

# Revista de Ecuatoriana de Neurología

FEDERACIÓN DE REVISTAS NEUROLÓGICAS EN ESPAÑOL

- Editorial
- 10 La Docencia Médica  
*Eduardo Arízaga*
- Cartas a la Editora
- 12 Rompiendo silencios desde la neurodiversidad: mujeres universitarias con TDAH  
*Nelly Alvarez-Aranda*
- 14 Deterioro Cognitivo Leve: detección y costo de enfermedad en Perú.  
*Juan Pablo Castro-Ramírez*
- 15 Boro y la ruta hacia el diagnóstico temprano de enfermedades neurodegenerativas  
*Sebastián A. Correa*
- 17 Efectos neurológicos y psicológicos de los incendios forestales: Reflexiones desde la perspectiva de Una Sola Salud  
*Manuel E. Cortés, Andrea A. Alfaro-Silva*
- 19 Eutanasia en Ecuador: Reflexiones médicas y jurídicas.  
*Presley Gruezo-Realpe, Norberto Fernández-Rosales*
- 21 Importancia de la evaluación oftalmológica temprana en el neurodesarrollo  
*Domenica Piana-Castillo, María Paz Pólit-Manríquez*
- Artículos Originales
- 23 Depresión en adultos que asisten a los centros de día en Ecuador: Prevalencia y variables asociadas  
*Lila Adana-Díaz, Alberto Rodríguez-Lorenzana, Guido Mascialino, César Parra, Yeovanny Jiménez*
- 30 Estrés Cotidiano, Funciones Ejecutivas y Rendimiento Académico en Escolares de Primaria  
*Stephanie Armstrong-Gallegos, Loreto Troncoso-Díaz*
- 41 Alta viscosidad sanguínea en pacientes con Ictus Isquémico que residen a gran altitud  
*Charles Huamani, Víctor Oré-Montalvo, William Bayona Pancorbo, Carlos Pérez-Alviz, Juan C. Acuña-Mamani, Golda Córdova-Heredia, Renzo Herrera-Aedo, Raúl Marmanillo-Valenza, Franklin Miranda-Solis, Luis Pacheco-Otárola*
- 47 Experiencia de aprendizaje autorregulado y su efecto en el rendimiento académico de universitarios de primer año  
*Francisco Gálvez-Gamboá, Palmenia Pinochet-Quiroz, Nancy Lepe-Martínez, Hernán Cabrera Lolic*
- 55 Validación ecológica y de contenido del cuestionario de evaluación de las actividades de la vida diaria – escolar o AVD-E en el contexto colombiano.  
*Leslie Johana Ortega-Muñoz, Andrea Geraldine López-Bello, Steve Fernando Pedraza-Vargas y Daniel Alejandro Roa-Parra*
- 64 La inestabilidad postural en las ratas hemiparinsonianas es reducida por implantes intraestriatales de SiO<sub>2</sub>-DA.  
*José L. Bata-García, Dulce M. Esquivel-Gómez, Carlos E. Pérez-Osorio, Ángel S. Castilla-Tirado, Luis A. Estrada Loy*
- 76 Complicaciones intrahospitalarias del evento cerebrovascular isquémico de novo en centros hospitalarios de segundo nivel de atención  
*Carlos Rodríguez-Alarcón, Juletsy Moreira-Alcivar, Luis Yépez-Guerra, Fátima Romo-Guaranda, Hillary Navarrete-Romo*
- 82 Factores de riesgo cardiovascular y etiología del ictus en adultos jóvenes  
*Claudio Enrique Scherle-Matamoros, Dannys Rivero-Rodríguez, Daniella Di Capua-Sacoto, Alejandro Lescay-Rojas*
- Artículos de Revisión
- 89 Tratamiento de migraña en embarazo  
*Manuel Sanchez-Landers, Cinthya L. Leiva Reyes, José J. Llanos, Mauricio López, José A. Mantilla-García*
- 97 Caracterización neuropsicológica y del patrón de atrofia cerebral en pacientes con ictus relacionado a COVID: Una revisión sistemática  
*Ivo Bousek -Barraza, † Constanza Rodríguez -Jorquera, † Melissa Carrasco -Hermosilla, † Teresa Julio -Ramos, José Jorquera -Araya, Igor Cigarroa, David Toloza -Ramírez*
- Reportes de Casos Clínicos
- 108 Paraparesia flácida subaguda progresiva y meningitis carcinomatosa como forma de presentación de recaída tardía de leucemia linfoblástica aguda de estirpe linfocitoide B BCR-ABL/Phi+  
*Juan Francisco García-Granado, María del Pino Pérez-García*
- 112 Todo lo que restringe no es enfermedad cerebrovascular: una serie de casos de hallazgos de imágenes cerebrales en endocarditis infecciosa  
*Jonathan Cheruba, Ramesh Rithvik, Narayanasamy Senthil, Gopalan Sowmya, Ranganathan Lakshmi Narasimhan*
- 115 Encefalitis y demencia rápidamente progresiva por probable enfermedad priónica que se presenta con un estado epiléptico no convulsivo. Reporte de caso y revisión de la literatura  
*Diego Alejandro Cubides-Díaz, Valentina Negrette Lazaro, Mario Rey, Karen Mantilla, Eder Cáceres*
- Imágenes en Neurología
- 122 Infarto en la cápsula externa relacionado con oclusión de la arteria cerebral media  
*Oscar H. Del Brutto, Emilio E. Arias, Denisse A. Rumbca*



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. 33, Nº 1, 2024 ISSN 1019-8113

---

Publicación Oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología y de la Liga Ecuatoriana Contra la Epilepsia



---

Editora  
*Rocío Santibáñez Vásquez*

Editor Asociado  
*Marcos Serrano Dueñas*

---

#### Comité Ejecutivo Directiva SEN

Presidente  
*Fernando Estévez Abad (Cuenca)*

Vicepresidente  
*Roberto Córdoba Castro (Quito)*

Secretario  
*Victor Paredes Gonzales (Quito)*

Tesorera  
*Guadalupe Bonilla Mejía (Cuenca)*

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

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

---

Diseño y Diagramación  
*Daniela Santibáñez*  
*Andrea Santibáñez*

Revisión de Textos  
*Domenica Piana Castillo*

### Comité de Pares Revisores

*Oscar Del Brutto, MD*  
Neurólogo  
Universidad Espíritu Santo  
Guayaquil, Ecuador

*Jorge Ortiz, MD*  
Neurólogo  
University of Oklahoma  
Oklahoma, USA

*Carlos Valencia-Calderón, MD, PhD*  
Neurólogo, Neurocirujano  
Hospital Universitario Central de Asturias  
Oviedo, España

*José David Avila, MD*  
Neurólogo  
Geisinger Health System  
Danville, USA

*Fernando Estevez, MD*  
Neurólogo  
Universidad de Cuenca  
Cuenca, Ecuador

*Eduardo Castro, MD*  
Neurólogo  
Hospital Metropolitano  
Quito, Ecuador

*Edison Valle, MD*  
Neurocirujano  
NCH Health Care System Naples  
Florida, USA

*Marcos Serrano-Dueñas, MD*  
Neurólogo  
Pontificia Universidad Católica del Ecuador  
Quito, Ecuador

*Carlos Ramos-Galarza, PhD*  
Neuropsicólogo  
Pontificia Universidad Católica del Ecuador;  
Quito, Ecuador

*María Beatriz Jurado, PhD*  
Neuropsicóloga  
Hospital Clínica Kennedy  
Guayaquil, Ecuador

*Tomoko Arakaki, MD*  
Neuróloga  
Hospital Ramos Mejía  
Buenos Aires, Argentina

*Carlos Cosentino, MD*  
Neurólogo  
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas,  
Lima, Perú

*Andres Deik, MD, MSED*  
Neurólogo  
University of Pennsylvania  
Philadelphia, USA

*Carlos Heredia, MD*  
Neurólogo  
Centro Médico Meditrópoli  
Quito, Ecuador

*Rocío García-Santibáñez, MD*  
Neuróloga  
Emory University  
Atlanta, USA

*Mayela Rodríguez Violante, MD*  
Neuróloga  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía,  
Ciudad de México, México

*Victor Del Brutto Andrade, MD*  
Neurólogo  
University of Miami Health System  
Miami, USA

*Isaac Yépez Erazo, MD*  
Neurólogo Pediatra  
OmniHospital  
Guayaquil, Ecuador

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

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

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

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

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

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

*María José Miranda Rodríguez*  
Neuropsicóloga  
OmniHospital  
Guayaquil, Ecuador



## Editorial

### 10 La Docencia Médica

*Eduardo Arizaga*

## Cartas a la Editora

### 12 Rompiendo silencios desde la neurodiversidad: mujeres universitarias con TDAH

*Nelly Alvarez-Aranda*

### 14 Deterioro Cognitivo Leve: detección y costo de enfermedad en Perú.

*Juan Pablo Castro-Ramírez*

### 15 Boro y la ruta hacia el diagnóstico temprano de enfermedades neurodegenerativas

*Sebastián A. Correa*

### 17 Efectos neurológicos y psicológicos de los incendios forestales: Reflexiones desde la perspectiva de Una Sola Salud

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

### 19 Eutanasia en Ecuador: Reflexiones médicas y jurídicas.

*Presley Gruezo-Realpe, Norberto Fernández-Rosales*

### 21 Importancia de la evaluación oftalmológica temprana en el neurodesarrollo

*Domenica Piana-Castillo, María Paz Pólit-Manríquez*

## Artículos Originales

### 23 Depresión en adultos que asisten a los centros de día en Ecuador: Prevalencia y variables asociadas

*Lila Adana-Díaz, Alberto Rodríguez-Lorenzana, Guido Mascialino, César Parra, Yeovanny Jiménez*

### 30 Estrés Cotidiano, Funciones Ejecutivas y Rendimiento Académico en Escolares de Primaria

*Stephanie Armstrong-Gallegos, Loreto Troncoso-Díaz*

### 41 Alta viscosidad sanguínea en pacientes con Ictus Isquémico que residen a gran altitud

*Charles Huamani, Víctor Oré-Montalvo, William Bayona Pancorbo, Carlos Pérez-Alviz, Juan C. Acuña-Mamani, Golda Córdova-Heredia, Renzo Herrera-Aedo, Raúl Marmanillo-Valenza, Franklin Miranda-Solis, Luis Pacheco-Otárola*

### 47 Experiencia de aprendizaje autorregulado y su efecto en el rendimiento académico de universitarios de primer año

*Francisco Gálvez-Gamboa, Palmenia Pinochet-Quiroz, Nancy Lepe-Martínez, Hernán Cabrera Lolic*

### 55 Validación ecológica y de contenido del cuestionario de evaluación de las actividades de la vida diaria – escolar o AVD-E en el contexto colombiano.

*Leslie Johana Ortega-Muñoz, Andrea Geraldine López-Bello, Steve Fernando Pedraza-Vargas y Daniel Alejandro Roa-Parra*

## Editorial

### 10 Medical Education

*Eduardo Arizaga*

## Letters to the Editor

### 12 Breaking silences from neurodiversity: university women with ADHD

*Nelly Alvarez-Aranda*

### 14 Mild Cognitive Impairment: screening and cost of illness in Peru.

*Juan Pablo Castro-Ramírez*

### 15 Boron towards early diagnosis of neurodegenerative diseases

*Sebastián A. Correa*

### 17 Neurological and psychological effects of wildfires: Reflections from the One Health perspective

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

### 19 Euthanasia in Ecuador: Medical and legal reflections.

*Presley Gruezo-Realpe, Norberto Fernández-Rosales*

### 21 Importance of early ophthalmologic evaluation in neurodevelopment

*Domenica Piana-Castillo, María Paz Pólit-Manríquez*

## Original Articles

### 23 Depression in adult day care centers in Ecuador: Prevalence and associated variables

*Lila Adana-Díaz, Alberto Rodríguez-Lorenzana, Guido Mascialino, César Parra, Yeovanny Jiménez*

### 30 Daily Stress, Executive Functions, and Academic Performance in Elementary School Students

*Stephanie Armstrong-Gallegos, Loreto Troncoso-Díaz*

### 41 High blood viscosity in patients with ischemic stroke residing at high altitude

*Charles Huamani, Víctor Oré-Montalvo, William Bayona Pancorbo, Carlos Pérez-Alviz, Juan C. Acuña-Mamani, Golda Córdova-Heredia, Renzo Herrera-Aedo, Raúl Marmanillo-Valenza, Franklin Miranda-Solis, Luis Pacheco-Otárola*

### 47 Self-regulated learning experience and its effect on the academic performance of first-year university students

*Francisco Gálvez-Gamboa, Palmenia Pinochet-Quiroz, Nancy Lepe-Martínez, Hernán Cabrera Lolic*

### 55 Ecological and content validation of the questionnaire for evaluating activities of daily living – school or ADL-E in the Colombian context.

*Leslie Johana Ortega-Muñoz, Andrea Geraldine López-Bello, Steve Fernando Pedraza-Vargas y Daniel Alejandro Roa-Parra*

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](mailto: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.

**64 La inestabilidad postural en las ratas hemiparkinsonianas es reducida por implantes intraestriatales de SiO<sub>2</sub>-DA.**

José L. Bata-García, Dulce M. Esquivel-Gómez, Carlos E. Pérez-Osorio, Ángel S. Castilla-Tirado, Luis A. Estrada Loyo

**76 Complicaciones intrahospitalarias del evento cerebrovascular isquémico de novo en centros hospitalarios de segundo nivel de atención**

Carlos Rodríguez-Alarcón, Juletsy Moreira-Alcívar, Luis Yépez-Guerra, Fátima Romo-Guaranda, Hillary Navarrete-Romo

**82 Factores de riesgo cardiovascular y etiología del ictus en adultos jóvenes**

Claudio Enrique Scherle-Matamoros, Dannys Rivero-Rodríguez, Daniella Di Capua-Sacoto, Alejandro Lescay-Rojas

Artículos de Revisión

**89 Tratamiento de migraña en embarazo**

Manuel Sanchez-Landers, Cinthya L. Leiva Reyes, José J. Llanos, Mauricio López, José A. Mantilla-García

**97 Caracterización neuropsicológica y del patrón de atrofia cerebral en pacientes con ictus relacionado a COVID: Una revisión sistemática**

Ivo Bousek-Barraza,† Constanza Rodríguez-Jorquera,† Melissa Carrasco-Hermosilla,† Teresa Julio-Ramos, José Jorquera-Araya, Igor Cigarroa, David Toloza-Ramirez

Reportes de Caso Clínico

**108 Paraparesia flácida subaguda progresiva y meningitis carcinomatosa como forma de presentación de recaída tardía de leucemia linfoblástica aguda de estirpe linfoide B BCR-ABL/Phi+**

Juan Francisco Garcia-Granado, María del Pino Pérez-García

**112 Todo lo que restringe no es enfermedad cerebrovascular: una serie de casos de hallazgos de imágenes cerebrales en endocarditis infecciosa**

Jonathan Cheruba, Ramesh Rithvik, Narayanasamy Senthil, Gopalan Sowmya, Ranganathan Lakshmi Narasimhan

**115 Encefalitis y demencia rápidamente progresiva por probable enfermedad priónica que se presenta con un estado epiléptico no convulsivo. Reporte de caso y revisión de la literatura**

Diego Alejandro Cubides-Díaz, Valentina Negrette Lazaro, Mario Rey, Karen Mantilla, Eder Cáceres

Imágenes en Neurología

**122 Infarto en la cápsula externa relacionado con oclusión de la arteria cerebral media**

Oscar H. Del Brutto, Emilio E. Arias, Denisse A. Rumbear

**64 The postural instability in hemiparkinsonian rats is ameliorated by intrastriatal implants of SiO<sub>2</sub>-DA.**

José L. Bata-García, Dulce M. Esquivel-Gómez, Carlos E. Pérez-Osorio, Ángel S. Castilla-Tirado, Luis A. Estrada Loyo

**76 Inpatient complications of de novo ischemic stroke in second level care hospitals**

Carlos Rodríguez-Alarcón, Juletsy Moreira-Alcívar, Luis Yépez-Guerra, Fátima Romo-Guaranda, Hillary Navarrete-Romo

**82 Cardiovascular risk factors and stroke etiology in young adults**

Claudio Enrique Scherle-Matamoros, Dannys Rivero-Rodríguez, Daniella Di Capua-Sacoto, Alejandro Lescay-Rojas

Review Articles

**89 Treatment of migraine in pregnancy**

Manuel Sanchez-Landers, Cinthya L. Leiva Reyes, José J. Llanos, Mauricio López, José A. Mantilla-García

**97 Neuropsychological and brain atrophy pattern characterization in patients with stroke related to COVID infection: A systematic review**

Ivo Bousek-Barraza,† Constanza Rodríguez-Jorquera,† Melissa Carrasco-Hermosilla,† Teresa Julio-Ramos, José Jorquera-Araya, Igor Cigarroa, David Toloza-Ramirez

Case Reports

**108 Progressive subacute flaccid paraparesis flaccida and subclinical carcinomatous meningitis as a presentation of late relapse of BCR-ABL/Phi+ B-lymphoblastic acute lymphoblastic leukaemia**

Juan Francisco Garcia-Granado, María del Pino Pérez-García

**112 All that Restricts is Not Stroke: A Case Series of Brain imaging Findings in Infective Endocarditis**

Jonathan Cheruba, Ramesh Rithvik, Narayanasamy Senthil, Gopalan Sowmya, Ranganathan Lakshmi Narasimhan

**115 Encephalitis and rapidly progressive dementia due to probable Prion disease presenting with a non-convulsive status epilepticus. Case report and literature review**

Diego Alejandro Cubides-Díaz, Valentina Negrette Lazaro, Mario Rey, Karen Mantilla, Eder Cáceres

Images in Neurology

**122 External capsule infarct related to occlusion of the middle cerebral artery**

Oscar H. Del Brutto, Emilio E. Arias, Denisse A. Rumbear

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](mailto:revecuatneurol@gmail.com).

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

## NORMAS PARA PUBLICACIÓN

---

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

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

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

### Normas generales

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

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

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

# NORMAS PARA PUBLICACIÓN

---

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

A continuación, ejemplos de referencias:

## **Revistas**

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

## **Libros**

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

## **Normas específicas**

### **Artículos Originales**

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

### **Reportes de Casos Clínicos**

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

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

### **Artículos de Revisión**

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

### **Cartas al Editor**

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

### **Imágenes en Neurología**

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

### **Importante**

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

## NOTA DE LA EDITORA

---

El 21 de abril de 2024, el Dr. Eduardo Arízaga nos hizo llegar el editorial que le habíamos solicitado.

El 5 de junio, de manera inesperada, Eduardo partió de esta vida.

La neurología ecuatoriana está de luto desde ese día.

Hemos perdido a un excelente profesional y ser humano, querido y respetado por sus colegas, alumnos y pacientes.

Nuestro inmenso pesar a su familia.

Descansa en paz, querido Eduardo.

—  
*Rocío Santibáñez Vásquez*

## La Docencia Médica

### *Medical Education*

Eduardo Arízaga†, MD

Un Estado requiere, para su buen funcionamiento, varios puntales donde afincarse con solvencia, seguridad y éxito y así poder otorgar a sus habitantes un sistema de bienestar. Dos son muy importantes: la educación de sus ciudadanos y un sistema de salud que vele por ellos de manera acertada. Muchas de las otras exigencias nacionales como seguridad social y económica, sistema judicial impoluto y equidad se desprenderán de estas dos premisas.

Una excelente educación nacional garantizará que todos sus educandos adquieran un nivel de conocimientos similares al terminar su educación secundaria o de bachillerato. Estarán bien preparados para escoger estudios en distintas áreas y cumplirán un papel de excelencia en la vida nacional. Es fundamental que salgan de las aulas colegiales con una sólida formación en valores, en las diversas aristas del humanismo y con una clara concepción de lo que significa el incorporarse a una sociedad para servirla de la mejor manera.

Al optar por una carrera universitaria existe un área muy sensible: se refiere a los que escogen la profesión médica. Ésta debe incluir una elevada fortaleza en Medicina Preventiva a través de programas de Educación para la Salud y un sistema de Medicina Curativa, diseñado de manera gradual para atención primaria, en manos de médicos familiares; de atención secundaria en hospitales que se encargarán de resolver problemas que requieren la presencia de especialistas pero cuyo nivel de complejidad no sea excesivo. Por último, para los casos más difíciles existen los centros de tercer nivel, destinados a pacientes que necesiten, a más de elevada preparación profesional, una tecnología de alta sofisticación.

La docencia para estudiantes de medicina impartida por distintas universidades debe tener un objetivo común nacional que contemple de manera obligatoria las premisas anteriormente descritas. El Estado tiene la obligación de instruir a las escuelas de Medicina acerca de los médicos que requiere cada año, cada quinquenio y una

proyección a más de 10 años para preparar profesionales que cubran a cabalidad este espectro planteado. Es decir, el papel del estado es crucial para evitar dos situaciones muy malas que ahora prevalecen en nuestro país: por un lado existe un nutrido grupo de médicos sin trabajo, a pesar de las grandes deficiencias de profesionales en los sistemas de salud y, por otro, la grave fuga de talentos que buscan su especialización en centros del exterior pero que no regresan por la dificultad de obtener una plaza de trabajo digna que incluya un salario razonable y el disponer de una tecnología avanzada que permita poner en práctica los conocimientos adquiridos en una vida muy dura y de alto sacrificio como son las especialidades cursadas en centros hospitalarios del primer mundo.

La docencia universitaria tiene dos escenarios complejos. El primero se refiere a las cualidades que deben tener los profesores que educarán al alumnado. Se da por descontado que son poseedores de una alta experticia en su materia y que tienen la habilidad y la preparación suficiente para impartir ciencia, guiar a sus pupilos y estimularlos. No deben constituir la fuente principal de conocimientos, porque para eso están los libros. Más bien deben ser la fuente de inspiración. Es imperativo que obedezcan con disciplina las exigencias horarias, que exhiban un comportamiento ejemplar en su materia, además de ser un ejemplo de acrisolada honradez en su práctica médica. Un punto importante es que el cumplimiento de su cátedra esté por encima de sus intereses personales y profesionales. La calificación periódica que hace el profesor a sus alumnos al final de cada mes o de cada rotación puede ser hecha por un departamento ajeno a la Escuela de Medicina para evaluar también al profesor. Es decir, establecer que está enseñando aquello que es indispensable hacerlo. A cambio, el profesor espera de su institución educativa un respaldo constante en sus deseos de superación profesional, el crecimiento en su categoría docente y una remuneración que refleje su dedicación y su entrega que



se pueden ver reflejados en el éxito de sus alumnos. La Universidad también debe señalar un mentor para cada alumno que siga de manera longitudinal, a lo largo de la carrera, su progreso y esté atento a problemas tanto académicos, sociales y psicológicos.

