profunda con patrón descendente e izquierda leve. La logoaudiometría mostró discriminación del 100%.

Se sospechó causa inflamatoria con un síndrome de Cogan dados por alteraciones oftalmológicas y disfunción audiovestibular en el contexto de un paciente con múltiples infartos cerebrales que no corresponden a un único territorio vascular. Se solicitó perfil autoinmune con hallazgo de ANAs positivos con patrón homogéneo con 1/320 diluciones. Se indicaron pulsos de metilprednisolona previa desparasitación. Neurocirugía realizó una biopsia de meninges y arteria meníngea media donde la patología reportó duramadre de patrón histológico usual con ocasio-

Tabla 1. Resultados de laboratorio. Estudios en líquido cefalorraquídeo y hemograma. Elaboración propia.

Punción lumbar	04 de octubre	13 de noviembre
Leucocitos (células / mm ³)	58	170
Linfocitos %	93%	77%
Neutrófilos %	3%	10%
Glucosa (mg/dl)	36.61	<20
Proteínas (mg/dl)	79.21	168.77
Gram coloración	No se observan gérmenes	Levaduras ++
Ag cryptococcus neoformans	No reactivo	Reactivo 1:1000
Tinta china	No realizada	Positivo
Cultivo (hongos)	Negativo a las 72 horas	Cryptococcus neoformans
Film Array	Cryptococcus neoformans no detectado	
Exámenes séricos		
Anticuerpos RNP (U), Sm, Ro/SSA, anti La, anti DNA, ANCAS (pANCA - cANCA)	Negativo	
Anticuerpos antinucleares (ANAS)	Positivo	
HIV	No reactivo (0,16)	
Hemograma		
Recuento de blancos (uL)	16.400	11.800
Hemoglobina (g/dL)	14.7	14.8
Hematocrito (%)	41.5	42.6
Plaquetas (uL)	267.100	295.200
Linfocitos (%)	6%	7.9%
Monocitos (%)	1%	6%
Neutrófilos (%)	92.5%	85.80%
Eosinófilos (%)	0.1%	0.2%
Basófilos (%)	0.3%	0.1%
Glicemia (mg/dl)	137	130

nales calcificaciones. No se observó proceso inflamatorio, granulomas, infiltración tumoral, depósitos proteinaceos, vasculitis o procesos trombóticos.

En los días siguientes a la toma de biopsia el paciente tuvo evolución favorable. Se decidió dar egreso al paciente con terapia física, manejo con esteroides orales. Un mes después del egreso el paciente reconsultó por fiebre y deposiciones líquidas de una semana de evolución. Dados sus cuadros previos, se solicitó nueva RMN cerebral que mostró nuevo infarto isquémico agudo en la corteza posterolateral del hemisferio cerebeloso derecho, en la misma zona del infarto previamente documentado en los estudios previos. (ver Figura 1).

Se realizó nueva punción lumbar la cual fue positiva para Cryptococcus neoformans. Tabla 1. Por lo que se consideró de forma definitiva que las focalizaciones y múltiples infartos cerebrales correspondían a una vasculitis micótica. Se indicó tratamiento con Anfotericina B y flucitosina por treinta días con adecuada evolución clínica y paraclínica por lo que dan egreso con fluconazol por ocho semanas para consolidación. Se realizó descenso progresivo del esteroide.