El tema más complicado en la actualidad reside en escoger a los aspirantes más idóneos para estudiar medicina. En nuestro medio el bachiller ingresa de manera directa a estudiar Medicina. Esto constituye un grave problema porque con frecuencia el alumno deserta al darse cuenta que no es la profesión que quisiera para el resto de su vida. Un modelo racional implica un período inicial de 3 a 4 años de estudios premédicos que incluyan ciencias básicas y una formación humanista profunda y luego optar por la carrera de Medicina en los siguientes 4 años. Así se asegurarán estudiantes maduros, autónomos y que han demostrado una vocación de servicio auténtica.

La selección actual se basa en un examen de ingreso directo a Medicina de jóvenes de 18 años, recién graduados. El examen mide conocimientos en diversas áreas, en especial las relacionadas con ciencias biológicas. Sin embargo, este sistema de selección no es suficiente. Es muy evidente la presencia de médicos que actualmente

practican su profesión alejados de normas éticas básicas, que incluyen abusos económicos y propuestas terapéuticas reñidas con la ciencia médica, aprovechándose del dolor, el sufrimiento y el desconcierto de los pacientes y sus familias ante diversas enfermedades potencialmente graves, lo que ha producido una creciente e injusta desconfianza desde la sociedad hacia el cuerpo médico.

La educación en valores es privativa de los hogares. Ellos ya vienen con una formación básica en este campo. Los colegios y universidades tiene la obligación de reforzar las cualidades humanistas de sus alumnos. La tarea difícil es escoger bien al aspirante a una carrera tan sensible para la sociedad. Los exámenes de selección no son suficientes. Hay que incluir instrumentos que permitan descubrir trastornos psicosociales, problemas de personalidad que sean sugerentes de una seria distorsión sobre lo que significa la medicina, que es una profesión de servicio. La Escuela de Medicina da por un hecho que el estudiante es el artífice de su educación y que la escuela, sus profesores y sus tutores son facilitadores de sus estudios. Sin embargo, en la práctica, la vida nos ha mostrado que no es una realidad.

Rompiendo silencios desde la neurodiversidad:  
Mujeres universitarias con TDAH  
*Breaking silences from neurodiversity:  
University women with ADHD*

Nelly Alvarez-Aranda

Señora Editora:

Como docente universitaria y mujer con TDAH, destaco la importancia de abordar el TDAH en mujeres adultas mediante la integración de los modelos biopsicosocial y de neurodiversidad! Esto implica ir más allá del modelo médico tradicional, valorando las diferencias en el funcionamiento cerebral, especialmente en el género femenino.

Las mujeres con TDAH enfrentan desafíos distintos de los hombres, siendo propensa a la falta de regulación de la atención y la desorganización, en lugar de la hiperactividad e impulsividad. Esta diferencia conduce a la subestimación de sus síntomas internalizados,<sup>2</sup> perpetuando sesgos en diagnósticos y prácticas clínicas, favoreciendo la presentación masculina del TDAH.<sup>3</sup> La propensión a diagnosticar erróneamente las comorbilidades como trastornos primarios, destaca la necesidad de distinguir entre lo primario y lo secundario para lograr un diagnóstico y atención oportuna y adecuada.

La literatura y estudios existentes enfatizan la necesidad de más investigaciones sobre las experiencias de mujeres con TDAH en educación superior.<sup>4</sup> Se destaca que el bajo rendimiento académico repercute negativamente en su salud mental<sup>5</sup> y que los síntomas de desatención son factores determinantes de la relación entre el TDAH y el bajo rendimiento académico.<sup>6</sup> Además, enfrentan desafíos en funciones ejecutivas, metacognición,<sup>7</sup> relaciones sociales y de colaboración,<sup>4</sup> utilizando estrategias de afrontamiento pero ocultando sus experiencias complejas<sup>2</sup> por temor a la marginación. Algunos estudios sugieren que los síntomas del TDAH, lejos de

ser un “déficit,” también pueden cultivar fortalezas, destacando la creatividad, hiperconcentración y la voluntad de ayudar a los demás.<sup>8</sup>

La invitación es a comprender que el TDAH es una variación neurológica legítima,<sup>1</sup> abogando por investigaciones que se alejen del modelo que ve el TDAH como una carencia, y que están orientadas hacia la generación de apoyos oportunos y efectivos. Cultivar un entorno que celebre la diversidad cognitiva es esencial. Comprender las propias fortalezas y desafíos derriba barreras, elimina estereotipos y propicia un enfoque más humano y compasivo tanto en entornos educativos como médicos.

#### Referencias

1. Walker N. Neurodiversity: Some basic terms and definitions [Blog post]. Retrieved from. 2014. <https://neuroqueer.com/neurodiversity-terms-and-definitions/>
2. Quinn PO, Madhoo M. A review of Attention-deficit/hyperactivity disorder in women and girls: Uncovering this hidden diagnosis. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*. 2014;16(3), 16. <https://doi.org/10.4088/pcc.13r01596>
3. Mowlem FD, Rosenqvist MA, Martin J, et al. Sex differences in predicting ADHD clinical diagnosis and pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019; 28 (4): 481–489. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1211-3>
4. Sedgwick-Müller JA, Müller-Sedgwick U, Adamou M, et al. University students with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a consensus statement from the UK Adult ADHD Network

- (UKAAN). BMC Psychiatry 2022; 22 (1):292. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03898-z>
5. Sedgwick JA. University students with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a literature review. Irish Journal of Psychological Medicine. 2018;35(3):221-235. <https://doi.org/10.1017/ipm.2017.20>
  6. Henning C, Summerfeldt LJ, Parker J. ADHD and Academic Success in University Students: The Important Role of Impaired Attention. Journal of attention disorders. 2022;26(6):893-901. <https://doi.org/10.1177%2F10870547211036758>
  7. Varrasi S, Boccaccio FM, Guerrera CS, Platania GA, Pirrone C, Castellano S. Schooling and Occupational Outcomes in Adults with ADHD: Predictors of Success and Support Strategies for Effective Learning. Education Sciences. 2023; 13(1):37. <https://doi.org/10.3390/educsci13010037>
  8. Sedgwick JA, Merwood A, Asherson P. The positive aspects of attention deficit hyperactivity disorder: a qualitative investigation of successful adults with ADHD. ADHD Atten Def Hyp Disord. 2019;(11): 241–253. <https://doi.org/10.1007/s12402-018-0277-6>

**Palabras clave:** TDAH, mujeres, educación superior, sesgo de género, neurodiversidad

**Keywords:** ADHD, women, higher education, gender bias, neurodiversity

## Deterioro Cognitivo Leve: detección y costo de enfermedad en Perú

### *Mild Cognitive Impairment: screening and cost of illness in Peru*

Juan Pablo Castro-Ramírez

Estimada Editora:

Unas prevalencias elevadas de deterioro cognitivo leve (DCL), superiores al 50%, como la descrita en Perú por Zegarra-Valdivia,<sup>1</sup> suscitan cuestionamientos sobre si se ha identificado adecuadamente este evento y cuál ha sido su impacto económico para la sociedad.

Para responder a la primera pregunta, se debe verificar que el instrumento empleado sea el apropiado. Por lo que, en términos de validación y rendimiento, el estudio utiliza 2 de las 3 pruebas previamente validadas en Perú: Mini-Mental State Examination y Clock Drawing Test, con rendimientos aceptables a buenos (AUC 0,65 – 0,85 y 0,69, respectivamente)<sup>2</sup> Situación que podría optimizarse con el uso de pruebas breves que valoren simultáneamente varias áreas cognitivas, ejemplo: Montreal Cognitive Assessment, que obtuvo un mejor rendimiento en otros países de Latinoamérica (AUC 0,76 – 0,93), pero que requiere evaluación en Perú<sup>3</sup>

Sin embargo, para contestar a la segunda pregunta se precisa de una cuantificación oportuna de la carga de enfermedad que genera el DCL en Perú, y no solo de la demencia. Así, según estimaciones del Banco Mundial (BM) basadas en el IPC, este evento produjo en Perú durante 2019 los siguientes costos atribuibles totales mensuales por paciente de acuerdo al estadio: US\$71,49 (leve), US\$830,86 (moderada) y US\$1.086,09 (severa)<sup>4</sup> Los dos últimos costos excedieron el salario mínimo mensual legal durante 2019 (US\$278,67 según la tasa de cambio oficial de BM) en una proporción mayor a la reportada en 2011 (2,5 contra 3,0 – 3,9 veces)<sup>5</sup> y al discriminarlos, constataron un predominio de los costos indirectos sobre los directos (4,6 – 8,6 veces), reflejando la magnitud de la pérdida de productividad y del tiempo invertido en el cuidado informal.

Como conclusión, queda expuesta la necesidad de estudios que reconozcan eficientemente el DCL y su repercusión socio-económica en Perú, necesidad insatisfecha no solo en este país sino en toda Latinoamérica.<sup>6</sup>

#### Referencias

1. Zegarra-Valdivia JA, Chino-Vilca BN, Paredes-Manrique CN. Prevalencia de deterioro cognitivo leve en peruanos adultos mayores y de mediana edad. *Rev Ecuat Neurol*. 2023;32(1):43-54. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol32100043>
2. Custodio N, Herrera-Pérez E, Montesinos R, Lira D, Metcalf T. Brief cognitive tests validated in Peru for detection of cognitive impairment A systematic mapping of the scientific literature. *Dement Neuropsychol*. 2020;14(2):134-144. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-020006>
3. Custodio N, Duque L, Montesinos R, Alva-Diaz C, Mellado M, Slachevsky A. Systematic Review of the Diagnostic Validity of Brief Cognitive Screenings for Early Dementia Detection in Spanish-Speaking Adults in Latin America. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:270. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00270>
4. Mattap SM, Mohan D, McGrattan AM, Allotey P, Stephan BC, Reidpath DD, et al. The economic burden of dementia in low- and middle-income countries (LMICs): a systematic review. *BMJ Glob Health*. 2022;7(4):e007409. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007409>
5. Custodio N, Lira D, Herrera-Perez E, Del Prado LN, Parodi J, Guevara-Silva E, et al. Cost-of-illness study in a retrospective cohort of patients with dementia in Lima, Peru. *Dement Neuropsychol*. 2015;9(1):32-41. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642015DN91000006>
6. Organización Panamericana de la Salud. La demencia en América Latina y el Caribe: prevalencia, incidencia, repercusiones y tendencias a lo largo del tiempo. Washington, DC: OPS; 2023. <https://doi.org/10.37774/9789275326657>

**Palabras clave:** deterioro cognitivo leve, demencia, Perú, costo de enfermedad

**Keywords:** mild cognitive impairment, dementia, Peru, cost of illness

## Boro y la ruta hacia el diagnóstico temprano de enfermedades neurodegenerativas

### *Boron towards early diagnosis of neurodegenerative diseases*

Sebastián A. Correa

Señora Editora:

La neurodegeneración es un proceso natural. Sin embargo, un deterioro acelerado de este proceso conlleva al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. La enfermedad de Alzheimer y Parkinson son las más frecuentes a nivel mundial. Un punto en común para ambas patologías a nivel molecular es el plegamiento incorrecto y la consiguiente agregación de proteínas amiloides en oligómeros solubles e insolubles que en última instancia conducen a la neurotoxicidad y muerte celular. Después de décadas de intensa investigación no contamos con información histopatológica lo suficientemente robusta en nuestras manos, ya que el diagnóstico ocurre una vez ocurrida la muerte neuronal junto con el desarrollo de los primeros síntomas. Recibir el diagnóstico para alguna de estas enfermedades tiene un profundo impacto emocional en el paciente junto con sus familiares y amigos. Actualmente, hay un limitado soporte emocional para los pacientes y sus familias, tomando en consideración que el diagnóstico suele ser largo y emocionalmente desgastante. Sin embargo, un diagnóstico temprano podría permitir a los pacientes adaptarse a su nuevo estilo de vida debido a la progresión menos agresiva de la enfermedad, permitiendo a su vez que puedan recibir nuevos tratamientos.

El boro tiene una larga historia en el campo de la medicina, fue utilizado por las sociedades babilónicas y egipcias como “sal sedante” y durante el siglo XVIII se recomendaba el uso de “sal sedativum homberg” para el tratamiento de fiebre, delirio, afecciones nerviosas y convulsiones.<sup>1</sup> Actualmente, los químicos medicinales han encontrado que el boro es un elemento que desempeña un papel importante en diversos procesos biológicos incluido el funcionamiento del sistema nervioso.

Por ejemplo, los estudios han encontrado que la deficiencia de boro está relacionada con el deterioro cognitivo y la pérdida de memoria, que son síntomas tempranos de la enfermedad de Alzheimer.<sup>2</sup>

Una de las formas clave en que el boro puede ayudar en el diagnóstico temprano de enfermedades neurodegenerativas es a través de su capacidad para interactuar con biomarcadores. Los biomarcadores son indicadores biológicos que se pueden medir para proporcionar información sobre la presencia y progresión de una enfermedad. En particular, la investigación y los hallazgos clínicos han puesto de relieve las características y los biomarcadores cuyos niveles cambian significativamente antes de la aparición de los primeros síntomas de estas enfermedades. Por ejemplo, los péptidos beta amiloides (A $\beta$ ), las proteínas Tau truncadas y las proteínas fosforiladas de Tau (p-Tau) son algunos de los principales biomarcadores patológicos, lo que permite la detección de una forma prodrómica de la enfermedad. Interesantemente, algunos compuestos basados en boro tienen la capacidad para unirse a alguno de estos biomarcadores, al menos en las pruebas in vitro.<sup>3,4</sup>

A pesar de estos prometedores descubrimientos, se necesita más investigación para dilucidar completamente el rol del boro en el diagnóstico temprano de enfermedades neurodegenerativas. Los esfuerzos de colaboración entre neurocientíficos, médicos y químicos son cruciales para desarrollar herramientas de diagnóstico sensibles y específicas basadas en boro. Al aprovechar el poder del boro, podemos allanar el camino para intervenciones más tempranas, mejores resultados para los pacientes y, en última instancia, un futuro más brillante en la lucha contra las enfermedades neurodegenerativas.

## Referencias

1. Messner K, Vuong B, Tranmer GK. The Boron Advantage: The Evolution and Diversification of Boron's Applications in Medicinal Chemistry. *Pharmaceuticals*. 2022; 15(3):264. <https://doi.org/10.3390/ph15030264>
2. Barrón-González M, Montes-Aparicio AV, Cuevas-Galindo ME, Orozco-Suárez S, Barrientos R, Alatorre A, et al. Boron-containing compounds on neurons: Actions and potential applications for treating neurodegenerative diseases. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2023;238:112027 <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.112027>
3. Grams RJ, Santos WL, Scorei IR, Abad-García A, Rosenblum CA, Bitá A. The Rise of Boron-Containing Compounds: Advancements in Synthesis, Medicinal Chemistry, and Emerging Pharmacology. *Chem Rev*. 2024;124(5):2441-511. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.3c00663>
4. Soriano-Ursúa MA, Farfán-García ED. The Cracked Potential of Boron-containing Compounds in Alzheimer's Disease. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*. 2023; 23(3):213-21. <https://doi.org/10.2174/0118715249264888230920060941>

**Palabras clave:** boro, neurodegeneración, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson

**Keywords:** boron, neurodegeneration, Alzheimer's disease, Parkinson's disease



## Efectos neurológicos y psicológicos de los incendios forestales: Reflexiones desde la perspectiva de Una Sola Salud

### *Neurological and psychological effects of wildfires: Reflections from the One Health perspective*

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

Señora Editora:

En el contexto de cambio climático global, Sudamérica ha experimentado en los últimos años fuertes olas de calor, potenciadas con intensas sequías y asociadas frecuentemente a incendios forestales.<sup>1</sup> Ecuador no ha estado exento a esta realidad.<sup>2</sup> Para los profesionales de la salud interesados en neurociencias es relevante conocer cómo los incendios afectan la neurofisiología y la salud mental de las personas expuestas a estos desastres. Esta carta discute los efectos neurológicos y psicológicos de los incendios forestales desde la perspectiva de Una Sola Salud (One Health).

La Neurociencia Ambiental muestra que el entorno natural constituye un factor relevante para el bienestar y la salud humana. Pero también existen formas en que el contacto con la naturaleza puede ser perjudicial, e.g., ataques de animales silvestres, alergias e incendios forestales.<sup>3</sup> Al estudiar las consecuencias del incendio «Las Máquinas» (Empedrado, Chile, 2017), se encontró que, de 292 adolescentes, una proporción significativa de quienes lo vivieron directamente mostró problemas de salud mental, siendo mujeres las mayormente afectadas.<sup>4</sup> Un estudio en 725 personas directamente expuestas al mortífero incendio de California (Camp Fire, 2018) encontró síntomas crónicos mayores de estrés postraumático, ansiedad y depresión que el grupo no expuesto.<sup>5</sup> Aquellos expuestos directamente al fuego mostraron déficits cognitivos significativos, particularmente en la tarea de procesamiento de interferencias.<sup>5</sup> Se ha reportado que el material particulado fino (PM  $\leq 2,5 \mu\text{m}$ ) y el humo de incendios se asocian a reducción de la atención en adultos a pocas horas y días de exposición.<sup>6</sup> A largo plazo, la exposición a incendios

puede aumentar el riesgo de tumores cerebrales y cáncer de pulmón.<sup>7</sup> Probablemente algunas de estas consecuencias se observarán tras los catastróficos incendios de 2024 en la Región de Valparaíso, Chile (Figura 1). Por otra parte, investigaciones en modelos preclínicos muestran que los incendios producen neuroinflamación; además, la inhalación de humo de biomasa promueve cambios temporales neuroinflamatorios y metabólicos en el hipocampo de ratones hembra.<sup>8</sup>



**Figura 1.** Efectos del incendio que afectó a principios de febrero de 2024 a El Olivar, población ubicada en la Región de Valparaíso, Chile. Varios incendios afectaron a esta Región, provocando más de 133 víctimas fatales y varios desaparecidos. Diversas investigaciones demuestran que los incendios forestales pueden tener consecuencias psicológicas y neurológicas a corto, mediano y largo plazo.<sup>4-8</sup> Fuente de fotografía: archivo propio (tomada el 05 de febrero de 2024).

<sup>1</sup>Universidad Bernardo O'Higgins (UBO), Programa de Doctorado en Educación, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación, Programa de Doctorado en Educación, Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Pontificia Universidad Católica de Chile, Programa de Formación Pedagógica, Santiago, Chile.

Correspondencia:

Dr. Manuel E. Cortés

Profesor Titular, Director de Investigación, Innovación y Transferencia Tecnológica, UBO, General Gana # 1670, Santiago, Chile.

E-mail: cortesmanuel@docente.ubo.cl

A medida que el cambio climático potencia eventos extremos, la salud mental de las comunidades afectadas se torna de gran preocupación. Una perspectiva holística de Una Sola Salud, que integre salud humana, animal y ambiental, puede ayudar a abordar mejor y de manera multidimensional la prevención, el manejo y las consecuencias de estos frecuentes desastres.

### Referencias

1. Rivera JA, Arias PA, Sörensson AA, Zachariah M, Barnes C, Philip S. 2022 early-summer heatwave in Southern South America: 60 times more likely due to climate change. *Clim Change* 2023; 176(8): 102. <https://doi.org/10.1007/s10584-023-03576-3>
2. Cruz H, Jácome S, Gualotuña T, Marcillo D, Fonseca ER. Causes and Variables of Forest Fires, a Brief Review of the Ecuadorian Case. In: Botto-Tobar M, Cruz H, Díaz Cadena A, Durakovic B, eds. *Emerging Research in Intelligent Systems*. CIT 2021. Lecture Notes in Networks and Systems, 405. Cham: Springer, 2022. pp. 397–410. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-96043-8\\_31](https://doi.org/10.1007/978-3-030-96043-8_31)
3. Bratman GN, Anderson CB, Berman MG, Cochran B, de Vries S, Flanders J, et al. Nature and mental health: An ecosystem service perspective. *Sci Adv*. 2019; 5(7): eaax0903. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax0903>
4. Mellado Yáñez CS. Indicadores de estrés postraumático, ideación suicida, depresión, ansiedad y estrés en adolescentes afectados por incendios forestales. *Interciencia*. 2022; 47(3): 84–91.
5. Grennan G, Withers MC, Ramanathan D, Mishra J. Differences in interference processing and frontal brain function with climate trauma from California's deadliest wildfire. *PLOS Climate*. 2023; 2(1): e0000125. <https://doi.org/10.1371/journal.pclm.0000125>
6. Cleland SE, Wyatt LH, Wei L, Paul N, Serre ML, West JJ, et al. Short-Term Exposure to Wildfire Smoke and PM2.5 and Cognitive Performance in a Brain-Training Game: A Longitudinal Study of U.S. Adults. *Environ Health Perspect*. 2022; 130(6): 67005. <https://doi.org/10.1289/EHP10498>
7. Korsiak J, Pinault L, Christidis T, Burnett RT, Abrahamowicz M, Weichenthal S. Long-term exposure to wildfires and cancer incidence in Canada: a population-based observational cohort study. *Lancet Planet Heal* 2022; 6(5): e400–9. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(22\)00067-5](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(22)00067-5)
8. Scieszka D, Jin Y, Noor S, Barr E, García M, Begay J, et al. Biomass smoke inhalation promotes neuroinflammatory and metabolomic temporal changes in the hippocampus of female mice. *J Neuroinflammation*. 2023; 20(1): 192. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02874-y>

**Palabras clave:** Estrés Postraumático, Incendios Forestales, Neurociencia Ambiental, Problemas Cognitivos, Tumores Cerebrales

**Keywords:** Posttraumatic Stress, Bushfires, Environmental Neuroscience, Cognitive Problems, Brain Tumours

## Eutanasia en Ecuador: Reflexiones médicas y jurídicas

### *Euthanasia in Ecuador: Medical and legal reflections*

Presley Gruezo-Realpe,<sup>1</sup> Norberto Fernández-Rosales<sup>2</sup>

Estimada Editora:

Ante la sentencia emitida por la Corte Constitucional del Ecuador sobre la eutanasia y las directrices para su regulación, en virtud del caso de Paola Roldán, se han planteado distintas posiciones para su ejecución.

Para los neurólogos, responsables de atender a pacientes con diversas patologías “incapacitantes e incurables,” es imperativo establecer una postura. Tal es así, que en países en que la eutanasia es legal, las enfermedades neurológicas corresponden a la segunda causa por la cual se la pide, posterior al cáncer, equivalente del 10 al 30%.<sup>1</sup>

La eutanasia “*es la actuación que resulta en la muerte de una persona sujeta a una petición «informada, expresa y reiterada»*” en el tiempo por la misma.<sup>2</sup> Esta no constituye un acto médico, por lo que no previene ni reestablece la salud; contrariamente es el cese permanente del sufrimiento acabando con la vida.

El derecho a la vida es un derecho humano que se encuentra plasmado y garantizado en nuestra Constitución en su artículo 66.1.<sup>3</sup> Este derecho comprende la garantía de que nadie le pueda privar a otro de su vida de ninguna forma y, consecuentemente, debe gozar de una integridad personal. Este alcance va mucho más allá: continúa con el derecho a la vida digna, es decir, un derecho cuyo objetivo es que se garanticen los derechos y libertades para el desarrollo adecuado de cada persona.

La vida digna, garantizada en el artículo 66.2 de la Carta Magna, no se agota con el cumplimiento de garantizar la existencia de las personas, y mucho menos, el Estado no se limita a aquello sino, por el contrario, la intención es garantizar el desarrollo correcto de las personas lo cual implica, el desenvolvimiento de cada uno de una forma digna y libre a la luz del aparato Estatal.<sup>3-5</sup>

Haciendo énfasis al caso Paola Roldán, la paciente tiene un diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica

(ELA), que junto a otras enfermedades neurológicas (tabla 1) producen un deterioro de la calidad de vida, convirtiéndolos en dependientes a terceras personas. Es tal la pérdida de la autonomía, que, en algunos estudios en países como Estados Unidos e Irlanda, el 20% de los pacientes con ELA se someten a la eutanasia.<sup>1,6</sup>

**Tabla 1.** Enfermedades neurológicas comúnmente implicadas en procedimientos eutanásicos.<sup>1,2</sup>

Enfermedades neurológicas
Demencias y enfermedades psiquiátricas
Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)
Esclerosis múltiple progresiva
Enfermedades cerebrovasculares
Enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento
Estado vegetativo persistente
Lesiones medulares

Aunque es cierto que el Estado garantiza taxativamente la vida digna de las personas para desarrollarse dentro del margen aplicable a nuestras leyes y principios, esto entra en duda cuando sabemos que pueden existir situaciones deplorables en que, bajo una enfermedad incurable o terminal, se puedan opacar completamente estos derechos tomados como principios.

En conclusión, la eutanasia genera diversos conflictos éticos y morales, que ponen en una balanza el respeto a la autonomía del paciente y el bien jurídico máspreciado que es la vida. No obstante, el punto medio de esta dicotomía es que el sistema de salud pueda responder a las necesidades, expectativas de los pacientes y sus familias. El aliviar, cuando no se pueda curar, el comprender, empatizar y el brindar el apoyo emocional de forma constante es la

<sup>1</sup>Médico, Facultad de Medicina, Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.

<sup>2</sup>Abogado, Facultad de Jurisprudencia, Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia:

Presley Gruezo-Realpe

Dirección: Ciudad del Río 2, Guayaquil-Ecuador.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0397-345X>

E-mail: [presleygruezorealpe@gmail.com](mailto:presleygruezorealpe@gmail.com)

máxima dentro de esta coyuntura, del cual el juez deberá tomar la decisión adecuada.

### Referencias

1. Trejo-Gabriel-Galán JM. Euthanasia and assisted suicide in neurological diseases: a systematic review. *Neurologia*. 2021; S0213-4853. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.04.016>
2. Lambea-Gil, Á., & Usieto, J. A. O. Eutanasia en Neurología: repaso histórico y experiencias en otros países. Manual básico de la SEN sobre el Final de la Vida y la Ley de la Eutanasia, 2021.
3. Corte Constitucional del Ecuador. Sentencia 1292-19-EP/21. 15 de diciembre de 2021.
4. Corte Constitución de la República del Ecuador. Quito: Tribunal Constitucional del Ecuador. Registro oficial Nro, 449, 2008,79-93.
5. Corte Internacional de Derechos Humanos, Cuadernos de Jurisprudencia. San José, 2021.
6. Maessen, M., Veldink, J.H., Onwuteaka-Philipsen, B.D. et al. Euthanasia and physician-assisted suicide in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *J Neurol* 261,2014; 1894–1901. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7424-6>

**Palabras clave:** eutanasia, enfermedades neurológicas, médico, jurídico

**Keywords:** euthanasia, neurological diseases, medical, legal

**Conflicto de intereses:** No tenemos conflicto de intereses que puedan sesgar lo expresado en el artículo.

## Importancia de la evaluación oftalmológica temprana en el neurodesarrollo

### *Importance of early ophthalmologic evaluation in neurodevelopment*

Domenica Piana-Castillo,<sup>1</sup> María Paz Pólit-Manríquez<sup>2</sup>

Estimada Editora:

Consideramos que la correcta evaluación de la motilidad ocular extrínseca es una práctica fundamental en el médico general. En un corto tiempo, es posible identificar signos de disfunción muscular o nerviosa, según la posición de la mirada en la cual se identifica el defecto. No solo los familiares sin experiencia clínica, sino los propios médicos generales, no están seguros de poder identificar desviaciones del eje visual que no sean lo suficientemente evidentes como para producir una alteración estética evidente. Invitamos a la reflexión de la importancia en realizar maniobras sencillas y dirigidas para identificar un defecto visual u oculomotor en etapas tempranas del desarrollo psicomotor, para evitar la ambliopía que afectaría la calidad de vida de los pacientes. Cabe enfatizar el interés en capacitar a estudiantes de medicina para reconocer la importancia de las alteraciones visuales en el neurodesarrollo.

La plasticidad neuronal caracteriza al periodo de máximo desarrollo del sistema nervioso y depende, en gran medida, de los estímulos ambientales que percibe el individuo. Los defectos visuales durante la infancia (que serían un tipo de “deprivación sensorial”), interfieren en la madurez de los circuitos neuronales correspondientes e incluso, en el desarrollo de la corteza visual primaria y de asociación.<sup>1</sup>

La correcta evaluación de la motilidad ocular extrínseca es una práctica fundamental en el médico general. Aproximadamente hasta los 8 años, se pueden tomar medidas para corregir el defecto y beneficiar el desarrollo de la vía visual.<sup>2</sup> Se recomienda la realización de una exploración oftalmológica completa hasta los 4 años de edad como cribado de ametropías, aún sin haber identificado un defecto visual.<sup>3</sup> La falta de estímulos visuales efectivos impiden la madurez del sistema visual que, con la edad, se torna prácticamente irreversible.<sup>1</sup>

Los pacientes pediátricos tienden a activar mecanismos cerebrales de adaptación para facilitar su orientación visual. Entre ellos, tenemos dos mecanismos: supresión y correspondencia retiniana anómala. Con el primero, se inhiben áreas de la retina del ojo desviado que provocan la diplopía y confusión de imágenes. Por ende, el cerebro solo percibe información del ojo correctamente alineado: dominancia ocular. El segundo, es un fenómeno cortical dinámico que produce una nueva correspondencia espacial entre la fovea del ojo fijador y el área extrafoveal de ojo desviado; puede resultar en ambliopía irreversible. Asimismo, es importante identificar signos clínicos que pueden pasar desapercibidos, como el posicionamiento anómalo de la cabeza como medida compensatoria.

El caso de una paciente de 9 años en nuestra práctica clínica es lo que nos llevó a interesarnos en advertir este déficit en el aprendizaje de varios médicos en Atención Primaria. Ella presentaba gran dificultad para la lectura y escritura que atribuye a astenopia de varios años de evolución. Su madre indica que presentó exotropía izquierda intermitente desde los primeros meses de vida. La diplopía binocular disminuía con la fijación visual forzada (Figura 1). La ausencia de estímulos visuales en el ojo desviado posiblemente ha interrumpido el desarrollo del lenguaje.



**Figura 1.** Evaluación de la mirada primaria sin fijación visual

<sup>1</sup>Médico General. Instituto de Reumatología, Hematología, Endocrinología y Dermatología (IRHED), Vía Samborondón, Ecuador.

<sup>2</sup>Residente de Oftalmología. Fundación Oftalmológica de Santander Carlos Ardila Lulle (FOSCAL), Floridablanca, Santander - Colombia.

Correspondencia:

Md. Domenica Piana-Castillo

Instituto de Reumatología, Hematología, Endocrinología y Dermatología (IRHED), Km9.5 Vía Samborondón, Ecuador.

E-mail: domenicapianacastillo@gmail.com

Otro caso que nos interesó por el impacto en la calidad de vida de pacientes, también en la etapa adulta; es el descrito por el neurólogo Oliver Sacks en su libro “The Mind’s Eye.”<sup>4</sup> La paciente nació con estrabismo que no fue corregido. Curiosamente, al estudiar neurofisiología, entendió que, a pesar de que ella podía manejar su vida de una manera normal, realmente carecía de una “forma de ver el mundo.” Con la edad, comenzó a percibir con mayor fuerza la fatiga de sus músculos oculares e incluso dificultades para ver a largas distancias porque efectivamente, su visión del mundo era “monocular”. Esa misma experiencia que tuvo la autora Md. Piana: a corta edad, les dijeron a sus padres que lo más probable es que se resuelva espontáneamente. Como se acostumbraron a ver el mundo con ese déficit, nunca vieron la necesidad de consultar otra vez y realizar la terapia necesaria. La fatiga ocular es algo que, hasta el día de hoy, interfiere en su día a día.

Un médico general debería tener conocimientos básicos de tamizaje visual como el uso de una cartilla de agudeza visual, la evaluación de reflejos oculares con una linterna, valorar la motilidad ocular externa y convergencia, etc. Corregir la ambliopía es complicado a la edad de las pacientes mencionadas, aunque no imposible.<sup>5</sup> Sin embargo, si se hubiesen tomado medidas a temprana instancia en sus controles médicos generales al referir al oftalmólogo, se hubiesen realizado terapias conservadoras con parches u otros métodos sencillos que prevenían o

disminuían el defecto refractivo. Finalmente, recordemos que de la detección temprana de un defecto oftalmológico puede depender la calidad de vida de una persona. Los invitamos a educar a nuestra comunidad médica e incitarlos a dominar la revisión primaria en oftalmología.

#### Referencias

1. Baroncelli L, Lunghi C. Neuroplasticity of the visual cortex: in sickness and in health. *Exp Neurol*. 1 de enero de 2021;335:113515. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113515>
2. Levi D. Learning to see in depth. *Vision Research*. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2022.108082>
3. Merchante M. Ambliopía y estrabismo. *Pediatr Integral* 2018; XXII (1): 32 –44. <https://www.pediatrintegral.es/publicacion-2018-01/ambliopia-y-estrabismo/>
4. Sacks O. Stereo Sue. In: *The Mind’s Eye*. New York: Vintage Books; 2010. p. 124-129.
5. Barry S, Bridgeman B. An Assessment of Stereovision Acquired in Adulthood. *Optom Vis Sci* 2017;94:00–00. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001115>

**Palabras clave:** ambliopía, neurodesarrollo, error de refracción, pediatría

**Keywords:** amblyopia, neurodevelopment, refractive error, pediatrics



# Depression in adult day care centers in Ecuador: Prevalence and associated variables

## *Depresión en adultos que asisten a los centros de día en Ecuador: Prevalencia y variables asociadas*

Lila Adana-Díaz,<sup>1</sup> Alberto Rodríguez-Lorenzana,<sup>2</sup> Guido Mascialino,<sup>1</sup> César Parra,<sup>1</sup> Yeovanny Jiménez<sup>1</sup>

### Abstract

**Objectives:** The present study aims to identify the prevalence and factors associated with depression in older adults attending day care centers in Quito, Ecuador.

**Methods:** This study is a correlational study with a non-experimental cross-sectional design. The study was applied in the 8 "Centros de Experiencia del Adulto Mayor" in the city of Quito, Ecuador. A total of 463 older adults with a mean age of 70.15 years were evaluated. All participants were administered a sociodemographic and health questionnaire, cognitive functioning, levels of depression, autonomy, and physical activity were measured.

**Results:** Using linear regressions, direct relationships were identified between depression scores with marital status ( $B=0.276$ ,  $p=0.04$ ) and renal impairment ( $B=1.257$ ,  $p=0.007$ ); and inverse relationships with educational level ( $B=-0.537$ ,  $p=0.002$ ), sleep hours ( $B=-0.342$ ,  $p<0.001$ ), fish consumption ( $B=-0.318$ ,  $p=0.021$ ), physical activity ( $B=-0.454$ ,  $p=0.002$ ) and cognitive impairment ( $B=-0.091$ ,  $p<0.001$ ).

**Conclusions:** The results reflect the importance of considering a holistic approach in addressing depression in the older adult, including health, functional status and cognitive status together to prevent and or address depression in older adults. This study contributes to the implementation of public health policies related to the variables associated with depression in adults.

**Keywords:** depression, elderly, cognitive impairment, functional autonomy, day care center

### Resumen

**Objetivos:** El presente estudio tiene como objetivo identificar la prevalencia y los factores asociados a la depresión en adultos que asisten a centros de día en Quito, Ecuador.

**Métodos:** Es un estudio correlacional con un diseño transversal no experimental. El estudio se aplicó en los 8 "Centros de Experiencia del Adulto Mayor" de la ciudad de Quito, Ecuador. Se evaluaron 463 adultos con una edad promedio de 70,15 años, se administró un cuestionario sociodemográfico y de salud, se midieron el funcionamiento cognitivo, los niveles de depresión, la autonomía y la actividad física.

**Resultados:** mediante regresiones lineales, se identificaron relaciones directas entre las puntuaciones de depresión con el estado civil ( $B=0,276$ ,  $p=0,04$ ) y la insuficiencia renal ( $B=1,257$ ,  $p=0,007$ ); y relaciones inversas con nivel educativo ( $B=-0.537$ ,  $p=0.002$ ), horas de sueño ( $B=-0.342$ ,  $p<0.001$ ), consumo de pescado ( $B=-0.318$ ,  $p=0.021$ ), actividad física ( $B=-0,454$ ,  $p=0,002$ ) y deterioro cognitivo ( $B=-0,091$ ,  $p<0,001$ ).

**Conclusiones:** Los resultados reflejan la importancia de considerar un enfoque holístico en el abordaje de la depresión en el adulto mayor, incluyendo la salud, el estado funcional y el estado cognitivo en conjunto para prevenir y/o abordar la depresión en los adultos mayores. Este estudio contribuye a la implementación de políticas públicas de salud relacionadas con las variables que se asocian a la depresión en el adulto.

**Palabras clave:** depresión, adulto mayor, deterioro cognitivo, autonomía funcional, centro de cuidado diurno

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 1, 2024

<sup>1</sup>CEC Research Group, Escuela de Psicología y Educación, Universidad de Las Américas, Ecuador

<sup>2</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Correspondence:

Lila Adana-Díaz  
Universidad de Las Américas, Campus Udlapark,  
Quito-Ecuador, Antigua vía a Nayón s/n. C.P.170124  
Telf: +593 2-398-1000 ext.7000  
E-mail: lila.adana@udla.edu.ec

## Introduction

Depression is a major public health problem affecting more than 120 million people worldwide.<sup>1</sup> It is the leading cause of global disability and a major contributor to the global burden of disease.<sup>2,3</sup> Depression affects the person suffering from it, their caregivers and family members, as well as society as whole.<sup>2,4</sup> It is responsible for a significant increase in healthcare costs across the globe.<sup>2,5-7</sup>

The elderly are particularly vulnerable to the impact of depression, which leads to a greater risk of disability and death in that population.<sup>8</sup> Starting at age 65, people with major depressive disorder lose an approximate 13.8 years of quality of life.<sup>9</sup> Depression is also associated with excess mortality in the elderly living in low- and middle-income countries.<sup>10</sup> Furthermore, depression in the elderly has a poor prognosis, may be undertreated and perhaps chronic or relapsing,<sup>11</sup> necessitating comprehensive and tailored intervention strategies.

Prevalence of depression peaks in older adulthood, reaching above 7.5% among females aged 55-74 years, and above 5.5% among males.<sup>12</sup> The prevalence of depression in population older than 65 years is estimated to be up to 39% in some studies.<sup>13,14</sup> Furthermore, Meeks et al.<sup>15</sup> reported that subclinical depression, i.e., the presence of depressive symptoms that fail to meet all criteria for depression in older adults is 2 to 3 times higher than the disease itself, and within this group approximately 10% go on to develop major depression.

There are several socio-demographic, cognitive, functional and health factors in older adults found to be associated with depressive symptoms, including gender, exercise, diet, marital status, educational level, sleep, cognitive ability, functional autonomy, and the presence of medical illnesses such as kidney damage.<sup>16-18</sup> Lifestyle variables such as physical exercise or diet are highlighted by the WHO as promoters of healthy aging.<sup>12</sup> However, 35.5% of adults over 75 years-old are inactive.<sup>19</sup> Studies have established a relationship between lower frequency of physical exercise in older adults and a higher presence of depression diagnosis.<sup>20</sup> Diet is another variable that has been identified as a preventive factor for depression.<sup>21,22</sup> The prevalence of insomnia among the elderly is approximately 50%,<sup>23</sup> which is an elevated risk in this age group.

Higher levels of education have been shown to be associated with a lower presence of depressive symptoms.<sup>24</sup> Some studies also show that marriage may have a protective role, given that in some cases it may be associated with psychosocial resources, especially during stressful life events.<sup>25</sup> The loss of a spouse or divorce may be stressful life circumstances that increase the risk of older people suffering from depression.<sup>26</sup> Other health problems such as diabetes, kidney damage, liver damage

or cardiovascular issues have shown incidence in the presence and severity of depression in older adults.<sup>16</sup> Finally, cognitive impairment is one of the most studied variables in relation to depression. Several investigations point out that cognitive impairment triggers the development of depression and aggravates its symptomatology.<sup>18,27,28</sup> In turn, loss of functional autonomy has been associated with an increased tendency to social isolation and loss of functionality in activities of daily living, which could increase feelings of worthlessness and impact the development of depression.<sup>29</sup>

Even though depression in the adult population is an important public health problem, systematic research on its prevalence and determinants remains scarce, especially in middle- and low-income countries.<sup>30</sup> Furthermore, there are few studies in Latin America that consider the impact of multiple demographics, clinical, cognitive, and lifestyle variables on depression.<sup>31</sup> Therefore, the aim of this study is to identify the prevalence and variables associated with depressive symptoms from functional, socio-demographic, cognitive, and clinical dimensions in older adults in a day care center.

## Materials and methods

### *Participants*

For the present study data was collected from 690 participants recruited in eight municipal elderly care centers in the city of Quito, Ecuador. Of the initial sample, 240 were excluded because they had a clinical history of psychiatric pathologies (major depression, schizophrenia, bipolar disorder) and 20 more participants were excluded because they were unable to take the tests due to visual and hearing difficulties or disabilities that made their participation impossible. The final sample consisted of 463 people ranging in age from 45 to 91. Most of the participants were women (82%). Descriptive statistics for all sociodemographic and clinical variables can be found in Table 1.

### *Procedure*

Participants considered older adults based on self-identification rather than the standardized age criterion of 65 years or older, were recruited from eight municipal day care centers in Quito, Ecuador, between September 2019 and February 2020. Center directors were approached and informed of the study, who in turn communicated this information to the center participants. Those who showed interest in participating were further educated about the study and informed consent was obtained prior to administration of the study protocol. Test administration lasted approximately 30 minutes and included the instruments detailed below. This study was approved by the Human Research Ethics Committee, CEISH-USFQ.

### ***Instruments***

The geriatric depression scale (GDS) abbreviated format accord Yesavage and Sheikh<sup>32</sup> was used as a measure of depression. This scale consists of 15 items whose responses are dichotomous (yes/no), and the score can range from 0 to 15 points. A score greater than or equal to 5 indicates depressive symptomatology. This scale has been shown to have a high correlation with the original version ( $r=.84$ ,  $p<.001$ ).<sup>32</sup> For this study, the presence of depression was defined as scores greater than or equal to 5.

The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale by Nasreddine et al<sup>33</sup> was used to assess cognitive functioning in older adults. This scale measures eight cognitive domains: executive function, visuospatial ability, memory, attention, concentration and working memory, language and orientation. A score of 0-30 can be obtained. There are many studies indicating psychometric quality,<sup>34</sup> reflecting in Mexican population high validity to discriminate MCI and Alzheimer's (sensitivity=80% and specificity=75% for MCI) and (sensitivity=98% and specificity=93 for Alzheimer's).

The Barthel scale<sup>35</sup> was used as a measure of functional assessment of the elderly, allowing the degree of dependence of an adult in activities of daily living to be observed. It is composed of 10 items whose score varies between 0-100. The closer to 100, the greater the level of independence. This scale has shown adequate validity in both sensitivity and specificity (>75%).<sup>36</sup>

To assess physical activity, the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)<sup>37</sup> was used. This is a 7-question questionnaire on the frequency, intensity and duration of physical activity performed on a regular basis, establishing 3 levels of mild, moderate and high activity. This questionnaire has shown to have adequate psychometric properties, high reliability around 0.8 and reasonable concurrent validity ( $r = 0.67$ ; 95 % CI: 0.64-0.70) between the two versions.<sup>38</sup>

Finally, a Sociodemographic and Clinical Questionnaire was applied, which collects information on level of education, area of residence, marital status, hours of sleep, fish consumption, history of alcohol consumption, history of medical or psychiatric illnesses, presence of disability and consumption of medications.