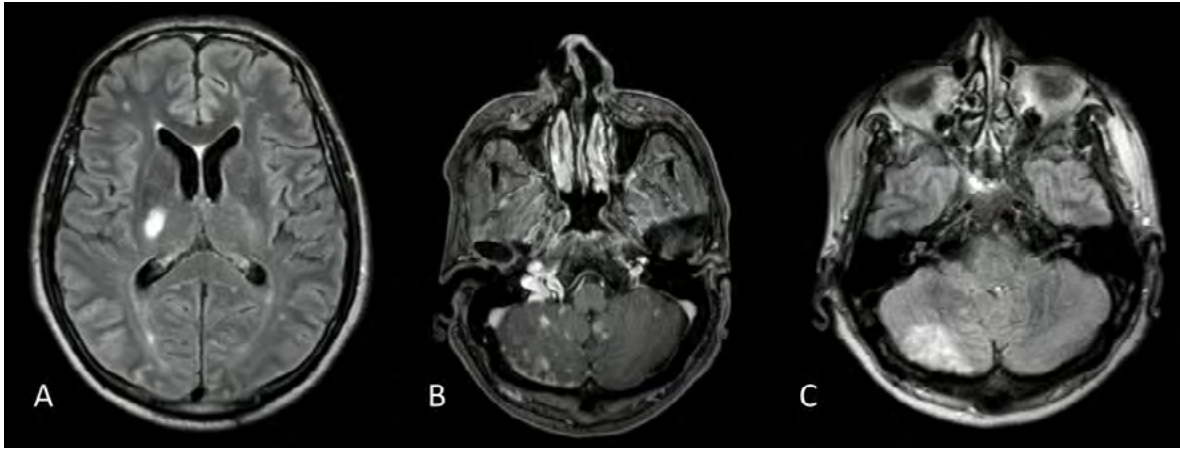


Figura 1. RMN cerebral simple y contrastada, secuencia FLAIR. Se observan infartos multi topográficos comprometiendo: A. cápsula interna derecha, B y C infratentoriales vermisianos, paravermisianos y hemisféricos. Elaboración propia.

Discusión

Consideramos un caso de relevancia clínica dado el reto diagnóstico que puede implicar un paciente con vasculitis infecciosa al confundirse con vasculitis mediada inmunológicamente con los métodos diagnósticos convencionales.

El diagnóstico de síndrome de Cogan se configura fundamentalmente clínico tras llevar a cabo la exclusión de procesos infecciosos como enfermedad de Lyme y Sífilis,¹ sin embargo pese a no existir pruebas confirmatorias de diagnóstico, si es posible respaldar la sospecha a través de criterios clínicos caracterizados por la presencia de enfermedad ocular inflamatoria como: queratitis intersticial, escleritis o epiescleritis junto con disfunción vestibular auditiva evidenciada como: vértigo, ataxia, náuseas, vómitos, tinnitus, hipoacusia que puede resultar en pérdida auditiva profunda u oscilopsia; adicional a la evaluación reumatológica en búsqueda de evidencia de vasculitis sistémica en patrón de aortitis, vasculitis de grande, mediano o pequeño tamaño.^{2,3}

El diagnóstico de vasculitis del SNC se realiza con hallazgos neurológicos focales, cambios angiográficos o histopatológicos clásicos y la ausencia de otras causas.⁴ El rendimiento de las pruebas diagnósticas para criptococosis meníngea establece que menos del 50% tienen hiperproteínorraquia en el citoquímico y la tinta china es positiva en 70% de los casos siendo operador dependiente y de la patogenicidad del hongo.⁵

El antígeno polisacárido de criptococo en LCR tiene una sensibilidad y especificidad de 98%.⁶ Se pueden encontrar casos de falsos negativos por efecto prozona, el cual consiste en un resultado falso negativo producto de una elevada concentración de anticuerpos respecto a la concentración de antígenos en las pruebas de aglutina-

ción, provocando alteraciones en la formación estructural de enlace molecular y por tanto no se produce precipitación en la prueba.⁷

Las pruebas para criptococo en conjunto tienen un adecuado rendimiento, sin embargo, se debe tener en cuenta el efecto prozona y la lectura operador dependiente de la tinción con tinta china lo que pudo llevar a la dificultad en realizar un diagnóstico inmediato de nuestro paciente. Sugérimos tomar antígenos séricos en aquellos con sospecha de vasculitis del SNC por un mejor rendimiento diagnóstico y repetir la punción lumbar con tinciones correspondientes.^{8,9}

Dado lo anteriormente descrito, es posible que el paciente haya presentado inicialmente un antígeno y cultivo para *Cryptococcus neoformans* con resultado negativo y posteriormente un resultado positivo de los mismos al reingreso.^{10,11}