### ***Data analysis***

In the initial analysis, descriptive statistics for each of the dependent variables were obtained. Prevalence of depression across the sample were calculated using a cutoff point of 5 points in the GDS scale. Assumptions of multiple linear regression models were tested. For normality and homoscedasticity, a graphical analysis

was conducted. Independence was tested by Durbin-Watson statistic ( $DW=2.1$ ). To assess for multicollinearity, tolerance (between 0.63 and 0.99 for all variables), and variance inflation factors (VIF between 1 a 1.6 for all variables) were examined. The results of these preliminary analyses indicated no evidence suggesting these assumptions had been violated. The significance of the dependent variables for the GDS scores were calculated by linear regression using the enter and stepwise methods. Finally, adjusted R squared was calculated to know the proportion of variance explained by the model and  $\eta^2$  was obtained to assess the individual contribution of each independent variable. SPSS 23 was used in statistical analysis. Descriptive statistics were used to characterize the sample.

All variables described in Table 1 were used as predictors of GDS scores in an initial linear regression analysis. The variables that were not significant were taken out of the model and the regression was ran again. All analyses will be performed using the R statistical program.<sup>39</sup>

### ***Results***

Descriptive statistics for sociodemographic variables, MOCA and GDS scores can be found in Table 1. Of the total sample, 223 older adults, equivalent to 34% presented with depression.

All sociodemographic and clinical variables described in Table 1 were used as predictors of the GDS scores using the enter and stepwise methods of linear regression analysis. Both results can be found on Table 2. The stepwise method of multiple linear regression analysis showed that MoCA Full ( $B=-.079$ ;  $p=.001$ ;  $\eta^2$ par=-.129), Barthel ( $B=-.056$ ;  $p<.001$ ;  $\eta^2$ par=-.159), hours of sleep ( $B=-.36$ ;  $p<.001$ ;  $\eta^2$ par=-.207), education ( $B=-.079$ ;  $p=.012$ ;  $\eta^2$ par=-.096), fish intake ( $B=-.358$ ;  $p=.021$ ;  $\eta^2$ par=-.088), renal problems ( $B=1.339$ ;  $p=.005$ ;  $\eta^2$ par =.108), and exercise ( $B=.415$ ;  $p=.004$ ;  $\eta^2$ par=.111) are statistically significant and accounted for the largest portions of the variance. The final model presents an adjusted r squared of 0.185 explaining the 18.5% of the GDS variance.

The variables MoCA Full, Barthel, hours of sleep, education, fish intake and exercise have an inverse relationship with GDS scores and could therefore be considered protective factors against depression in the elderly. The results suggest that the risk of presenting geriatric depression is higher in people with renal damage, which could be a risk factor. Of the predictors, the ones that provide the most information to the model are hours of sleep ( $\eta^2$ par=-.207), Barthel ( $\eta^2$ par=-.159) and MoCA FULL ( $\eta^2$ par=-.129).

**Table 1.** Sociodemographic and clinical variables.

Variable	Mean	SD	Min.	Max.
MoCA	17.19	5.49	3	30
GDS	3.55	2.81	0	15
Barthel	96.29	6.77	45	100
Sleep hours	6.26	1.69	1	15
Age	70.15	9.37	45	98
Education years	7.13	4.44	0	25
	<b>N</b>	<b>%</b>		
Sex				
Female	380	82		
Male	83	18		
Partnered				
Yes	256	55		
No	207	45		
Area of residence				
Urban	372	80		
Rural	91	20		
Weekly fish intake				
< once	195	42		
Once	188	41		
> once	80	17		
Cardiac problems				
No	434	94		
Yes	29	6		
Liver problems				
No	426	92		
Yes	37	8		
Renal problems				
No	437	94		
Yes	26	6		
Exercise level				
Low	147	32		
Middle	175	38		
High	141	30		

## Discussion

The prevalence of depression in adult day care centers in Ecuador found in this study was 38%, somewhat higher than that observed in other studies in Latin America, which showed a prevalence of around 23%.<sup>40</sup> However, studies looking at depression in day care settings in other regions showed consistent or even higher prevalence, including Bahrain (41.7%),<sup>41</sup> Malaysia (59.1%)<sup>42</sup> and India (63.1%).<sup>43</sup> In the current study, several types of variables were considered as possible correlates of depression in older adults, including demographic, functional, physical, cognitive, and behavioral. Ultimately, a combination from most of these dimensions best accounted for the presence of depression in our population. Age, hours of sleep, functional autonomy, cognitive decline, exercise,

**Table 2.** Linear regression analysis.

Variables	B	EE	T	p	$\eta^2$ par	$\eta^2$ par2
<i>Intro Model</i>						
Origin	14.210	1.992	7.134	.000		
MoCA Full	-.080	.025	-3.201	.001	-.122	
Barthel	-.056	.014	-4.056	.000	-.154	
Sleep Hours	-.359	.067	-5.375	.000	-.205	
Sex	.301	.310	.970	.332	.037	
Age	-.010	.014	-.731	.465	-.028	
Education						
years	-.090	.032	-2.812	.005	-.107	
Partnered	.245	.140	1.752	.080	.067	
Area of residence						
Cardiac problems	.376	.292	1.287	.199	.049	
Liver problems	-.341	.160	-2.135	.033	-.081	
Renal problems	.187	.459	.408	.683	.016	
Exercise level	-.445	.145	-3.074	.002	-.117	
<i>Stepwise Final Model</i>						
Origin	14.369	1.380	10.416	.000		
MoCA Full	-.079	.023	-3.385	.001	-.129	
Barthel	-.056	.013	-4.184	.000	-.159	
Sleep Hours	-.360	.066	-5.424	.000	-.207	
Education						
years	-.079	.031	-2.526	.012	-.096	
Fish intake	-.358	.155	-2.307	.021	-.088	
Renal problems	1.339	.470	2.848	.005	.108	
Exercise level	-.415	.142	-2.916	.004	-.111	

renal impairment, marital status, and even aspects of diet, such as levels of fish intake, were important predictors.

An interesting finding is that fish consumption between one to two times per week is associated with a lower presence of depressive symptoms. In line with these results, a systematic review conducted by Appleton, Rogers and Ness<sup>22</sup> showed a negative association between fish consumption and the presence of depression. This corroborates the importance of proper diet for mental health.<sup>21,44</sup> Fish is a food rich in omega 3, and this has been shown to be important in the prevention of diseases associated with aging such as depression and cognitive impairment.<sup>22,45</sup> Insomnia has also been established as a risk factor for both the onset and persistence of depression, a finding replicated in the current

study.<sup>46</sup> This reinforces the importance of sleep quality for the emotional well-being of the older adult, as shown by several studies that have associated the amount of sleep (both too much and too little) with greater health problems, such as depression, cognitive impairment or increased risk of mortality.<sup>47-49</sup>

While rest is important, the relationships found here between weekly physical exercise habits and depression scores identify exercise as a possible protective factor against depression in older adults. These results coincide with those reported by Sarro-Maluguer<sup>14</sup> where they show that less physical activity is associated with higher depression scores. What's more, functional autonomy and level of depression are negatively correlated in the current study, with similar data reported in other studies where they indicate that patients with greater dependence in both instrumental and basic activities are more depressed.<sup>14,40</sup>

Depression and cognitive impairment have been two conditions traditionally linked in the literature, to the point where depression is currently recognized as a risk factor, a prodromal expression and even a symptomatological presentation of dementia.<sup>18</sup> The results obtained in this study regarding such relationship are in line with what has been identified in previous work.<sup>50,51</sup> A decline in brain functioning is not the only organic health correlate of depression found here, as renal damage had an association with depression levels as well. Patients with renal damage or injury tended to score higher on depression levels. Similar results were obtained by Wen et al.<sup>16</sup> in their 4-year longitudinal study, where they found that the presence of kidney damage and reduced kidney functioning meant a higher probability of depression. This relationship is a very important measure for primary care in older adults, since it allows predicting and therefore intervening early on possible emotional problems after detecting alterations in kidney function.

Of note, neither sex nor age were significant predictors in the final model, while education, was negatively associated with depression scale. Other studies report that older adults with higher educational levels tend to invest more time in social and leisure activities, which are associated with a better quality of life.<sup>52</sup> In men, higher depression scores were observed in those with lower educational levels, unemployment, and single or divorced marital status.<sup>53</sup> Other studies agree with our results reporting an absence of relationship between education and depressive symptoms.<sup>5</sup> These differences could be mediated by the characteristics of the sample.

This study has some limitations such as the lack of randomization in the sample selection, greater representativeness of the female sex, and the lack of identification of sociodemographic variables of interest such as socioeconomic status.<sup>3,54,55</sup>

Nevertheless, this is the first study to identify the prevalence of depression in adult day care center in

Ecuador, while considering the many types of variables that contribute to depression in older adults in this setting. Results clearly suggest that depression in older adults is a complex phenomenon that is determined by multiple factors, and as such, addressing each in isolation is not likely to have a full impact. Cognitive impairment, education, renal impairment, functional autonomy, fish consumption, sleep and physical exercise could be targets of public policies focused on the identification of these variables and thereby help in the prevention of depression in the older adult.

## References

1. Ferrari AJ, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: A systematic review of the epidemiological literature, *Psychological Medicine*, 43(3), 2013, 471–481 <https://doi.org/10.1017/S0033291712001511>
2. Mihalopoulos C, Vos T. Cost-effectiveness of preventive interventions for depressive disorders: An overview. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 13(2), 2013, 237–242. <https://doi.org/10.1586/erp.13.5>
3. Moussavi S, et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*, 370(9590), 2007, 851–858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61415-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61415-9)
4. Reddy MS. Depression: The Disorder and the Burden. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 32(1), 2010, 1–2. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.70510>
5. Cronin-Stubbs D, et al. Six-year effect of depressive symptoms on the course of physical disability in community-living older adults. *Archives of Internal Medicine*, 160(20), 2000, 3074–3080. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.20.3074>
6. Luber MP, et al. Depression and service utilization in elderly primary care patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 9(2), 2001, 169–176. <https://doi.org/10.1097/00019442-200105000-00009>
7. Welch CA, et al. Depression and costs of health care. *Psychosomatics*. 50(4), 2009, 392–401. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.50.4.392>
8. Rodda J, Walker Z, Carter J. Depression in older adults. *BMJ*. 343(7825), 2011, 683–687. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5219>
9. Jia H, et al. Impact of depression on quality-adjusted life expectancy (QALE) directly as well as indirectly through suicide. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 50(6), 2015, 939–949. <https://doi.org/10.1007/s00127-015-1019-0>
10. Brandão DJ, et al. Depression and excess mortality in the elderly living in low- and middle-income countries: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 34(1), 2019, 22–30. <https://doi.org/10.1002/gps.5008>

11. Cole MG, Bellavance F, Mansour A. Prognosis of depression in elderly community and primary care populations: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 156(8), 1999, 1182–1189. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.8.1182>
12. OMS. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. World Health Organization. 2015 (accessed september 2021) [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186466/9789240694873\\_spa.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186466/9789240694873_spa.pdf?sequence=1).
13. Guerra M, et al. A comparative cross-cultural study of the prevalence of late life depression in low and middle income countries. *Journal of Affective Disorders*. 190, 2016, 362–368. <https://doi.org/10.1016%2Fj.jad.2015.09.004>
14. Sarro-Maluquer M, et al. Depresión en ancianos: prevalencia y factores asociados. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 39(7), 2013, 354–360. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2013.01.007>
15. Meeks TW, et al. A tune in “a minor” can “b major”: A review of epidemiology, illness course, and public health implications of subthreshold depression in older adults. *Journal of affective disorders*. 129(1–3), 2011, 126–142. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.09.015>
16. Wen Y, et al. Incidence and risk factors of depressive symptoms in 4 years of follow-up among mid-aged and elderly community-dwelling Chinese adults: Findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *BMJ Open*. 9(9), 2019, 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029529>
17. Hammen C. Risk Factors for Depression: An Autobiographical Review Constance. *Annu Rev Clin Psychol*. 14 (1-4), 2018, 4–28. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050817-084811>
18. Gallagher D, et al. Depressive symptoms and cognitive decline: A longitudinal analysis of potentially modifiable risk factors in community dwelling older adults. *Journal of Affective Disorders*. 190, 2016, 235–240. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.046>
19. Watson KB, et al. Physical Inactivity Among Adults Aged 50 Years and Older — United States, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*; Centers for Disease Control (CDC). 65(36), 2016, 954–958. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6536a3>
20. Strawbridge WJ, et al. Physical activity reduces the risk of subsequent depression for older adults. *American Journal of Epidemiology*. 156(4), 2002, 328–334. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf047>
21. Bhat RS. You are what you eat: Of fish, fat and folate in late-life psychiatric disorders, *Current Opinion in Psychiatry*. 22(6), 2009, 541–545. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283308e3a>
22. Appleton KM, Rogers PJ, Ness AR. Is there a role for n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in the regulation of mood and behaviour? A review of the evidence to date from epidemiological studies, clinical studies and intervention trials. *Nutrition Research Reviews*. 21(1), 2008, 13–41. <https://doi.org/10.1017/S0954422408998620>
23. Rodriguez JC, Dzierzewski JM, Alessi CA. Sleep Problems in the Elderly. *Medical Clinics of North America*. 2015, 431–439. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.11.013>
24. Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2009, 363–389. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy.032408.153621>
25. Kamiya Y, et al. Depressive symptoms among older adults: The impact of early and later life circumstances and marital status. *Aging and Mental Health*. 17(3), 2013, 349–357. <https://doi.org/10.1080/13607863.2012.747078>
26. Zisook S, Kendler KS. Is bereavement-related depression different than non-bereavement-related depression? *Psychological Medicine*. 2007, 779–794. <https://doi.org/10.1017/S0033291707009865>
27. Brailean A, et al. Longitudinal associations between late-life depression dimensions and cognitive functioning: A cross-domain latent growth curve analysis. *Psychological Medicine*. 47(4), 2017, 690–702. <https://doi.org/10.1017/S003329171600297X>
28. Uribe Rodríguez AF, et al. Relación entre deterioro cognitivo y sintomatología depresiva en mujeres mayores colombianas. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 43(2), 2008, 85–89. [https://doi.org/10.1016/S0211-139X\(08\)71160-0](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(08)71160-0)
29. Ning H, et al. Correlates of Depressive Symptoms Among Older Adults With Physical Functional Limitations: A Cross-Sectional Study in China. *Res Gerontol Nurs*. 12(3), 2019, 133–146. <https://doi.org/10.3928/19404921-20190306-01>
30. Ávila-Funes JA, et al. Síntomas depresivos como factor de riesgo de dependencia en adultos mayores. *Salud Pública de México*. 49(5), 2007, 367–375. <https://doi.org/10.1590/s0036-36342007000500007>
31. Vink D, Aartsen MJ, Schoevers, RA. Risk factors for anxiety and depression in the elderly: A review. *Journal of Affective Disorders*. 106(1–2), 2008, 29–44. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.06.005>
32. Yesavage JA, Sheikh JI. 9/Geriatric depression scale (GDS) recent evidence and development of a shorter version. *Clinical gerontologist*. 1-2, 1986, 165-173. [https://doi.org/10.1300/J018v05n01\\_09](https://doi.org/10.1300/J018v05n01_09)
33. Nasreddine ZS, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 53(4), 2005, 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
34. Gil L, et al. Validation of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in Spanish as a screening tool for mild cognitive impairment and mild dementia in patients over 65 years old in Bogotá, Colombia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 30(6), 2015, 655–662. <https://doi.org/10.1002/gps.4199>



35. Collin C, et al. The Barthel ADL index: A reliability study. *Disability and Rehabilitation*. 10(2), 1988, 61–63. <https://doi.org/10.3109/09638288809164103>.
36. Lam SC, Lee DTF, Yu DSF. Establishing CUTOFF Values for the Simplified Barthel Index in Elderly Adults in Residential Care Homes, *JAGS*, 62(3), 2014, 575–577. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jgs.12716>.
37. Carrera Y. Cuestionario Internacional de actividad física (IPAQ). *Revista Enfermería del Trabajo*, 7(2), 2017, 49–54. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5920688.pdf>.
38. Mantilla Toloza SC, Gómez-Conesa A. El Cuestionario Internacional de Actividad Física: Un instrumento adecuado en el seguimiento de la actividad física poblacional. *Revista Iberoamericana de Fisioterapia y Kinesiología*. 10(1), 2007, 48–52. [https://doi.org/10.1016/S1138-6045\(07\)73665-1](https://doi.org/10.1016/S1138-6045(07)73665-1).
39. Core Team, R: A language and environment for statistical computing. Edited by R. F. for S. Computing, Vienna, 2016, September 2020. <https://cran.r-project.org/>
40. Wang WL, et al. The prevalence of depression and the association between depression and kidney function and health-related quality of life in elderly patients with chronic kidney disease: A multicenter cross-sectional study. *Clinical Interventions in Aging*. 14, 2019, 905–913. <https://doi.org/10.2147/CIA.S203186>.
41. Al-Dosseri H, et al. The prevalence of depression among elderly attending daycare centers. *Bahrain Medical Bulletin*. 36(3). 2014.159–162. <http://dx.doi.org/10.12816/0008109>
42. Leong OS, et al. Depression among older adults in Malaysian daycare centres. *British Journal of Community Nursing*. 25(2), 2020, 84–90. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2020.25.2.84>.
43. Sarkar S, Kattimani S, et al. Impact of attendance in a daycare centre on depression among elderly in rural Puducherry: A pre- & post-intervention study. *Indian J Med Res*. 146, 2017, 68–76. [https://doi.org/10.4103%2Fijmr.IJMR\\_857\\_15](https://doi.org/10.4103%2Fijmr.IJMR_857_15)
44. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish Intake, Contaminants, and Human Health: Evaluating the Risks and the Benefits. *JAMA*. 296(15), 2006, 1885–1900. <https://doi.org/10.1001/jama.296.15.1885>
45. Elstgeest LEM, et al. Bidirectional associations between food groups and depressive symptoms: Longitudinal findings from the Invecchiare in Chianti (InCHIANTI) study. *British Journal of Nutrition*. 121(4), 2019, 439–450. <https://doi.org/10.1017/S0007114518003203>.
46. Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 160(6), 2003, 1147–1156. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.6.1147>
47. Climent MT, et al. Deterioro cognitivo y horas de sueño en mayores de 65 años no institucionalizados: estudio en farmacia comunitaria. *Farmacéuticos Comunitarios*. 7(2), 2015, 25–30. [https://www.doi.org/10.5672/FC.2173-9218.\(2015/Vol7\).002.04](https://www.doi.org/10.5672/FC.2173-9218.(2015/Vol7).002.04)
48. Gallicchio L, Kalesan B. Sleep duration and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sleep Research*. 18(2), 2009, 148–158. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00732.x>.
49. Téllez A, et al. Prevalencia de trastornos de sueño en relación con factores sociodemográficos y depresión en adultos mayores de Monterrey, México. *Revista Colombiana de Psicología*. 25(1), 2016, 95–106. <https://doi.org/10.15446/rcp.v25n1.47859>.
50. da Silva Rodrigues CY, Carvalho Figueiredo PA, Ramos Frausto VM. La depresión y su influencia en los cambios neuropsicológicos del adulto mayor con trastorno neurocognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer. *CES Psicología*. 12(1), 2019, 69–79. <https://doi.org/10.21615/cesp.12.1.6>.
51. Izquierdo Munuera E, et al. Depresión y riesgo de demencia. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*. (87), 2003, 31–52. <https://doi.org/10.4321/s0211-573520030003000003>.
52. Blanco Molina M, Salazar Villanea MS. Predictores socio-emocionales y cognitivos: su papel en la comprensión del envejecimiento con éxito en el contexto costarricense. *Universitas Psychologica*. 16(1), 2017. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.upsy16-1.psc>.
53. Abe Y, et al. Comparisons of the prevalence of and risk factors for elderly depression between urban and rural populations in Japan. *International Psychogeriatrics*. 24(8), 2012, 1235–1241. <https://doi.org/10.1017/S1041610212000099>.
54. González-Bautista E, et al. Social determinants of health and frailty are associated with all-cause mortality in older adults. *Salud Publica de Mexico*. 61(5), 2019, 582–590. <https://doi.org/10.21149/10062>
55. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nature Reviews Neurology*. 2011, 323–331. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2011.60>.

# Estrés Cotidiano, Funciones Ejecutivas y Rendimiento Académico en Escolares de Primaria

## *Daily Stress, Executive Functions, and Academic Performance in Elementary School Students*

Stephanie Armstrong-Gallegos,<sup>1</sup> Loreto Troncoso-Díaz<sup>2</sup>

### Resumen

Se ha vinculado la presencia de estrés con las funciones ejecutivas y el rendimiento académico, por lo que la presente investigación exploró su correlación en escolares. El estudio de corte cuantitativo incorporó a 62 participantes de entre 8-12 años quienes fueron divididos en dos grupos: niñez tardía y preadolescencia. Se aplicó una escala de Estrés Cotidiano Escolar, junto con reporte de promedios académicos y una batería de pruebas neuropsicológicas para medir funciones ejecutivas y capacidad cognitiva global (CIT), correspondientes al Test de rastreo, Test de colores y palabras de Stroop y escala WISC-V. Los principales resultados mostraron correlación significativa y negativa entre estrés cotidiano, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo y control inhibitorio ( $p < .05$ ). Análisis de regresión mostró que tanto el CIT como la percepción de estrés cotidiano predicen el rendimiento académico ( $R^2 = .35$ ). Se concluye que el estrés cotidiano es relevante para el desarrollo de las funciones ejecutivas de los escolares de educación primaria y puede impactar de forma negativa tanto en el desempeño académico como en las trayectorias escolares.

**Palabras clave:** estrés cotidiano, funciones ejecutivas, rendimiento académico, escolares

### Abstract

The presence of stress has been linked to executive functions and academic performance; thus, the present research explored its relationship among primary students. The quantitative study included 62 participants between 8-12 years old, divided into late childhood and preadolescents groups. A School Daily Stress scale was applied, with a report of academic averages and a battery of neuropsychological tests to measure executive functions and global cognitive capacity (CIT). The tests were the Trail making test, the colour and word Stroop test, and the Wechsler Intelligence Scale for Children. The main results showed a significant and negative correlation between daily stress, cognitive flexibility, working memory and inhibitory control ( $p < .05$ ). Regression analysis showed that both the CIT and the perception of daily stress predict academic performance ( $R^2 = .35$ ). It is concluded that daily stress is relevant for the development of executive functions in primary school children and can have a negative impact on both academic performance and school trajectories.

**Keywords:** SARS-CoV-2, Covid-19, efectos adversos luego de inmunización, Estadísticas Kappa

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 1, 2024

### Introducción

El estudio de la influencia del estrés sobre las funciones ejecutivas y el rendimiento académico es una de las líneas de investigación apremiantes en el campo de la Neuroeducación.<sup>1,2</sup> Las consecuencias del estrés constituyen un problema actual que afecta a la población infantil, interfiriendo de manera directa en la forma que los niños aprenden e interactúan con otros.<sup>3</sup> Un estudio realizado en 24 países analizó la presencia de psicopatología en niños y niñas, donde Chile figura entre los países con la

tasa más alta en problemas de salud mental.<sup>4</sup> Una investigación posterior indagó en los porcentajes de felicidad y bienestar emocional de los niños en cuatro países, Corea, Polonia, Estados Unidos y Chile. Los resultados muestran que Chile se encuentra en las posiciones más altas con relación a la afectividad negativa, miedo, disconformidad con el estilo de vida, timidez, infelicidad y depresión.<sup>5</sup> Estos resultados, dejan en evidencia las diversas dificultades de salud mental que presenta la infancia en Chile.

<sup>1</sup>PhD in Psychology. Instituto de Informática Educativa, Universidad de La Frontera, Chile  
Núcleo Milenio para la Ciencia del Aprendizaje (MiNSoL)

<sup>2</sup>Magister en Neurociencias. Universidad Autónoma de Chile, Chile

Correspondencia:  
Stephanie Armstrong-Gallegos  
E-mail: stephanie.armstrong@iie.cl

Existen diversos enfoques para el estudio de estrés, en términos generales se refiere a la respuesta individual a una variedad de demandas.<sup>6</sup> El estrés se entiende como la exposición a demandas que parecen sobrepasar los recursos propios, la percepción de dichas situaciones y las respuestas neuronales, fisiológicas y psicológicas que conllevan.<sup>7</sup> Se reconoce que la vivencia de estrés se comienza a experimentar desde etapas tempranas de la infancia, con un impacto a largo plazo.<sup>8</sup> El estrés manifestado de forma extensa en el tiempo y en niveles elevados puede afectar el rendimiento académico, disminuir la motivación y provocar abandono escolar.<sup>9</sup> Así también, autores señalan que el estrés puede perjudicar las relaciones personales y familiares,<sup>9-11</sup> y aumentar el riesgo de problemas de salud mental y física, generando consecuencias que afectan diversas esferas de la vida.<sup>12</sup> Según un estudio realizado por Zárate,<sup>13</sup> las características de la exposición al estrés podrían provocar alteraciones de la memoria a corto plazo y en el control inhibitorio, entre otros procesos cognitivos. En este sentido, la clásica ley de Yerkes-Donson propone que el estrés y el rendimiento tienen una relación en forma de U invertida, donde se puede obtener un máximo rendimiento con un nivel intermedio de estrés, mientras que tanto un bajo como un elevado nivel provocarían un desempeño menor.<sup>14</sup>

Con respecto al impacto a nivel neurológico del estrés, Morelli et al.<sup>15</sup> observaron que niños expuestos a niveles altos de estrés exhiben una activación alterada en las regiones del cerebro asociadas con el procesamiento de la recompensa y la regulación de las emociones (circunvolución temporal superior izquierda y regiones del lóbulo frontal), así como patrones alterados de conectividad entre la amígdala y las regiones temporal y frontal. Estudios han reportado que altos niveles de cortisol impactan de forma negativa en el desarrollo neurológico, el funcionamiento del hipocampo y la corteza prefrontal, mostrándose una asociación con un funcionamiento ejecutivo deficiente y una actividad anormal en las regiones cerebrales relacionadas con el aprendizaje y la atención.<sup>12,16,17</sup> Dado que la infancia es un periodo de rápido crecimiento neurológico, los factores estresores pueden afectar la maduración neuronal y contribuir a una predisposición para padecer síntomas psicológicos como ansiedad y depresión.<sup>18</sup> En las etapas de desarrollo prepuberal el estrés puede afectar la plasticidad morfológica de las regiones límbicas y corticales del cerebro, lo cual puede generar disfunciones neuroconductuales, con importantes consecuencias en la salud y el bienestar psicosocial en general.<sup>18</sup>

### ***Estrés cotidiano***

El concepto de estrés cotidiano se origina del estudio del estrés en contextos educativos.<sup>19</sup> Trianes et al.<sup>20</sup> lo definen como dificultades y/o preocupaciones que suceden en el entorno diario de niños y niñas alterando su

bienestar emocional y físico. El estrés cotidiano se vincula a las situaciones habituales que pueden resultar irritantes, frustrantes y angustiosas, las cuales al ser permanentes pueden afectar de forma significativa el bienestar de niños y niñas.<sup>21,22</sup> Sufrir estrés cotidiano se asocia a problemas como ansiedad, depresión, baja autoestima y manifestaciones fisiológicas. También se vincula a dificultades en las relaciones con el grupo de pares, signos de irritabilidad, agresividad y bajo rendimiento académico.<sup>20</sup>

Investigaciones han mostrado que la escuela es la fuente más común de estrés tanto en hombres como mujeres, relacionado con el vínculo con pares, profesores y la familia.<sup>19,23,24</sup> El estrés en el contexto escolar se asocia a situaciones y experiencias del proceso de enseñanza y aprendizaje, los cuales se relacionan con la comprensión de los conocimientos que se enseñan, las altas expectativas respecto al rendimiento escolar generadas por la familia y las bajas calificaciones.<sup>25,26</sup> Se ha reportado que el estrés cotidiano predice problemas emocionales (como ansiedad y depresión), comportamiento desafiante y desajuste escolar.<sup>27</sup> El estrés puede ser transferido desde un contexto a otro, en este caso del colegio a la familia y viceversa, manifestándose a nivel conductual a través de conflictos en el entorno, lo que se ha denominado ‘efecto de desbordamiento’.<sup>28</sup> Esta transferencia de estrés implica que los efectos psicológicos y emocionales experimentados en una situación pueden influir en el comportamiento y las interacciones en un entorno distinto. Experimentar situaciones estresantes de forma cotidiana tiene un efecto acumulativo en los niños, quienes al estar en proceso de desarrollo, aun presentan recursos limitados para enfrentar problemas.<sup>29,30</sup>

El estrés cotidiano en el entorno escolar incluye los subdominios de estrés académico, estrés de violencia relacional y estrés ambiental.<sup>19,31</sup> El estrés académico es la presión de desempeñarse de la mejor forma con los compañeros, cumplir con las expectativas de los padres, profesores y obtener mejores calificaciones, lo cual puede provocar un sentimiento de agotamiento.<sup>32</sup> El estrés de violencia relacional alude a las situaciones de violencia en el contexto escolar, por ejemplo, conductas de peleas, ser víctima de robos, burlas, discriminación, entre otros.<sup>19</sup> En cuanto a este mismo subdominio, algunos investigadores han identificado que una de las principales causas de estrés son los problemas de comportamiento y acoso escolar, los cuales se dan en la interacción de los niños en la escuela con consecuencias emocionales y de rendimiento.<sup>30,33,34</sup> Finalmente, el estrés ambiental se refiere al grado de incomodidad que provoca un inadecuado contexto escolar, tales como la despreocupación del profesor, falta de tareas extracurriculares e instancias de reconocimiento.<sup>19</sup>

### ***Funciones ejecutivas***

Las funciones ejecutivas corresponden a un constructo teórico referido a la capacidad para planificar, orga-

nizar, inhibir y monitorear la conducta y ser flexibles frente a situaciones diversas. Autores<sup>35-37</sup> las definen como el conjunto de destrezas mentales asociadas al lóbulo frontal del cerebro humano.

Diamond<sup>38</sup> reconoce tres componentes principales de las funciones ejecutivas: el control inhibitorio, la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva. Existe consenso en mencionar estos tres elementos como las funciones ejecutivas principales o básicas, las que permiten desarrollar otras funciones complejas, como el razonamiento, la resolución de problemas y la planificación.<sup>39,40</sup>

La memoria de trabajo (MT) se define como un sistema de memoria activo responsable de almacenar y procesar de forma simultánea la información necesaria para hacer tareas cognitivas complejas.<sup>41</sup> La MT permite conservar información con la finalidad de terminar una actividad involucrada en la comprensión lectora y el razonamiento matemático, entre otras. La flexibilidad cognitiva (FC) consiste en cambiar la manera de pensar en relación con algo, cambiar una respuesta por otra sin dificultad, resolver problemas ideando nuevas estrategias con la finalidad de lograr un objetivo. Esta función es importante para la posibilidad de adaptación a cambios en distintas situaciones. Finalmente, el control inhibitorio (CI) es definido como la capacidad de inhibir pensamientos y respuestas automáticas, junto con controlar la atención y el comportamiento.<sup>38</sup>

Las funciones ejecutivas maduran y se desarrollan en diferentes momentos del ciclo vital.<sup>42,43</sup> Se ha reportado que en la infancia temprana se manifiesta el desarrollo del control inhibitorio, la detección y selección de riesgo. Luego en la infancia tardía, se consolidan los procesos de memoria de trabajo, planeación visoespacial y memorización estratégica.<sup>44</sup> El control inhibitorio alcanza su techo de desarrollo entre los 12 años y termina su formación en la adolescencia, entre los 15 y 19 años.<sup>45</sup> El completo desarrollo de la capacidad de planeación secuencial, la flexibilidad cognitiva, la resolución de problemas y la memoria de trabajo continúan en proceso de desarrollo durante la adolescencia, donde el ambiente escolarizado cumple una función primordial.<sup>46</sup> Un estudio exploró la trayectoria de desarrollo de las funciones ejecutivas, donde se determinó que las habilidades como el control atencional y control inhibitorio, pasan por un proceso de maduración relevante entre las edades de 10 y 11 años, a lo que le sigue un progreso final después de los 13 a los 15 años.<sup>47</sup> La memoria de trabajo madura más tarde, alrededor de los 14-15 años, y alcanza el nivel adulto a los 17 años. Con respecto a la flexibilidad cognitiva, generalmente alcanza la madurez completa alrededor de los 13 años. Las funciones ejecutivas se van diferenciando cada vez más entre sí durante el desarrollo, a medida que avanza la especialización funcional de los sistemas neuronales a lo largo de la niñez y la adultez temprana.<sup>48</sup>

Las funciones ejecutivas están asociadas al rendimiento académico en habilidades relacionadas con las matemáticas, comprensión lectora y lenguaje,<sup>43,49</sup> donde se ha demostrado una interacción recíproca de la memoria de trabajo con ambos dominios académicos.<sup>50</sup> Se entiende entonces que las funciones ejecutivas son clave para el éxito en la escuela, sin embargo, otras variables como el estrés pueden afectar su proceso de desarrollo y con ello perjudicar el rendimiento académico.<sup>51</sup> La evidencia indica que el estrés y la ansiedad afectan negativamente varios aspectos como la flexibilidad cognitiva, el control atencional, las estrategias de aprendizaje y la motivación académica.<sup>5,52-54</sup> Un metaanálisis que revisó investigaciones sobre el impacto del estrés agudo en las tres funciones ejecutivas básicas, concluyó que existe un efecto significativo en la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva, en tanto un efecto moderado en el control inhibitorio.<sup>55</sup> En un estudio realizado por Piccolo<sup>56</sup> se midieron los niveles de cortisol, la hormona liberada en situaciones de estrés, en saliva de niños de 9 a 10 años, antes y después de realizar tareas diseñadas para evaluar la memoria y las funciones ejecutivas. El estudio mostró que altos niveles de cortisol se asociaron con bajo desempeño de la memoria de trabajo y en tareas que involucran funciones ejecutivas en general. En otro estudio con adolescentes, aquellos que reportaron haber experimentado un alto número de eventos estresantes obtuvieron un peor rendimiento académico y puntajes más bajos en tareas de funcionamiento ejecutivo y memoria, comparado con aquellos que no reportaron vivencia de estrés.<sup>57</sup>

Las funciones ejecutivas pueden ayudar a los niños a adaptarse a entornos estresantes, ya que un mejor funcionamiento ejecutivo favorece la regulación de emociones.<sup>58</sup> Además, otros autores han reportado que niveles de desarrollo más alto de funciones ejecutivas como control inhibitorio y flexibilidad cognitiva, están relacionados con la resiliencia y pueden actuar como factor protector frente al estrés.<sup>58,59</sup> Sin embargo, se debe considerar que un nivel agudo de estrés se correlaciona de forma negativa con las funciones ejecutivas,<sup>55,60</sup> en tanto la vivencia de trauma en la infancia ha mostrado predecir pobre desempeño de funciones ejecutivas en la adultez.<sup>61</sup>

Un estudio con niños y niñas entre 9 a 12 años,<sup>62</sup> observó que aquellos con alta percepción autoinformada de estresores diarios obtuvieron peor desempeño en pruebas de rendimiento cognitivo que aquellos niños con baja percepción de estresores. El perfil cognitivo de los participantes con alto estrés se caracterizó por una menor capacidad para mantener la concentración y un mayor tiempo necesario para recuperar información de la memoria de trabajo y/o episódica. Cabe destacar que dada la variabilidad en la respuesta a estrés, así como en el funcionamiento cognitivo, otras variables vinculadas a características personales deben considerarse, ya que actúan de moderadores entre la relación estrés-función ejecutiva.<sup>63</sup>

Desde una perspectiva del desarrollo evolutivo, se propone una mutua relación entre función ejecutiva y estrés que tendría un impacto directo en las habilidades de autorregulación.<sup>64</sup> Es necesario reconocer la plasticidad en el desarrollo de las funciones ejecutivas durante la infancia. Estas funciones superiores serían susceptibles de adaptarse según el contexto, viéndose favorecidas por un entorno enriquecido versus uno caracterizado por la amenaza y estrés, donde además se deben considerar las variables socioeconómicas y culturales.<sup>64,65</sup>

La presente investigación se propuso como objetivo general, establecer la relación entre estrés cotidiano en contexto escolar y las funciones ejecutivas y su influencia en el rendimiento académico en escolares de educación primaria. Además, se compararon los niveles de estrés cotidiano, funcionamiento ejecutivo y rendimiento académico en niños y niñas de la etapa de infancia tardía y preadolescentes. Como ha sido planteado,<sup>26</sup> el estudio sobre estrés en la infancia se ha centrado principalmente en situaciones especiales, como enfermedades, discapacidad, entre otras, y se ha realizado en gran medida en base a informes retrospectivos o proveniente del reporte de los cuidadores. En este sentido, el presente estudio exploró situaciones de estrés en niños y niñas típicos desde su propia vivencia en contextos cotidianos.

## Material y Método

### Participantes

La muestra estuvo constituida por 62 estudiantes (27 hombres y 35 mujeres) cursando de 3° a 6° año de nivel primario, de dos colegios urbanos del sur de Chile. La muestra se dividió en dos grupos: el grupo A corresponde a la etapa de niñez tardía, de los 8 a los 9 años; y el grupo B que corresponde a la etapa de la preadolescencia de los 10 a los 12 años. Se presentan las principales características de la muestra por grupo en Tabla 1.

**Tabla 1.** Estadísticos descriptivos de la muestra.

Variables	Grupo A	Grupo B
Género	Masculino= 41.9 % (13) Femenino= 58.1% (18)	Masculino= 45.2% (14) Femenino= 54.8% (17)
	<i>M</i> (DE)	<i>M</i> (DE)
Edad	8.5 (.51)	11.0 (.58)
Promedio matemáticas	6.2 (1.04)	5.9 (.96)
Promedio lenguaje	5.9 (.94)	5.8 (.85)
Promedio total	6.0 (.93)	5.8 (.86)

**Nota.** Elaboración propia.

### Instrumentos

El rendimiento académico de los participantes se obtuvo del reporte de los profesores comprendido por los promedios de notas en la asignatura de lenguaje y matemáticas durante el primer semestre del año 2022.

Escala Wechsler de Inteligencia para Niños—Quinta Edición, versión Chilena, WISC-V<sup>66</sup> Batería de administración individual que permite la evaluación de la inteligencia en niños y adolescentes desde los 6 años hasta los 16 años 11 meses. Entrega una valoración general del desempeño cognitivo del sujeto, el Coeficiente de Inteligencia Total (CIT) y cinco índices principales que permiten obtener puntajes compuestos ( $M=100$ ,  $DS=15$ ), además de 15 subpruebas distribuidas en los índices ( $M=10$ ,  $DS=03$ ). La estandarización chilena reporta adecuadas medidas de confiabilidad y validez, donde se establecieron normas a partir de una muestra amplia y distribuida geográficamente.<sup>67</sup>

Para fines de esta investigación, se aplicaron las siete subpruebas primarias, determinando así el coeficiente intelectual total de los estudiantes y el índice de Memoria de Trabajo como medida de función ejecutiva.

Escala de Estrés Cotidiano Escolar, EECE<sup>19</sup> Instrumento validado en Chile, evalúa la percepción de los estudiantes sobre estresores de carácter cotidiano que se dan en el contexto escolar. La escala está compuesta por tres subescalas que incluyen las potenciales fuentes de estrés para los estudiantes en el contexto escolar. La primera subescala evalúa el estrés académico, considerando el grado de incomodidad reportado por los estudiantes frente a los niveles de exigencia académica. La segunda subescala evalúa el estrés de violencia relacional, el cual considera el grado de incomodidad de los estudiantes frente a relaciones con sus pares, tales como, haber sido víctima de burlas, discriminación o aislamiento. Por último, la tercera subescala de estrés ambiental evalúa el grado de molestia de los estudiantes frente a aspectos como despreocupación y falta de disponibilidad de los docentes. La escala cuenta con 19 ítems, con cuatro categorías de respuesta (Siempre/Casi Siempre/A Veces/Nunca) e ítems inversos que deben ser recodificados, donde mayor puntaje refleja mayor percepción de estrés. Las propiedades psicométricas reportadas de confiabilidad son adecuadas ( $\alpha = .90$ ).

Para evaluar las funciones ejecutivas se utilizó una compilación de pruebas neuropsicológicas, las cuales se describen a continuación:

Test de rastreo (Trail Making Test)<sup>68</sup> Instrumento neuropsicológico que proporciona información sobre la atención visual, la velocidad motora, la flexibilidad cognitiva y la alternancia de tareas. Fue adaptado y normado para América Latina, incluido Chile.<sup>69</sup> La prueba consta de dos partes, en las que la tarea consiste en conectar puntos distribuidos aleatoriamente. En la parte A todos los objetivos son números (del 1 al 15), mientras que la parte B consta de números y letras que deben ser unidos alternadamente en orden creciente (ejemplo 1-A, 2-B, 3-C). La puntuación total corresponde al tiempo en segundos que el participante necesita para completar la tarea.

Para fines de este estudio se utilizó la puntuación del Test de rastreo parte B (TMT-B), como indicador de flexibilidad cognitiva, donde cuanto mayor es el tiempo de ejecución, menor es la capacidad de flexibilidad cognitiva.

Test de colores y palabras de Stroop.<sup>70</sup> Este instrumento se utilizó como medida de control inhibitorio. Esta prueba precisa la ejecución de una tarea novedosa, mientras se debe impedir la intrusión de el proceso automático de la lectura. La versión utilizada en el presente estudio corresponde a la de Golden,<sup>71</sup> la cual fue estandarizada en Chile.<sup>72</sup> Esta prueba consta de tres partes, cada una con 100 componentes organizados al azar en cinco columnas. La primera parte consiste en la lectura de palabras (P) referidas a los colores rojo, verde y azul escritas en tinta negra; la segunda consiste en elementos ('XXXX') donde se debe nombrar el color de la tinta (C); la parte final de interferencia se presentan nombres de colores escritos en otra tinta (PC), donde se debe nombrar el color de esta, inhibiendo la lectura de la palabra. El sujeto tiene 45 segundos para leer en voz alta, lo más rápido posible, las columnas de izquierda a derecha. Un mayor puntaje significa mejor desempeño.

Para obtener un indicador de control inhibitorio, se utilizó el puntaje de interferencia, calculado según el método propuesto por Golden, revisado en un metaanálisis.<sup>73</sup> El método consiste en calcular si existe influencia de la lectura en el desempeño de la fase de interferencia para aquellos casos de personas que aún no automatizan sus habilidades de lectura, como puede darse en niños que están iniciando su escolaridad. Un puntaje positivo significa que el sujeto es capaz de inhibir la lectura de palabras, lo cual es deseable en el presente estudio, un puntaje negativo significa que las habilidades de lectura influyen en la fase de interferencia. La fórmula se escribe a continuación:

$$\text{Puntaje de control inhibitorio} = PC - [(P - C) / (P + C)]$$

Índice de memoria de trabajo. Se obtuvo este índice del test WISC-V versión chilena.<sup>66</sup> El índice mide la habilidad para registrar, mantener y manipular información visual y auditiva en la conciencia. Está compuesto por dos subpruebas que corresponden a Retención de Dígitos, donde se lee al evaluado una secuencia de números que luego se debe repetir en el mismo orden (directo), en orden inverso (inverso) y en forma ascendente (secuenciados). La puntuación se obtiene de la suma de puntaje de las tres partes. La segunda subprueba fue Retención de Imágenes, donde el evaluado ve una página con ilustraciones por un tiempo específico para luego identificarlas de forma ordenada en una lámina que contiene estímulos visuales distractores. Ambas subpruebas se utilizan para calcular el índice compuesto de memoria de trabajo, donde a mayor puntaje significa mejor desempeño.

Para comparar el desempeño entre sujetos de distinto grupo etario se utilizaron los puntajes brutos de las sub-

pruebas, dado que las puntuaciones estandarizadas buscan una comparación del sujeto con otros de su misma edad.

### ***Procedimiento***

La metodología que se utilizó es de tipo cuantitativa con un enfoque descriptivo-correlacional de tipo transversal. El tipo de muestreo fue de tipo no probabilístico por conveniencia.

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética de la universidad Autónoma de Chile con el código N° CEC 12-22. Las consideraciones éticas contemplaron consentimiento de los padres y asentimiento de los participantes, se explicitó el procedimiento e informó sobre el resguardo de la confidencialidad de los datos, junto con su derecho a retirarse en cualquier momento del estudio.

En cuanto a los criterios de inclusión, se consideraron estudiantes de nivel primario, se excluyeron estudiantes que presentaban necesidades educativas especiales pertenecientes a programa de integración escolar y/o que presentasen alguna condición de salud, ya sea física y/o mental. La recogida de datos se realizó en dos sesiones con el fin de parcelar la administración de los instrumentos de evaluación.