Estudios recientes han confirmado la utilidad de las pruebas de detección rápida del antígeno (CrAg LFA), así como la necesidad de repetir punciones lumbares cuando la sospecha clínica persiste, incluso frente a resultados iniciales negativos.^{10,11} Es por esto que se debe tener una alta sospecha clínica de criptococosis en pacientes con múltiples infartos en sistema nervioso que no corresponden a un territorio vascular específico y debe continuar siendo un diagnóstico diferencial de las vasculitis del SNC a pesar de su relativa frecuencia.^{12,13}

Además de las consideraciones sobre vasculitis primaria, es importante reconocer que las infecciones del SNC pueden mimetizar o inducir vasculitis.⁸ Varios patógenos tienen la capacidad de involucrar la vasculatura cerebral durante una infección del SNC, lo que puede conducir a complicaciones cerebrovasculares como infartos isquémicos y otras manifestaciones neurológicas.^{8,12}

Aunque la vasculitis asociada a *Cryptococcus neoformans* es rara y poco descrita en la literatura, se han reportado casos en los cuales esta infección fúngica determinada ha cursado con compromiso neurovascular, representando un desafío diagnóstico en pacientes inmunocompetentes.¹⁴

La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) positivos a títulos elevados en este contexto pudo contribuir al sesgo diagnóstico hacia una etiología autoinmune.¹⁵ Sin embargo, la positividad de ANA no es específica de enfermedad autoinmune y puede observarse también en situaciones infecciosas sin evidencia de enfermedad autoinmune sistémica manifiesta.¹⁵

En infecciones, la activación inmunológica puede favorecer la producción de autoanticuerpos de forma transitoria o inespecífica, lo cual debe ser interpretado con cautela y siempre correlacionarse con la presentación clínica y otros hallazgos paraclínicos.

Conclusión

Este caso ejemplifica cómo la criptococosis del sistema nervioso central puede simular una vasculitis inmunomediada primaria, constituyendo un desafío diagnóstico de alta complejidad clínica. Las pruebas para criptococo en conjunto tienen un adecuado rendimiento, sin embargo, se debe tener en cuenta el efecto prozona y la lectura operador dependiente de la tinción con tinta china, así como la posibilidad de resultados inicialmente falsamente negativos, lo que pudo llevar a la dificultad en realizar un diagnóstico inmediato de nuestro paciente.

En pacientes con infartos multitolopográficos y hallazgos iniciales no concluyentes resulta imperativo mantener las sospechas diagnósticas, evitar el cierre diagnóstico prematuro, repetir estudios y recurrir a pruebas más sensibles.

Asimismo, la presencia de marcadores inmunológicos positivos, como ANA a títulos elevados, debe interpretarse con cautela y siempre en correlación con el contexto clínico integral. Sugerimos tomar antígenos séricos en aquellos con sospecha de vasculitis del SNC por un mejor rendimiento diagnóstico y repetir la punción lumbar con tinciones correspondientes.