### ***Análisis de datos***

Para dar respuesta a las hipótesis se realizaron análisis descriptivos e inferenciales, como análisis de correlación, regresión lineal múltiple y diferencias de grupos. Los análisis de datos de cada una de las variables se ejecutaron con el programa SPSS v.26, las imágenes fueron elaboradas en el programa RStudio v2021.09.01.

### ***Resultados***

Se realizó una revisión de las características y distribución de los datos, donde el análisis visual de histograma y estadísticos mostraron características de normalidad.

Se exploraron diferencias de género, no encontrándose datos significativos ( $p > .05$ ), por lo que no se realizaron más análisis con esta variable. El análisis de confiabilidad de la Escala de Estrés Cotidiano Escolar (EECE) reveló un coeficiente  $\alpha = .655$ , indicando un nivel de confiabilidad bajo. Para el control inhibitorio se utilizó la fórmula de Golden<sup>71</sup> con los resultados del test de Stroop, que arrojó puntuaciones positivas, por lo que se confirma su validez como indicador del efecto de la interferencia.

### ***Comparación estrés cotidiano y desarrollo cognitivo por grupo etario***

Se comparó el desempeño de los estudiantes entre el grupo A, correspondiente a los niños de niñez tardía de 8 a 9 años, con el grupo B de preadolescentes de 10 a 12 años. La prueba t de Student para muestras independientes arrojó diferencias significativas entre las medidas de función ejecutiva, con mejores desempeños para el grupo B. Detalles en Tabla 2.

**Tabla 2.** Matriz de comparación de grupos.

	Grupo A	Grupo B	Comparaciones medias		
	M (DE)	M (DE)	t	p	d
Estrés cotidiano	1.83(.38)	1.80(.24)	.399	.692	.101
Estrés académico	1.97(.60)	1.74(.34)	1.83	.072	.465
Estrés de violencia	1.65(.37)	1.64(.25)	.100	.921	.025
Estrés ambiental	1.89(.63)	2.03(.56)	-.925	.359	-.235
CIT	96.48(7.54)	95.06(5.62)	.841	.404	.211
Flexibilidad Cognitiva	52.13(14.75)	39.77(14.51)	3.33	.002*	.844
Control Inhibitorio	24.38(4.96)	32.49(7.48)	-5.02	<.001**	-1.27
Memoria de trabajo	37.67(5.82)	42.38(6.47)	-3.01	.002*	-.765
Promedio Matemáticas	6.14(1.04)	5.92(.95)	.876	.385	.220
Promedio Lenguaje	5.95(.94)	5.83(.85)	.522	.603	.133
Promedio total	6.10(.93)	5.88(5.88)	.749	.457	.190

**Nota.** Elaboración propia. Grupo A= niñez tardía, Grupo B= preadolescentes; CIT= Coeficiente intelectual total. \* $p < .05$ , \*\* $p < .001$ ;  $d$  = tamaño de efecto de Cohen.

**Tabla 3.** Matriz de correlaciones entre variables de estudio.

Variables	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.Estrés Cotidiano	-									
2.Estrés Académico	.574**	-								
3.Estrés de violencia	.748**	.418**	-							
4.Estrés ambiental	.775**	.106	.328**	-						
5.CIT	-.167	-.230	-.165	-.068	-					
6. FC	.275*	.320*	.113	.182	-.370**	-				
7. CI	.006	-.164	.101	.066	-.309*	-.291*	-			
8. MT	-.189	-.294*	-.113	-.042	.420**	-.554**	-.186	-		
9. Promedio Mat.	-.498**	-.438**	-.389**	-.297*	.436**	-.189	-.130	.352**	-	
10. Promedio Leng.	-.316*	-.349**	-.383**	-.088	.452**	-.230	-.203	.433**	.791**	-
11. Promedio total	-.435**	-.418**	-.408**	-.210	.468**	-.221	-.173	-.412**	.940**	.952**

**Nota.** CIT= coeficiente intelectual total, FC= flexibilidad cognitiva, CI = control inhibitorio, MT = memoria de trabajo. \* $p < .05$ , \*\* $p < .001$

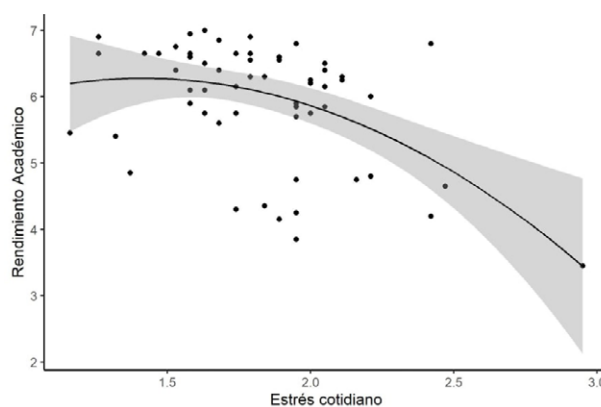
### ***Asociación entre estrés cotidiano y desarrollo cognitivo***

Se realizó un análisis de correlación para explorar la asociación entre estrés cotidiano, funciones ejecutivas, CIT y rendimiento académico. Se puede observar que la medida general de estrés cotidiano y sus subescalas, se correlacionan de forma negativa con el rendimiento académico. Además, el CIT y memoria de trabajo presentan una fuerte correlación con el rendimiento académico (Tabla 3).

A continuación se exploró el modelo teórico de relación en forma de U invertida<sup>14</sup> entre estrés cotidiano y rendimiento académico (promedio total calculado con las calificaciones de Lenguaje y Matemáticas). El análisis de ANOVA mostró que ambos modelos, lineal ( $F(1,21) = 15.25$ ,  $p < .001$ ) y cuadrático ( $F(1,20) = 2.70$ ,  $p < .041$ ) son significativos (ver Figura 1). Sin embargo, la medida de estrés del presente estudio incorporó situaciones que tienden a ser percibidas como negativas, generando un elevado nivel de estrés. Por ende, el presente estudio continúa con los análisis asumiendo una relación lineal entre las variables.

Con el fin de examinar qué factores predicen el rendimiento académico, se llevó a cabo un análisis de regresión lineal múltiple con el método paso a paso. Los predictores

fueron estrés cotidiano, MT y CIT. El modelo que incluye estrés cotidiano y CIT se asoció significativamente con el rendimiento académico,  $F(2, 59) = 15.90$ ,  $p < .001$ . El estrés cotidiano ( $\beta = -1.03$ ) y CIT ( $\beta = .055$ ) pueden explicar en un 35% ( $R^2 = .35$ ) la variabilidad en el rendimiento académico. La variable MT fue excluida del modelo ( $p > .05$ ).



**Figura 1.** Correlación entre rendimiento académico y estrés cotidiano.

**Nota.** Se representa la mejor línea de regresión de los datos e intervalo de confianza. Fórmula  $y = 3.82 + 3.45x - 1.21x^2$



## Discusión

El presente estudio exploró la asociación entre el estrés cotidiano, funciones ejecutivas y rendimiento académico en escolares. Los resultados mostraron correlaciones significativas entre las variables y diferencias en las medidas cognitivas según etapa evolutiva. Las implicancias de estos hallazgos se discuten a continuación.

La comparación de medias mostró puntuaciones similares en los participantes para la escala de estrés cotidiano y rendimiento académico, en tanto que el grupo de preadolescentes presentó mejores puntuaciones en las funciones ejecutivas comparado con el grupo de niñez tardía. Los participantes de etapa infancia tardía tuvieron mayor tiempo de respuesta en la tarea de flexibilidad cognitiva comparado con los preadolescentes, lo que indica que estos últimos presentan un mayor desarrollo de la FC. Así también, los preadolescentes tuvieron mejor desempeño en las funciones ejecutivas de control inhibitorio y memoria de trabajo que el grupo de infancia tardía. Estos hallazgos se vinculan con lo expuesto por Igazság et al.,<sup>47</sup> quienes señalaron que la FC generalmente alcanza la madurez completa alrededor de los 13 años de edad. El control atencional y control inhibitorio pasan por un proceso de maduración dramático entre las edades de 10 y 11 años. De igual forma, Tamayo et al.<sup>45</sup> refieren que en la infancia tardía se consolidan los procesos de memoria de trabajo, planeación visoespacial y memoria estratégica, el control inhibitorio alcanzaría su techo de desarrollo entre los 12 años para terminar su formación en la adolescencia, entre los 15 y 19 años. Así también, una investigación<sup>74</sup> mostró que los niños de 11-12 años presentan una capacidad de búsqueda más eficiente comparable al desempeño de los adultos, en tanto que los niños más pequeños serían más lentos y menos eficientes en las habilidades de memoria. Además, la MT termina de madurar más tarde, alrededor de los 14-15 años y alcanza el nivel adulto a los 17 años.<sup>47</sup> Akshoomoff et al.,<sup>48</sup> revelaron que el desempeño en las medidas de funciones ejecutivas se vuelve más diferenciado a medida que pasan los años, además, la edad produce cambios en las relaciones existentes entre los componentes de la función ejecutiva y el rendimiento académico.<sup>43</sup> Por lo tanto, como era esperable, los datos muestran que las funciones ejecutivas se diferencian y fortalecen a lo largo del desarrollo vinculado al avance en la especialización funcional de los sistemas neuronales a lo largo de la niñez y la adultez temprana.

La asociación negativa entre las medidas de estrés cotidiano con el rendimiento académico demuestra que mayor percepción de situaciones de estrés en el contexto escolar se vincularía con un menor desempeño académico. Además, se observó que el estrés cotidiano, especialmente el subtipo académico correlaciona de forma significativa tanto con FC y MT. Existe evidencia del impacto negativo del estrés en el funcionamiento cognitivo, por ejemplo, estudios<sup>9,56,57</sup> han mostrado que el estrés en los niños dismi-

nuye la atención, memoria, concentración y el desarrollo de las capacidades mentales. Wagner et al.,<sup>51</sup> afirman que los niños expuestos al estrés presentan puntuaciones más bajas en la función ejecutiva de FC; otros estudios corroboran lo anterior<sup>17,52,75</sup> al revelar que la exposición al estrés temprano afecta tanto en el aprendizaje instrumental como en la FC. Además, un estudio en adolescentes con altos niveles de estrés, obtuvieron bajo rendimiento académico y desempeño insuficiente en tareas de funcionamiento ejecutivo y memoria.<sup>16,57</sup> Se ha demostrado que la hormona del cortisol tiene un impacto en la región del hipocampo, afectando negativamente el funcionamiento cognitivo.<sup>62</sup> De igual forma, un estudio demostró que altos niveles de cortisol se asocian con una peor memoria de trabajo y bajo desempeño en tareas que involucran funciones ejecutivas.<sup>56</sup>

Con respecto a los resultados del análisis de regresión, los datos mostraron que de todas las variables estudiadas, el estrés y coeficiente intelectual total logran predecir el rendimiento académico. Estos resultados son coherentes con hallazgos previos, que han mostrado que la inteligencia general es lo más relevante para el aprendizaje de nuevos contenidos, sin embargo a la vez se esperaba obtener una influencia significativa del índice de memoria de trabajo.<sup>43</sup> Queda la duda de si otro tipo de tareas de memoria de trabajo podrían evidenciar dicha influencia.

Los hallazgos expuestos llevan a poner el foco en las consecuencias negativas del estrés para la trayectoria académica integral de los estudiantes. El estrés agudo y la exposición constante a situaciones que lo generan se vinculan con un pobre funcionamiento psicológico y frecuentes quejas somáticas.<sup>76</sup> La vivencia escolar es fundamental para el desarrollo de los niños y es una variable significativa para la salud mental,<sup>1,77</sup> donde la capacidad de autorregulación resulta relevante para enfrentar los entornos amenazantes.<sup>78</sup> La vivencia de malestar subjetivo no sólo impactaría en el rendimiento académico y el desarrollo cognitivo de los escolares, como ya ha sido planteado, sino que también puede disminuir la motivación, perjudicar las relaciones personales y familiares y en consecuencia aumentar el riesgo de abandono escolar y con ello profundizar la brecha e inequidad de las sociedades.<sup>9,10,30</sup>

Conductas de peleas, amenazas e intimidación escolar son un fenómeno social instalado en las comunidades educativas, donde existe evidencia de sus consecuencias negativas para el bienestar general de los estudiantes.<sup>33,34</sup> Se puede concluir que el presente estudio ha demostrado que el estrés cotidiano en el contexto escolar afecta de forma negativa las funciones cognitivas superiores, pilares fundamentales para enfrentarse a las demandas del entorno, y por ende influir en las posibilidades de adaptación, participación y éxito de niños, niñas y jóvenes. Además, se evidenció que la percepción de estrés cotidiano ocurre de igual manera tanto para los estudiantes de niñez tardía como preadolescentes, por lo que prevenir la aparición de

fuentes de estrés en todos los niveles educativos es imperativo. Lo anterior demuestra la necesidad de mejorar los ambientes educacionales, la sana convivencia en los entornos escolares, junto con los procesos de enseñanza y aprendizaje y así incorporar en los planes curriculares actividades de promoción y autocuidado, en beneficio tanto de la salud mental como el desarrollo cognitivo de los escolares, como ha sido planteado previamente.<sup>79</sup>

En cuanto a las limitaciones de la presente investigación, se reconoce que el número de participantes de la muestra demanda tomar precauciones para la generalización de los resultados. Otra limitación es que la medida de estrés fue de autorreporte con una baja confiabilidad, donde no se incluyeron medidas fisiológicas. Se ha planteado que para la investigación de estos fenómenos es importante incorporar marcadores biológicos.<sup>55</sup> Es relevante señalar que el tema de estudio es amplio, por lo que es necesario continuar con su estudio para profundizar esta temática, idealmente de diseño longitudinal para observar el fenómeno a lo largo del desarrollo. Finalmente, se debe considerar que a nivel mundial la población ha sufrido las consecuencias de la pandemia por COVID-19, no sólo a nivel de salud física, sino también mental.<sup>6,80,81</sup> Si bien las medidas sanitarias iniciales se han suavizado, el periodo prolongado de cuarentenas que se vivió a nivel mundial, junto al cierre de los establecimientos escolares, ha afectado el desarrollo social, emocional y cognitivo de niños, niñas y adolescentes. Por ende, se debe realizar un seguimiento en cuanto a la percepción de estrés que experimentan los escolares y las posibles consecuencias en su desarrollo a largo plazo.

### Referencias

1. Figueroa C, Farnum F. La neuroeducación como aporte a las dificultades del aprendizaje en la población infantil. Una mirada desde la psicopedagogía en Colombia. *Revista Universidad y Sociedad*. 2020;12(5):17-26
2. Wu J, Yan J. Editorial: Stress and Cognition. *Frontiers in Psychology*. 2017;8 <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00970>.
3. Lecannelier F. Volver a mirar hacia una evolución respetuosa en la crianza: Diana; 2021.
4. Rescorla LA, Achenbach TM, Ivanova MY, Harder VS, Otten L, Bilenberg N, et al. International comparisons of behavioral and emotional problems in preschool children: parents' reports from 24 societies. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2011;40(3):456-67 <https://doi.org/10.1080/15374416.2011.563472>.
5. Krassner AM, Gartstein MA, Park C, Dragan W, Lecannelier F, Putnam SP. East-West, collectivist-individualist: A cross-cultural examination of temperament in toddlers from Chile, Poland, South Korea, and the U.S. *Eur J Dev Psychol*. 2017;14(4):449-64 <https://doi.org/10.1080/17405629.2016.1236722>.
6. Lynch T, Davis SL, Johnson AH, Gray L, Coleman E, Phillips SR, et al. Definitions, theories, and measurement of stress in children. *Journal of Pediatric Nursing*. 2022;66:202-12 <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2022.07.008>.
7. Epel ES, Crosswell AD, Mayer SE, Prather AA, Slavich GM, Puterman E, et al. More than a feeling: A unified view of stress measurement for population science. *Front Neuroendocrinol*. 2018;49:146-69 <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.03.001>.
8. Atkinson L, Jamieson B, Khoury J, Ludmer J, Gonzalez A. Stress Physiology in Infancy and Early Childhood: Cortisol Flexibility, Attunement and Coordination. *J Neuroendocrinol*. 2016;28(8) <https://doi.org/10.1111/jne.12408>.
9. Pascoe MC, Hetrick SE, Parker AG. The impact of stress on students in secondary school and higher education. *International Journal of Adolescence and Youth*. 2020;25:104-12 <https://doi.org/10.1080/02673843.2019.1596823>.
10. Espinosa J-F, Lalinde J, Rodríguez J, Chacín M, Bermúdez P. Influencia del estrés sobre el rendimiento académico. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2019;39(1):1-8 <https://doi.org/10.5281/zenodo.4065032>.
11. Xu J, Zheng Y. Parent and child-driven daily family stress processes between daily stress, parental warmth, and adolescent adjustment. *Journal of Youth and Adolescence*. 2023;52(3):490-505 <https://doi.org/10.1007/s10964-022-01691-5>.
12. Doom JR, Gunnar MR. Stress in Infancy and Early Childhood: Effects on Development. In: Wright JD, editor. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences (Second Edition)*. Oxford: Elsevier; 2015. p. 577-82.
13. Zárate SCr, F. P.; Acevedo-Triana, César; Sarmiento-Bolaños, M. J.; León, L. A. Efectos del estrés sobre los procesos de plasticidad y neurogénesis: una revisión. *Universitas Psychologica*. 2014;13(3) <https://doi.org/10.11144/Javeriana.UPSY13-3.eepp>.
14. Teigen KH. Yerkes-Dodson: A Law for all Seasons. *Theory & Psychology*. 1994;4(4):525-47 <https://doi.org/10.1177/0959354394044004>.
15. Morelli NM, Liuzzi MT, Duong JB, Kryza-Lacombe M, Chad-Friedman E, Villodas MT, et al. Reward-related neural correlates of early life stress in school-aged children. *Dev Cogn Neurosci*. 2021;49:100963 <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2021.100963>.
16. Teixeira SM, Reyes AN, da Silva RA, de Mattos Souza LD, Moreira FP, Wiener CD, et al. Cognitive performance and salivary cortisol levels in school children. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(9):596-7 <https://doi.org/10.1111/pcn.12904>.
17. Duan H, Wang X, Hu W, Kounios J. Effects of acute stress on divergent and convergent problem-solving. *Thinking and Reasoning*. 2019;26(1):68-86 <https://doi.org/10.1080/13546783.2019.1572539>.

18. Eiland L, Romeo RD. Stress and the developing adolescent brain. *Neuroscience*. 2013;249:162-71 <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.10.048>.
19. Encina Agurto YJ, Ávila Muñoz MV. Validación de una escala de estrés cotidiano en escolares chilenos. *Revista de Psicología (PUCP)*. 2015;33:363-85 <https://doi.org/10.18800/psico.201502.005>.
20. Trianes M, Fernández-Baena F, Escobar M, Blanca M, Maldonado E. ¿Padecen estrés los niño y niña de educación primaria? Detección e intervención psicoeducativa. *Padres y Maestros*. 2014;360:32-6
21. Schönfeld P, Brailovskaia J, Bieda A, Zhang XC, Margraf J. The effects of daily stress on positive and negative mental health: Mediation through self-efficacy. *Int J Clin Health Psychol*. 2016;16(1):1-10 <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2015.08.005>.
22. Wu L, Ding F, Hu T, Cheng G, Chen X. Daily stress and behavioral problems in chinese children: The moderating roles of family functioning and the classroom environment. *Frontiers in Psychology*. 2021;12 <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.742293>.
23. Anniko MK, Boersma K, Tillfors M. Sources of stress and worry in the development of stress-related mental health problems: A longitudinal investigation from early- to mid-adolescence. *Anxiety, Stress, & Coping*. 2019;32(2):155-67 <https://doi.org/10.1080/10615806.2018.1549657>.
24. Warghoff A, Persson S, Garmy P, Einberg EL. A Focus Group Interview Study of the Experience of Stress amongst School-Aged Children in Sweden. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11) <https://doi.org/10.3390/ijerph17114021>.
25. Trianes M, Blanca M, Fernandez-Baena F, Escobar M, Maldonado E. Evaluación y tratamiento del estrés cotidiano en la infancia. *Papeles del psicólogo*. 2012;33(1)
26. Burkhart ML, Horn Mallers M, Bono KE. Daily reports of stress, mood, and physical health in middle childhood. *Journal of Child and Family Studies*. 2017;26(5):1345-55 <https://doi.org/10.1007/s10826-017-0665-0>.
27. Bai S, Repetti RL. Negative and Positive Emotion Responses to Daily School Problems: Links to Internalizing and Externalizing Symptoms. *J Abnorm Child Psychol*. 2018;46(3):423-35 <https://doi.org/10.1007/s10802-017-0311-8>.
28. Infante-Cañete L, Arias-Calero L, Wallace-Ruiz A, Sánchez-Sánchez AM, Muñoz-Sánchez Á. One more step in the study of children's daily stress: The spillover effect as the transfer of tension in family and school environments. *Frontiers in Psychology*. 2022;13 <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.909928>.
29. Zhang L, Mersky JP. Bidirectional relations between adverse childhood experiences and children's behavioral problems. *Child and Adolescent Social Work Journal*. 2022;39(2):183-93 <https://doi.org/10.1007/s10560-020-00720-1>.
30. Garaigordobil M, Machimbarrena JM. Victimization and perpetration of bullying/cyberbullying: connections with emotional and behavioral problems and childhood stress. *Psychosocial Intervention*. 2019;28:67-73 <https://doi.org/10.5093/pi2019a3>.
31. Östberg V, Låftman SB, Modin B, Lindfors P. Bullying as a stressor in mid-adolescent girls and boys: associations with perceived stress, recurrent pain, and salivary cortisol. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(2) <https://doi.org/10.3390/ijerph15020364>.
32. Chandra Y. Online education during COVID-19: perception of academic stress and emotional intelligence coping strategies among college students. *Asian Education and Development Studies*. 2021;10(2):229-38 <https://doi.org/10.1108/AEDS-05-2020-0097>.
33. Swearer SM, Hymel S. Understanding the psychology of bullying: Moving toward a social-ecological diathesis-stress model. *Am Psychol*. 2015;70(4):344-53 <https://doi.org/10.1037/a0038929>.
34. Kim YK, Sanders JE, Makubuya T, Yu M. Risk factors of academic performance: Experiences of school violence, school safety concerns, and depression by gender. *Child & Youth Care Forum*. 2020;49(5):725-42 <https://doi.org/10.1007/s10566-020-09552-7>.
35. Echavarría L. Modelos explicativos de las funciones ejecutivas. *Revista de Investigación en Psicología* 2017;20:237-47 <https://doi.org/10.15381/rinvp.v20i1.13534>.
36. Besserra-Lagos D, Lepe-Martínez N, Ramos-Galarza C. Las funciones ejecutivas del lóbulo frontal y su asociación con el desempeño académico de estudiantes de nivel superior. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2018;27:51-6
37. Coello-Zambrano E, Ramos-Galarza C. Construcción teórica neuropsicológica de las funciones ejecutivas. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2022;31(2):74-83 <https://doi.org/10.46997/revuecuatneurol31200074>.
38. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol*. 2013;64:135-68 <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>.
39. Santa-Cruz C, Rosas R. Mapping of executive functions / Cartografía de las funciones ejecutivas. *Estudios de Psicología*. 2017;38:284-310 <https://doi.org/10.1080/02109395.2017.1311459>.
40. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol*. 2000;41(1):49-100 <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>.
41. Baddeley A. Working memory: theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol*. 2012;63:1-29 <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422>.
42. Gil-Gómez de Liaño B, Quirós-Godoy M, Pérez-Hernández E, Wolfe JM. Efficiency and accuracy of visual search develop at different rates from

- early childhood through early adulthood. *Psychon Bull Rev.* 2020;27(3):504-11 <https://doi.org/10.3758/s13423-020-01712-z>.
43. Cortés Pascual A, Moyano Muñoz N, Quílez Robres A. The relationship between executive functions and academic performance in primary education: Review and meta-analysis. *Frontiers in Psychology.* 2019;10 <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01582>.
  44. Flores-Lázaro J, Castillo-Preciado R, Jiménez-Mirante N. Desarrollo de funciones ejecutivas, de la niñez a la juventud. *Anales de Psicología.* 2014;30(2):463-73 <https://doi.org/10.6018/analesps.30.2.155471>
  45. Tamayo D, Morales V, Hernández J, Ramírez S, Gallo N. Development level of executive functions in adolescent students of public schools in envidago - Colombia. *CES Psicología.* 2018;11(2):21-36 <https://doi.org/10.21615/cesp.11.2.3>.
  46. Flores J, Lozano A, Ostrosky-Solís F. BANFE: Bateria neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales. Manual: Moderno EM; 2014.
  47. Igazság B, Demetrovics Z, Cserjési R. The developmental trajectory of executive functions and their stress sensitivity in adolescence. *Psychiatr Hung.* 2019;34(3):300-10
  48. Akshoomoff N, Brown TT, Bakeman R, Hagler DJ. Developmental differentiation of executive functions on the NIH Toolbox Cognition Battery. *Neuropsychology.* 2018;32(7):777-83 <https://doi.org/10.1037/neu0000476>.
  49. Mejía Rodríguez GL, Muntada MC, Cladellas Pros R. Relación del funcionamiento ejecutivo y procesos metacognitivos con el rendimiento académico en niños y niñas de primaria. *Revista Complutense de Educación.* 2017;29(4):1059-73 <https://doi.org/10.5209/RCED.54640>.
  50. Miller-Cotto D, Byrnes J. What's the best way to characterize the relationship between working memory and achievement?: An initial examination of competing theories. *Journal of Educational Psychology.* 2020;112(5):1074-84 <https://doi.org/10.1037/edu0000395>.
  51. Wagner SL, Cepeda I, Krieger D, Maggi S, D'Angiulli A, Weinberg J, et al. Higher cortisol is associated with poorer executive functioning in preschool children: The role of parenting stress, parent coping and quality of daycare. *Child Neuropsychol.* 2016;22(7):853-69 <https://doi.org/10.1080/09297049.2015.1080232>.
  52. McKlveen JM, Myers B, Herman JP. The medial prefrontal cortex: coordinator of autonomic, neuroendocrine and behavioural responses to stress. *J Neuroendocrinol.* 2015;27(6):446-56 <https://doi.org/10.1111/jne.12272>.
  53. Martínez-Vicente M, Suárez-Riveiro JM, Valiente-Barroso C. Estrés cotidiano infantil y factores ligados al aprendizaje escolar como predictores del rendimiento académico. *Ansiedad y Estrés.* 2019;25(2):111-7 <https://doi.org/10.1016/j.anyes.2019.08.002>.
  54. Suárez-Riveiro JM, Martínez-Vicente M, Valiente-Barroso C. Rendimiento académico según distintos niveles de funcionalidad ejecutiva y de estrés infantil percibido. *Psicología Educativa.* 2020;26(1):77-86 <https://doi.org/10.5093/psed2019a17>.
  55. Shields GS. Stress and cognition: A user's guide to designing and interpreting studies. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;112:104475 <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104475>.
  56. Piccolo LR, Salles J, Falceto O, Fernandes C, Grassi-Oliveira R. Can reactivity to stress and family environment explain memory and executive function performance in early and middle childhood? *Trends Psychiatry Psychother.* 2016;38(2):80-9 <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2015-0085>.
  57. Mothes L, Kristensen C, Oliveira R, de Lima I, Fonseca P, Quarti T. Stressful events and executive functioning in adolescents with and without history of grade repetition. *Universitas Psychologica.* 2017;16(4):1-12 <https://doi.org/10.11144/Javeriana.upsy16-4.seef>.
  58. Taylor ZER, Yumary. Executive function, dispositional resilience, and cognitive engagement in Latinx children of migrant farmworkers. *Children and Youth Services Review.* 2019;100:57-63 <https://doi.org/10.1016/j.childyouth.2019.02.025>.
  59. Davidovich S, Collishaw S, Thapar AK, Harold G, Thapar A, Rice F. Do better executive functions buffer the effect of current parental depression on adolescent depressive symptoms? *J Affect Disord.* 2016;199:54-64 <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.049>.
  60. Starcke K, Wiesen C, Trotzke P, Brand M. Effects of acute laboratory stress on executive functions. *Front Psychol.* 2016;7:461 <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00461>.
  61. Tinajero R, Williams PG, Cribbet MR, Rau HK, Silver MA, Bride DL, et al. Reported history of childhood trauma and stress-related vulnerability: Associations with emotion regulation, executive functioning, daily hassles and pre-sleep arousal. *Stress and Health.* 2020;36(4):405-18 <https://doi.org/10.1002/smi.2938>.
  62. Maldonado EF, Fernandez FJ, Trianes MV, Wesnes K, Petrini O, Zangara A, et al. Cognitive performance and morning levels of salivary cortisol and  $\alpha$ -Amylase in children reporting high vs. low daily stress perception. *The Spanish Journal of Psychology.* 2008;11(1):3-15 <https://doi.org/10.1017/S1138741600004066>.
  63. Plieger T, Reuter M. Stress & executive functioning: A review considering moderating factors. *Neurobiology of Learning and Memory.* 2020;173:107254 <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107254>.
  64. Blair C, Raver CC. Individual development and evolution: experiential canalization of self-regulation. *Dev Psychol.* 2012;48(3):647-57 <https://doi.org/10.1037/a0026472>.



65. Raver C, Blair C. Developmental science and executive function. *Curr Dir Psychol Sci.* 2016;25(1):3-7 <https://doi.org/10.1177/0963721415622634>.
66. Rosas R, Pizarro M. WISC-V: Manual de Administración y Corrección. Pontificia Universidad Católica de Chile, Centro de Desarrollo de Tecnologías de Inclusión & Pearson. Chile; 2017.
67. Rosas RP, M.; Grez, O.; Navarro, V.; Tapia, D.; Arancibia, S.; Muñoz-Quezada, M.; Lucero, B.; Pérez-Salas, C.; Oliva, K.; Vizcarra, B.; Rodríguez-Cancino, M.; Von Fredeen, P. . Estandarización chilena de la Escala Wechsler de Inteligencia para Niños quinta edición. . *Psykhe.* 2022;31(1):1-23 <https://doi.org/10.7764/psykhe.2020.21793>.
68. Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills.* 1958;31(8):271-6 <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>.
69. Arango-Lasprilla JC, Rivera D, Ramos-Usuga D, Vergara-Moragues E, Montero-López E, Adana Díaz LA, et al. Trail Making Test: Normative data for the Latin American Spanish-speaking pediatric population. *NeuroRehabilitation.* 2017;41(3):627-37 <https://doi.org/10.3233/nre-172247>.
70. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology: General.* 1992;121:15-23 <https://doi.org/10.1037/0096-3445.121.1.15>.
71. Golden C. Test de colores y palabras (Stroop). Madrid: TEA Ediciones; 2020.
72. Conca Binfà B, Ibarra González M. Estandarización de la prueba de colores y palabras de stroop en niños de 8 a 12 años para la región metropolitana: Universidad de Chile; 2004.
73. van Mourik R, Oosterlaan J, Sergeant JA. The Stroop revisited: a meta-analysis of interference control in AD/HD. *J Child Psychol Psychiatry.* 2005;46(2):150-65 <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00345.x>.
74. Gil-Gómez de Liaño B, Wolfe JM. The FOR-AGEKID Game: Hybrid-Foraging as a new way to study aspects of executive function in development. *Cognitive Development.* 2022;64:101233 <https://doi.org/10.1016/j.cogdev.2022.101233>.
75. Mittal C, Griskevicius V, Simpson JA, Sung S, Young ES. Cognitive adaptations to stressful environments: When childhood adversity enhances adult executive function. *J Pers Soc Psychol.* 2015;109(4):604-21 <https://doi.org/10.1037/pspi0000028>.
76. Senft Miller A, Nop O, Slavich GM, Dumas JA. Lifetime stress exposure, cognition, and psychiatric wellbeing in women. *Aging Ment Health.* 2022;26(9):1765-70 <https://doi.org/10.1080/13607863.2021.1958144>.
77. Pratt M, Swanson J, Van Huisstede L, Gaias L. Cumulative family stressors and Kindergarten adjustment: The exacerbating role of teacher– child conflict. *Merrill-Palmer Quarterly.* 2019;65(1):28-53 <https://doi.org/10.13110/merrpalmquar1982.65.1.0028>.
78. De la Rosa Gómez A, Rodríguez Huitrón A, Rivera Baños J. Distrés psicológico, resiliencia y estrategias de afrontamiento en estudiantes universitarios del sistema a distancia. *J Behav Heal Soc Issues.* 2020;10(1):27-36 <https://doi.org/10.22201/fesi.20070780.2017.9.2.68380>.
79. Madrid-Cáceres J, Zapata-Zabala M, Villanueva-Bonilla C. Rehabilitación neuropsicológica de la memoria de trabajo sobre la conducta ejecutiva y el rendimiento académico en un niño con trastorno específico del aprendizaje. *Revista Ecuatoriana de Neurología.* 2023;32(1):85-2 <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol32100085>.
80. CEPAL-UNESCO. La educación en tiempos de la pandemia de COVID-19. 2020.
81. Cortés ME. Riesgos para el desarrollo neuropsicofisiológico de los adolescentes: Impacto de la pandemia por COVID-19. *Revista Ecuatoriana de Neurología.* 2021;30(1):13-4 <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol30100013>.

# Alta viscosidad sanguínea en pacientes con Ictus Isquémico que residen a gran altitud

## *High blood viscosity in patients with ischemic stroke residing at high altitude*

Charles Huamani,<sup>1</sup> Víctor Oré-Montalvo,<sup>2</sup> William Bayona-Pancorbo,<sup>1</sup> Carlos Pérez-Alviz,<sup>2</sup> Juan C. Acuña-Mamani,<sup>2</sup> Golda Córdova-Heredia,<sup>3</sup> Renzo Herrera-Aedo,<sup>4</sup> Raúl Marmanillo-Valenza,<sup>4</sup> Franklin Miranda-Solis,<sup>4</sup> Luis Pacheco-Otárola<sup>5</sup>

### Resumen

**Introducción:** Los factores de riesgo de ictus isquémico han sido ampliamente estudiados. Sin embargo, se han realizado pocos estudios en poblaciones que residen en ciudades de gran altitud. Nuestro objetivo es evaluar la asociación entre la viscosidad sanguínea y el ictus isquémico en pacientes residentes en altura e identificar el subtipo de ictus isquémico más frecuente entre estos pacientes.

**Métodos:** Estudio observacional y analítico que se realizó en un hospital en Cusco, Perú (3399 m) e incluyó pacientes con y sin ictus. La viscosidad de la sangre (en centipoises [cP]) se midió utilizando un viscosímetro de cono/placa.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 386 pacientes, de los cuales 141 (36,5%) presentaron ictus. La mediana de edad fue de 67 años (RIC 52-80), y 165 (42,7%) pacientes eran mujeres. La viscosidad sanguínea fue significativamente mayor en el grupo de ictus isquémico (5,9 cP; RIC, 5,2–6,8) que en el grupo sin ictus (5,5 cP; RIC, 4,9–6,1;  $p < 0,001$ ). Un aumento de la viscosidad de la sangre se asoció con un mayor riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico (OR 1,40; intervalo de confianza del 95%, 1,16–1,69;  $p < 0,001$ ). Los pacientes con ictus por oclusión de vasos pequeños tenían la mayor viscosidad sanguínea (6,1 cP; RIC, 5,8-6,3).

**Conclusiones:** Los pacientes con ictus isquémico que residen en grandes alturas tienen una mayor viscosidad sanguínea que los pacientes sin ictus, aunque el subtipo de oclusión de pequeño vaso se corresponde con la mayor viscosidad sanguínea.

**Palabras clave:** Viscosidad sanguínea, infarto cerebral, altitud

### Abstract

**Introduction:** Risk factors for ischemic stroke have been extensively studied. However, few studies have been conducted in populations residing in high-altitude cities, where acclimatization processes cause elevations in blood viscosity. Our objective is to evaluate the association between blood viscosity and ischemic stroke in patients residing at altitude and to identify the most frequent subtype of ischemic stroke among these patients.

**Methods:** This case-control study was conducted in a hospital in Cusco, Peru (3,399 m) and included patients with and without ischemic stroke. Patients were included in the ischemic stroke group (cases) after having had up to three days of confirmed illness. The control group comprised patients hospitalized for other causes. Blood viscosity (in centipoise [cP]) was measured using a cone/plate viscometer. Viscosity data are reported as medians with interquartile ranges (IQR), and associations were evaluated using logistic regression with odds ratios (OR).

**Results:** A total of 386 patients were included, of which 141 (36.5%) had ischemic stroke. The median age was 67 years (IQR 52-80), and 165 (42.7%) patients were women. Blood viscosity was significantly higher in the ischemic stroke group (5.9 cP; IQR, 5.2–6.8) than in the control group (5.5 cP; IQR, 4.9–6.1;  $p < 0.001$ ). An increase in blood viscosity (in 1 cP increments) was associated with an increased risk of developing ischemic stroke (OR 1.40; 95% confidence interval, 1.16–1.69;  $p < 0.001$ ). Patients with the small-vessel occlusion subtype had the highest blood viscosity (6.1 cP; IQR, 5.8–6.3), which was significantly higher than in patients without stroke ( $p = 0.002$ ) or with other ischemic stroke subtypes ( $p = 0.03$ ).

**Conclusions:** Patients with ischemic stroke residing at high altitudes have higher blood viscosity than control patients regardless of ischemic stroke subtype, although the small-vessel occlusion subtype corresponded with the highest blood viscosity.

**Keywords:** Blood Viscosity, stroke, altitude

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 1, 2024

<sup>1</sup>Neurólogo. Universidad Andina del Cusco. Cusco, Perú.

<sup>2</sup>Neurólogo. Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco. Cusco, Perú

<sup>3</sup>Enfermera. Universidad Andina del Cusco. Cusco, Perú.

<sup>4</sup>Médico cirujano. Universidad Andina del Cusco. Cusco, Perú.

<sup>5</sup>Biólogo, doctor en Ciencias. Universidad Andina del Cusco. Cusco, Perú.

Correspondencia:

Charles Huamani, MD, Mg

Teléfono: +511-9928714710

E-mail: huamani.ca@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2090-6531>

## Introducción

El ictus isquémico es causado por una reducción total o parcial del flujo sanguíneo al cerebro, que a su vez daña el tejido cerebral.<sup>1</sup> Aunque las causas más frecuentes y los factores de riesgo de estas oclusiones han sido ampliamente estudiados, los efectos de la viscosidad sanguínea (VIS) están poco explorados. La VIS se refiere a la magnitud de la resistencia contra el flujo sanguíneo normal. Si la VIS aumenta, el flujo de sangre necesario para una perfusión cerebral adecuada podría verse comprometido. Algunos estudios han demostrado que el aumento de la VIS es un factor de riesgo de enfermedades cerebrovasculares o cardíacas,<sup>2,3</sup> incluido el ictus isquémico, en especial los causados por oclusiones de vasos pequeños.<sup>4,5</sup> Sin embargo, la mayoría de los estudios que evaluaron la asociación entre VIS e ictus se realizaron a nivel del mar, donde la VIS solo puede estar elevada en pacientes con enfermedades raras. Por otro lado, los niveles elevados de VIS son comunes en poblaciones que residen a gran altitud debido a procesos naturales de aclimatación e hipoxia crónica.<sup>6</sup> De hecho, los habitantes de lugares de gran altitud pueden experimentar un aumento del doble en la VIS en comparación con los habitantes que viven al nivel del mar.<sup>7,8</sup> Por lo tanto, nuestro objetivo fue evaluar si la VIS elevada es un factor de riesgo para el desarrollo de ictus en personas que residen a gran altitud.

## Métodos

### *Diseño y población*

Este estudio se realizó entre enero de 2020 y enero de 2022, en pacientes del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco (HNAGV), hospital regional de referencia en Cusco, Perú, que se encuentra a 3.399m y es una ciudad de gran altitud.<sup>6</sup> Todos los participantes del estudio habían sido residentes en Cusco durante al menos seis meses (60% nació ahí), período adecuado para aclimatarse fisiológicamente a vivir en la altura.<sup>9</sup>

Incluimos pacientes con y sin ictus isquémico. El grupo de ictus fueron pacientes adultos que acudieron al Servicio de Urgencias del HNAGV con síntomas sospechosos de ictus agudo, dentro de las primeras 72 horas de presentación. El diagnóstico fue realizado por el neurólogo de turno en base a datos clínicos y de neuroimagen (tomografía computarizada o resonancia magnética cerebral). Los pacientes sin ictus provenían de otros servicios hospitalarios, que habían ingresado por otras razones médicas (ej. meningitis, neumonía, etc.) y que no tenían evidencia clínica compatible con ictus o accidente isquémico transitorio, ni hallazgos de neuroimagen. Se excluyeron pacientes con cáncer, enfermedades hematológicas, inestabilidad hemodinámica o a los que se les hubiera administrado manitol o soluciones hipertónicas.

### *Adquisición de datos*

Los datos recopilados de los registros médicos incluyeron sexo, edad, subtipo de ictus según la clasificación

TOAST,<sup>10</sup> puntuación de la escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud (NIHSS), puntuación de tomografía temprana del programa de accidentes cerebrovasculares de Alberta (ASPECT), presencia de comorbilidades (incluyendo presión arterial alta, diabetes mellitus, fibrilación auricular [FA] y antecedentes de infarto agudo de miocardio [IAM]) y resultados de pruebas auxiliares (incluyendo hemoglobina, nivel de glucosa, perfil de coagulación y perfil de lípidos).

### *Medición de VIS*

En pacientes con ictus se tomó una muestra de 5 mL de sangre venosa en un vial con ácido etilendiaminotetraacético para determinar la VIS. En los pacientes sin ictus las muestras se tomaron en sus respectivos ambientes de hospitalización. La atención de los pacientes no incluyó terapias de hemodilución, solo la ingesta de líquidos con soluciones isotónicas para mantener un balance hídrico adecuado. La toma de muestra se realizó al mismo tiempo que el muestreo de pruebas de rutina.

Las mediciones de VIS se llevaron a cabo utilizando un viscosímetro de cono/placa para fluidos de baja viscosidad (Brookfield Engineering Labs., AMETEK), comenzando a 10 RPM con un spindle de 7,5 N, que proporcionó una velocidad de corte de 75 s-1. Para simular el proceso dinámico de las variaciones del VIS en la diástole o la sístole, en el que el flujo sanguíneo se somete a diferentes niveles de estrés, las muestras se procesaron utilizando niveles de RPM variables. Así, se obtuvieron velocidades de corte de 150, 225 y 300 s-1. Todos los valores de viscosidad se expresan en centipoises (cP).

El plasma se obtuvo de sangre completa mediante centrifugación a 14.000 RPM durante 7 min. Las mediciones de la viscosidad del plasma (PV) se realizaron con una velocidad de corte de 750 s-1. El protocolo que se siguió para los exámenes de hemorreología estuvieron de acuerdo con los procedimientos estándar de la Sociedad Internacional de Hemorreología Clínica.<sup>11</sup>

### *Análisis estadístico*

Las medidas de viscosidad no satisficieron el supuesto de distribución normal, por lo que se presentan como medianas y rangos intercuartílicos (RIC), y las categóricas como frecuencias absolutas y relativas. Las diferencias entre grupos en las medianas de las variables cuantitativas se evaluaron mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, y las proporciones mediante Chi-cuadrado. Se generó un modelo de regresión logística siendo la variable de respuesta la probabilidad de tener ictus, calculando odds ratio (OR) crudos y luego se ajustaron (ORa) para las variables identificadas como significativas en el análisis bivariado.

Se realizó un análisis de subgrupos en el grupo ictus, en el que se evaluaron las medidas de VIS y PV a diferentes



tasas de cizallamiento según el subtipo ictus en la clasificación TOAST.<sup>10</sup> Finalmente, comparamos la mediana de VIS del subtipo de oclusión de vasos pequeños frente a los otros subtipos, y la mediana de la VIS de cada subtipo se comparó con la del grupo sin ictus. Los cálculos se realizaron utilizando STATA 16 para Windows. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

### Consideraciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes o de su tutor legal. Se obtuvo consentimiento para el uso de datos de sus registros médicos y para la recolección de muestras para pruebas de viscosidad, considerando que la recolección de muestras se realizó al mismo tiempo que los exámenes de rutina. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, EsSalud, Cusco (Resolución N° 37-GRACU-ESSALUD-2019).