Referencias

1. Vollertsen RS, McDonald TJ, Younge BR, Banks PM, Stanson AW, Ilstrup DM. Cogan's syndrome: 18 cases and a review of the literature. *Mayo Clin Proc.* 1986 May;61(5):344–61. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)61951-X](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)61951-X)
2. Grasland A, Pouchot J, Hachulla E, Blétry O, Papo T, Vinceneux P. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature. *Rheumatology.* 2004 Aug;43(8):1007–15. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh228>
3. Kessel A, Vadasz Z, Toubi E. Cogan syndrome: pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4–5):351–4. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.002>
4. John S, Hajj-Ali R. CNS vasculitis. *Semin Neurol.* 2014 Oct;34(4):405–12. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1390389>
5. Ming DK, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2017 Aug;78(8):C125–C127. <https://doi.org/10.12968/hmed.201778.8.c125>
6. Spec A, Powderly WG. Cryptococcal meningitis in AIDS. In: Gendelman HE, Grant I, Everall I, Lipton S, Swindells S, editors. *The Neurology of HIV Infection.* Amsterdam: Elsevier; 2018. p.139–50. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63849-6.00011-6>
7. Sequeira S. An overview on interference in clinical immunoassays: a cause for concern. *Hamdan Med J.* 2019;12(4):158–64. https://doi.org/10.4103/HMJ.HMJ_3_19
8. Perrineau S, Guery R, Monnier D, Puel A, Lanterrier F. Anti-GM-CSF autoantibodies and *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* CNS vasculitis. *J Clin Immunol.* 2020 Jul;40(5):767–9. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00796-5>
9. Wang S, Chen X, Shi J, Dai K, Pan Q, Liu J, et al. Evaluation of cryptococcal antigen lateral flow assay in human immunodeficiency virus–negative cryptococcosis: a diagnostic accuracy study. *Clin Microbiol Infect.* 2025 Oct;31(10):1720–5. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2025.06.021>
10. Shahmirzadi MR, Fowler M, Bondy L, Climans S, Lau J, To E, et al. The diagnostic challenge of a false-positive cryptococcal antigen in chronic meningitis with suspected indolent CNS B-cell lymphoproliferative neoplasm. *J Fungi.* 2025;11(10):697. <https://doi.org/10.3390/jof11100697>
11. Barclay-Korboi YM, Adeel A, Ajami I, Dickson FH, Wachekwa I, Vaye NAF, et al. Use of sequential lateral flow assays to diagnose cryptococcal infection among people living with HIV in Monrovia, Liberia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2025 Apr;19(4):e0013008. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0013008>
12. Murala S, Nagarajan E, Bollu PC. Infectious causes of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022 Apr;31(4):106274. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106274>
13. Priyadarshi M, Tirlangi P, Kadnur H, Jadon R. CNS cryptococcosis presenting with cerebellar stroke and spinal arachnoiditis. *BMJ Case Rep.* 2022 Feb;15(2):e246824. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-246824>
14. Younger DS, Coyle PK. Central nervous system vasculitis due to infection. *Neurol Clin.* 2019 May;37(2):441–463. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.01.002>

15. Kądziela M, Fijałkowska A, Kraska-Gacka M, Woźniacka A. The art of interpreting antinuclear antibodies (ANAs) in everyday practice. J Clin Med. 2025 Jul 28;14(15):5322. <https://doi.org/10.3390/jcm14155322>

Conflictos de interés: *Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con la publicación de este artículo.*

Financiación: *El presente trabajo no recibió apoyo financiero, becas, ni fondos institucionales.*

Declaraciones éticas: *Se obtuvo consentimiento informado por escrito del paciente para publicación y se garantiza la confidencialidad de su identidad.*

Calcificaciones en Ganglios Basales Compatibles con Síndrome de Fahr en un Contexto Autoinmune

Basal Ganglia Calcifications Consistent with Fahr Syndrome in an Autoimmune Context

Isabel Echevarría-Frutos, Gutenberg Navarro-Zambrano, Amaury León-Sosa, Arianne Llamas-Paneque, Wilfredo Ruiz-Marcano, Karina Bravo-Cañar

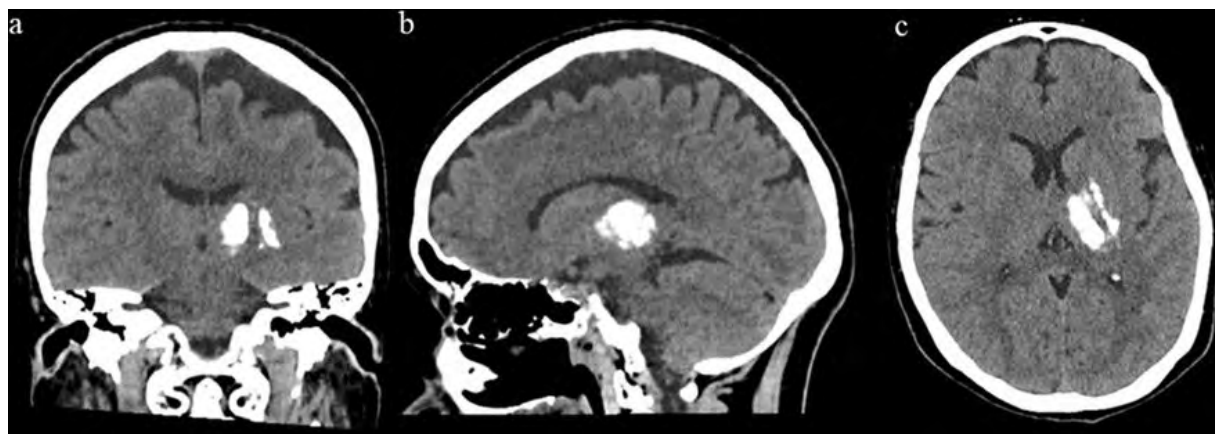


Figura 1. Tomografía computarizada de cráneo sin contraste con sus cortes a: coronal, b: sagital, c: axial, que evidencia calcificaciones densas bilaterales de los ganglios basales, con predominio izquierdo, compatibles con síndrome de Fahr. Se asocia discreta atrofia cortical, sin otras alteraciones intracraneales.

Mujer de 53 años con antecedente de artritis reumatoide de larga evolución, en tratamiento con metotrexato y adalimumab, quien fue sometida a tomografía computarizada de cráneo durante la evaluación de cefalea persistente. El estudio evidenció calcificaciones densas en ganglios basales, de predominio izquierdo, asociadas a discreta atrofia cortical, sin otras alteraciones intracraneales relevantes.

La paciente no presentaba manifestaciones neurológicas, cognitivas ni psiquiátricas al momento del hallazgo. El examen neurológico fue normal. La evaluación metabólica y endocrinológica, incluyendo calcio sérico, fósforo y hormona paratiroidea, se encontró dentro de parámetros normales, y no se documentó antecedente familiar claro de enfermedades neurológicas similares.

Los hallazgos de la tomografía de cráneo simple son compatibles con síndrome de Fahr, entidad poco frecuente caracterizada por calcificaciones bilaterales y simétricas de los ganglios basales, que puede presentarse como una forma primaria de origen genético o como un síndrome secundario asociado a alteraciones metabólicas, endócrinas, infecciosas o autoinmunes^{1,2} (ver figura 1).

En este caso, el diagnóstico fue incidental en una paciente asintomática desde el punto de vista neurológico, lo que resalta el papel de la neuroimagen en la detección de hallazgos subclínicos.³ En el contexto de enfermedades autoinmunes, estas calcificaciones pueden representar un hallazgo incidental sin repercusión clínica inmediata; sin embargo, es fundamental realizar una evaluación integral para descartar causas secundarias potencialmente tratables.^{4,5}

¹Facultad de Medicina, Universidad Israel. Quito, Ecuador.

Correspondencia:
Gutenberg Navarro-Zambrano, Md
Facultad de Medicina, Universidad Israel. Antonio Costas, Quito 170132,
Ecuador.
Teléfono: +593 962525113
E-mail: guten-doc@hotmail.com

References

1. Randhawa J, Onyshchenko M, Mbuwah F, Bagai R. A rare association of Fahr's disease with an autoimmune triad. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014; 26:E16-18. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.13100243>.
2. Dunder U, Solak O, Yigit I, Kavuncu V. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis associated with Fahr's syndrome. *J Pediatr Neurosci* 2007; 2:85-87. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.36771>.
3. Manyam BV. Fahr disease: a review of the literature. *Neurol India* 2005; 53:321-328. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.16966>.
4. Nawaz A, Ahmad A, Aslam A, et al. Fahr's syndrome as a manifestation of autoimmune polyendocrine syndrome-1 and its unusual association with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurosci* 2023; 17:1226214. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1226214>.
5. Wang X, Xu T, Zhu Y, Duan X. Fahr's syndrome with pseudohypoparathyroidism: oral calcium therapy. *Int J Mol Sci* 2024; 25:11611. <https://doi.org/10.3390/ijms252111611>.

Palabras clave: calcificaciones ganglios basales, síndrome de Fahr, hallazgo incidental, enfermedad autoinmune
Keywords: basal ganglia calcifications, Fahr syndrome, incidental finding, autoimmune disease



Revista
Ecuatoriana
de Neurología