## Resultados

### Pacientes

En este estudio se incluyeron un total de 386 pacientes, de los cuales 141 (36,5%) tenían ictus isquémico y 245 (63,5%) no lo tenían. La mediana de edad fue de 67 años (RIC 52-80 años), y 165 (42,7%) pacientes eran mujeres. La mediana de la concentración de hemoglobina fue de 15,6 mg/dl (RIC 14,4-16,8 mg/dl). Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1.

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

Características	Total	Con ictus isquémico	Sin ictus isquémico	P
Edad (años)*	67 (52-80)	70 (60-82)	65 (51-78)	0.07
Mujeres	165 (42.7%)	65 (46.1%)	100 (40.8%)	0.44
Hemoglobina (mg/dl)*	15.6 (14.4-16.8)	15.6 (14.3-16.7)	15.5 (14.4-16.8)	0.71
Hipertensión	176 (45.6%)	82 (58.2%)	94 (38.4%)	<b>0.002</b>
Diabetes	66 (17.1%)	26 (18.4%)	40 (16.3%)	0.80
Infarto de miocardio previo	21 (5.4%)	19 (13.5%)	2 (0.8%)	<b>&lt;0.001</b>
Fibrilación auricular	42 (10.9%)	27 (19.1%)	15 (6.1%)	<b>&lt;0.001</b>
Nivel de colesterol (mmol/UL)*	4.0 (3.2-4.4)	3.3 (3.0-4.1)	4.4 (3.9-4.7)	<b>0.002</b>
Nivel de triglicéridos (mmol/UL)*	1.3 (1.0-1.5)	1.1 (0.9-1.3)	1.4 (1.1-1.5)	<b>0.006</b>

\* Mediana (rangos intercuartílicos)

### Comparaciones entre pacientes con y sin ictus

Se identificaron diferencias significativas entre grupos en comorbilidades y medidas clínicas (Tabla 1), incluyendo hipertensión arterial (58,2% vs 38,4%;  $p=0,002$ ), antecedentes de IAM (13,5% vs 0,8%,  $p<0,001$ ), FA (19,1 % vs 6,1%,  $p<0,001$ ), y niveles de colesterol ( $p=0,002$ ) y triglicéridos ( $p=0,006$ ).

La VIS fue mayor en el grupo de ictus (5,86 cP; RIC 5,15-6,81cP) en comparación con el grupo control (5,46 cP; RIC 4,94-6,13 cP;  $p<0,001$ ). Se observaron diferencias significativas en VIS para todas las velocidades de corte (150 s-1,  $p<0,001$ ; 225 s-1,  $p<0,001$ ; 300 s-1,  $p=0,001$ ).

La PV fue significativamente menor en el grupo con ictus que en el grupo control (mediana 1,40 cP frente a 1,45 cP;  $p=0,03$ ). Los resultados de las comparaciones entre grupos para VIS y PV se resumen en la Tabla 2.

El incremento por unidad en la VIS se asoció con una mayor probabilidad de presentar ictus (OR, 1,39; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 1,15–1,67;  $p<0,001$ ) en un modelo crudo. En el modelo ajustado por antecedente de hipertensión, IAM, FA, la asociación seguía siendo significativa (ORa, 1,40; IC95 %, 1,16–1,69;  $p<0,001$ ).

### Etiología del ictus y VIS

La puntuación ASPECT fue  $<7$  en el 26,3% de los pacientes con ictus. La mediana de la puntuación NIHSS en pacientes con ictus fue de 8 (RIC, 4-18). El subtipo de ictus más frecuente fue el cardioembólico ( $n=51$ , 36,2%). Los datos sobre los subtipos de ictus y los niveles de viscosidad se presentan en la Tabla 3.

**Tabla 2.** Comparaciones de viscosidades sanguíneas y plasmáticas entre pacientes con y sin ictus isquémico y residentes a gran altitud.

Viscosidad	Con ictus isquémico	Sin ictus isquémico	P
Viscosidad sanguínea (cP)*			
75 sec-1	5.86 (5.15-6.81)	5.46 (4.94-6.13)	$<0.001$
150 sec-1	5.15 (4.54-5.98)	4.81 (4.25-5.30)	$<0.001$
225 sec-1	4.88 (4.35-5.61)	4.58 (4.04-5.23)	$<0.001$
300 sec-1	4.76 (4.22-5.43)	4.54 (3.87-5.07)	0.001
Viscosidad de Plasma (cP)*	1.40 (1.33-1.52)	1.45 (1.34-1.61)	0.03

\* Mediana (rangos intercuartílicos)

**Tabla 3.** Evaluación de viscosidades sanguíneas a diferentes velocidades de cizallamiento según el subtipo de ictus

Subtipo	N (%)	Viscosidad Sanguínea*				Viscosidad Plasmática*
		75 sec-1	150 sec-1	225 sec-1	300 sec-1	
Aterotrombótico	47 (33%)	5.7 (4.8-6.7)	5.0 (4.3-5.9)	4.8 (4.1-5.5)	4.6 (4.0-5.4)	1.4 (1.3-1.5)
Cardioembólico	51 (36%)	5.7 (5.0-7.3)	5.1 (4.5-6.6)	4.9 (4.4-6.4)	4.7 (4.2-6.0)	1.4 (1.3-1.5)
Otros subtipos	19 (13%)	5.6 (5.5-6.1)	5.1 (4.9-5.5)	4.8 (4.7-5.3)	4.8 (4.6-5.2)	1.4 (1.4-1.5)
Oclusión de pequeños vasos	24 (17%)	6.1 (5.8-6.3)	5.4 (5.1-5.6)	5.1 (4.9-5.3)	5.1 (4.8-5.2)	1.4 (1.3-1.6)

\* Mediana (rangos intercuartílicos)

A los 75 s-1 se identificaron diferencias significativas al comparar la mediana de la VIS del subtipo de oclusión de pequeño vaso (6,1 cP; RIC 5,8-6,3) con la VIS de otros subtipos (5,6 cP; RIC 4,9-6,7;  $p=0,03$ ). De manera similar, cuando se evaluaron otras velocidades de corte, se obtuvieron diferencias significativas entre subtipos (150 s-1,  $p=0,04$ ; 225 s-1,  $p=0,03$ ; 300 s-1,  $p=0,01$ ).

Se utilizó un análisis post hoc para comparar la mediana de VIS a 75 s-1 de cada subtipo con la del grupo control. Se obtuvieron diferencias significativas para cardioembólico ( $p=0,0027$ ), oclusión de pequeño vaso ( $p=0,0024$ ) y otros subtipos ( $p=0,032$ ). No se identificaron diferencias significativas al comparar la mediana de VIS a 75 s-1 del subtipo aterotrombótico con la del grupo control ( $p=0,365$ ).

### Discusión

Nuestros resultados son consistentes con los hallazgos de otros estudios que muestran que un aumento en VIS se acompaña de un aumento en la probabilidad de desarrollar ictus, particularmente por oclusión de vasos pequeños.<sup>4,5</sup> Las fortalezas de nuestro estudio radican en el tamaño de la muestra, las comparaciones realizadas con pacientes sin ictus y la particularidad de nuestra población de estudio, que reside a gran altitud. Los participantes en este estudio estuvieron expuestos crónicamente a la hipoxia y desarrollaron niveles elevados de VIS debido a la aclimatación, así como un aumento en el recuento de glóbulos rojos.<sup>7</sup>

La sangre se comporta como un fluido no newtoniano, es decir, la viscosidad diferirá según el nivel de estrés al que esté expuesto el fluido, y el impacto de la viscosidad a nivel vascular variará en consecuencia.<sup>3,12</sup> La sangre también es un fluido tixotrópico,<sup>13</sup> por lo que la viscosidad disminuirá durante períodos prolongados de exposición al estrés, así que se espera que la VIS sea mayor durante la diástole. En un estudio realizado por Song et al.,<sup>11</sup> el subtipo de oclusión de vasos pequeños se asoció con niveles más altos de VIS en diástole. Los investigadores plantearon la hipótesis de que esto podría deberse a la agregación de glóbulos rojos en los lúmenes de los vasos pequeños. Aunque observamos un resultado similar, esta explicación aún puede estar incompleta porque contradice parcialmente el efecto Fåhræus-Lindqvist, que plantea que la viscosidad relativa aparente en los vasos sanguíneos con diámetros  $<0,3$  mm se reduce progresivamente,<sup>14</sup> y requeriría un análisis mayor para poder entenderlo. Furukawa et al.<sup>4</sup> también identificaron una asociación entre la VIS elevada y el ictus causado por la oclusión de pequeños vasos, pero propusieron que el inicio del ictus fue desencadenado por una deshidratación transitoria. Sin embargo, las terapias de hemodilución en la fase aguda no arrojaron resultados significativos y el postulado de deshidratación transitoria no pudo demostrarse mediante pruebas terapéuticas.<sup>15</sup>

La correlación entre el VIS y el recuento de glóbulos rojos hace plausible la teoría de la oclusión por agregación,<sup>5</sup> aunque no sería el único mecanismo por el cual la VIS podría causar daño vascular. También es probable que la aclimatación a la hipoxia crónica modifique el flujo sanguíneo. Además, una mayor producción de radicales libres como consecuencia de la destrucción de glóbulos rojos puede desencadenar daño endotelial y procesos inflamatorios.<sup>3</sup> Actuando en combinación, estos cambios podrían traducirse en una autorregulación suprimida del flujo sanguíneo cerebral y la consiguiente oclusión. Estudios realizados por Brown and Marshall<sup>16</sup> y Cardoso<sup>17</sup> identificaron aumentos en los índices de resistencia y otros parámetros del flujo sanguíneo cerebral como consecuencia de la elevación de la VIS, lo que implica que los mecanismos de autorregulación podrían verse comprometidos en situaciones de aclimatación fisiológica.

Los pacientes con ictus cardioembólico también mostraron VIS altos, aunque fue menos notable que la asociación entre VIS con oclusiones de vasos pequeños. Cecchi et al.<sup>18</sup> demostraron que los pacientes con FA tienen más probabilidades de desarrollar ictus si su VIS estaba por encima del percentil 95 (OR, 3.19;  $p<0.05$ ). Lee et al.<sup>19</sup> demostraron que los pacientes que toman warfarina tienen VIS más bajos que los que toman aspirina, en consecuencia, recomendaron la VIS como marcador de riesgo trombótico. En general, el aumento del VIS durante la FA o la insuficiencia cardíaca podría deberse a procesos inflamatorios fisiopatológicos.<sup>20</sup>

El impacto real de la VIS en el desarrollo de ictus en poblaciones de gran altitud no ha sido demostrado en estudios epidemiológicos, principalmente porque se han realizado pocos, se han incluido estudios ecológicos o las ciudades eran a baja altitud,<sup>21</sup> y los resultados fueron contradictorios. Por ejemplo, en un gran estudio realizado en Suiza, un aumento de 1000 m en la altitud se asoció con una disminución del 12% en el riesgo de accidente cerebrovascular.<sup>22</sup> Sin embargo, la ciudad más alta se encontraba a 1960m, tal altitud es insuficiente para observar todos los cambios fisiológicos que ocurren en las grandes altitudes.<sup>6</sup> De igual manera, en otro estudio ecológico realizado en los EE.UU.,<sup>23</sup> los investigadores encontraron que el riesgo de ictus disminuyó a mayores altitudes. Sin embargo, la asociación en el estudio de EE.UU. puede haber estado influenciada por factores de confusión relacionados con el estilo de vida. En un estudio exploratorio realizado en Puno, Perú (3835 m), la población residente parecía tener un menor riesgo de desarrollar un ictus. Sin embargo, los investigadores reconocieron que el número de casos en Puno probablemente fue subestimado debido al menor acceso a los servicios de salud.<sup>24</sup> Por el contrario, un estudio reciente realizado en China en el que participaron aldeanos que vivían a 4200 m demostró que el ictus tiene un mayor impacto y ocurre con mayor frecuencia

en el subconjunto de población relativamente joven.<sup>25</sup> Teniendo en cuenta toda la evidencia, el impacto clínico de VIS en los residentes que viven a grandes altitudes sigue siendo un tema de controversia y debate.

Este estudio tiene limitaciones. En primer lugar, las mediciones de la VIS no son necesariamente representativas de la VIS dentro de vasos pequeños. Las VIS en los vasos pequeños pueden verse más influenciados por otros fenómenos físicos (p. ej., el límite de estrés elástico), que están dominados por los efectos del esfuerzo cortante.<sup>3</sup> Sin embargo, este efecto es teórico y no es posible medir directamente la VIS en vasos pequeños.<sup>14</sup> En segundo lugar, el grupo de control solo representó un pequeño grado de la verdadera variabilidad de la VIS en poblaciones que viven a gran altura. En residentes sin comorbilidades, las diferencias en VIS pueden ser aún mayores. Finalmente, aunque identificamos a la VIS como un factor asociado con el desarrollo de ictus, nuestros hallazgos son de asociación más que de causalidad, ya que no medimos la viscosidad prospectivamente, y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que impulsan esta asociación requieren más investigación.

### Conclusiones

Los pacientes con ictus que residen en altitudes elevadas tienen VIS elevadas independientemente del subtipo. Sin embargo, los pacientes con el subtipo de oclusión de vasos pequeños tenían la VIS más alta de todos los pacientes incluidos en este estudio. El mecanismo fisiopatológico de la asociación entre VIS e ictus no está claro, pero una mayor comprensión de esta asociación podría orientar futuros objetivos terapéuticos y contribuir al desarrollo de medidas preventivas específicas para los habitantes que viven en altitudes elevadas.

### Referencias

1. Abanto C, et al. Challenges of Thrombolysis in a Developing Country: Characteristics and Outcomes in Peru. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020; 29: 104819. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104819>
2. Celik T, Balta S, Ozturk C, Iyisoy A. Whole Blood Viscosity and Cardiovascular Diseases: A Forgotten Old Player of the Game. *Medical Principles and Practice*. 2016; 25: 499-500. <https://doi.org/10.1159/000446916>
3. Cho YI, Cho DJ. Hemorheology and Microvascular Disorders. *Korean Circ J*. 2011; 41: 287-295. <https://doi.org/10.4070/kcj.2011.41.6.287>
4. Furukawa K, et al. Increased Blood Viscosity in Ischemic Stroke Patients with Small Artery Occlusion Measured by an Electromagnetic Spinning Sphere Viscometer. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016; 25: 2762-2769. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.07.031>
5. Song SH, et al. Elevated blood viscosity is associated with cerebral small vessel disease in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurology*. 2017; 17: 20. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0808-3>
6. Wilson MH, Newman S, Imray CH. The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Lancet Neurology*. 2009; 8: 175-191. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70014-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70014-6)
7. Stauffer E, et al. Blood viscosity and its determinants in the highest city in the world. *J Physiol*. 2020; 598: 4121-4130. <https://doi.org/10.1113/jp279694>
8. Cabrales P, Govender K, Williams AT. What determines blood viscosity at the highest city in the world? *The Journal of Physiology*. 2020; 598: 3817-3818. <https://doi.org/10.1113/JP280206>
9. Monge Cassinelli C, León Velarde F, Lerner de Bigio D. *El reto fisiológico de vivir en los Andes*. 1ra Ed, Lima: Instituto Francés de Estudios Andinos. 2003.
10. Adams HP, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. *Stroke*. 1993; 24: 35-41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
11. Baskurt OK, et al. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2009; 42: 75-97. <https://doi.org/10.3233/ch-2009-1202>
12. Frolov SV, et al. Newtonian and non-newtonian blood flow at a 90-bifurcation of the cerebral artery: a comparative study of fluid viscosity models. *J Mech Med Biol*. 2018; 18: 1850043. <https://doi.org/10.1142/s0219519418500434>
13. Armstrong M, Scully M, Clark M, Corrigan T, James C. A simple approach for adding thixotropy to an elasto-visco-plastic rheological model to facilitate structural interrogation of human blood. *Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics*. 2021; 290: 104503. <https://doi.org/10.1016/j.jnnfm.2021.104503>
14. Ascolese M, Farina A, Fasano A. The Fähreus-Lindqvist effect in small blood vessels: how does it help the heart? *J Biol Phys*. 2019; 45: 379-394. <https://doi.org/10.1007/s10867-019-09534-4>
15. Chang TS, Jensen MB. Haemodilution for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014: Cd000103. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000103.pub2>
16. Brown M, Marshall J. Regulation of cerebral blood flow in response to changes in blood viscosity. *Lancet*. 1985; 325: 604-609. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92145-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92145-2)
17. Valadão Cardoso, A. An experimental erythrocyte rigidity index (Ri) and its correlations with Transcranial Doppler velocities (TAMMV), Gosling Pulsatility Index PI, hematocrit, hemoglobin concentration and red cell distribution width (RDW). *PLoS One*. 2020; 15: e0229105. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229105>

18. Cecchi E, et al. Hyperviscosity as a Possible Risk Factor for Cerebral Ischemic Complications in Atrial Fibrillation Patients. *American Journal of Cardiology*. 2006; 97: 1745-1748. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.01.034>
19. Lee CH, Jung KH, Cho DJ, Jeong SK. Effect of warfarin versus aspirin on blood viscosity in cardioembolic stroke with atrial fibrillation: a prospective clinical trial. *BMC Neurology*. 2019; 19: 82 . <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1315-5>
20. Korantzopoulos P, et al. Inflammation and atrial fibrillation: A comprehensive review. *Journal of Arrhythmia*. 2018; 34: 394-401. <https://doi.org/10.1002/joa3.12077>
21. Syed MJ, Khatri IA, Alamgir W, Wasay M. Stroke at Moderate and High Altitude. *High Altitude Medicine & Biology*. 2021; 23(1): 1-7. <https://doi.org/10.1089/ham.2021.0043>
22. Faeh D, Gutzwiller F, Bopp M. Lower Mortality From Coronary Heart Disease and Stroke at Higher Altitudes in Switzerland. *Circulation*. 2009; 120: 495-501. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.819250>
23. Ezzati M, et al. Altitude, life expectancy and mortality from ischaemic heart disease, stroke, COPD and cancers: national population-based analysis of US counties. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2012; 66: e17-e17. <https://doi.org/10.1136/jech.2010.112938>
24. Lazo-Porras M, et al. Population-based stroke incidence estimates in Peru: Exploratory results from the CRONICAS cohort study. *The Lancet Regional Health*. 2022: 100083. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100083>
25. Liu M, et al. Acute Ischemic Stroke at High Altitudes in China: Early Onset and Severe Manifestations. *Cells*. 2021; 10:809. <https://doi.org/10.3390/cells10040809>

# Experiencia de aprendizaje autorregulado y su efecto en el rendimiento académico de universitarios de primer año

## *Self-regulated learning experience and its effect on the academic performance of first-year university students*

Francisco Gálvez-Gamboa,<sup>1</sup> Palmenia Pinochet-Quiroz,<sup>2</sup> Nancy Lepe-Martínez,<sup>3</sup> Hernán Cabrera Lolic<sup>4</sup>

### Resumen

Una de las variables relevantes y predictoras en la explicación del rendimiento académico de los estudiantes universitarios es la autorregulación del aprendizaje. Es por ello que, se convierte en una de las áreas necesarias de desarrollar y promover principalmente en los primeros años de vida universitaria. El objetivo de este estudio fue analizar el efecto de la experiencia de aprendizaje sobre la autorregulación del aprendizaje, autoeficacia para la regulación del estudio, disposición al estudio y rendimiento académico en estudiantes universitarios de primer año. El método tiene un enfoque cuantitativo con datos de corte transversal en una muestra compuesta por 115 estudiantes universitarios de una carrera del área de Ingeniería. El procesamiento de los datos se realizó con el método de Mínimos Cuadrados Parciales. Los resultados muestran que las experiencias de aprendizaje tienen un efecto positivo sobre las variables en estudio y en específico sobre el rendimiento académico. Ello implica que las experiencias del estudiante en el proceso de aprendizaje, donde especialmente relevantes resultan las prácticas docentes para promover la autorregulación del aprendizaje, tienen un efecto directo sobre su desempeño académico.

**Palabras clave:** autorregulación del aprendizaje, rendimiento académico, prácticas docentes, experiencia de aprendizaje, estudiantes universitarios

### Abstract

One of the relevant and predictive variables in explaining the academic performance of university students is self-regulation learning. This is why it becomes one of the necessary areas to develop and promote, especially in the first years of university life. The aim of this study was to analyze the effect of learning experience on self-regulation of learning, self-efficacy for study regulation, willingness to study and academic performance in first-year university students. The method has a quantitative approach with cross-sectional data in a sample composed of 115 university students of a career in the area of Engineering. Data processing was performed using the Partial Least Squares method. The results show that learning experiences have a positive effect on the variables under study and specifically on academic performance. This implies that the student's experiences in the learning process, where teaching practices to promote self-regulation learning are especially relevant, have a direct effect on their academic performance.

**Keywords:** self-regulated learning, academic performance, teaching practices, learning experience, university students

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 1, 2024

### Introducción

La diversidad de estudiantes que actualmente se observa en las aulas universitarias ha generado amplio interés científico. Ello considerando que ha significado desafíos que involucran implementar estrategias tanto en la docencia como para el estudiante en procesos como la adaptación a los primeros años de vida universitaria.<sup>1,2</sup> En este ámbito, la autorregulación del aprendizaje se ha convertido en una de las competencias y predictores claves

para el rendimiento y éxito académico debido al impacto que tiene su desarrollo y promoción como medio para reducir el abandono o deserción universitaria.

La autorregulación del aprendizaje (ARA) se refiere al control propio del rendimiento cognitivo antes, durante y después del proceso de aprendizaje.<sup>3,4</sup> Autores<sup>5</sup> establecen que se refiere al aprendizaje que resulta de pensamientos y comportamientos autogenerados orientados a los objetivos de aprendizaje. Las estrategias de aprendi-

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Sociales y Económicas, Departamento de Economía y Administración, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile

<sup>2</sup>Dirección General de Docencia, Centro de Desarrollo e Innovación Docente, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile

<sup>3</sup>Facultad de Ciencias de la Educación, Departamento de Diversidad e Inclusividad Educativa, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile

<sup>4</sup>Facultad de Ciencias de la Ingeniería, Departamento de Obras Civiles, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile

Correspondencia:

Nancy Lepe-Martínez

Avenida San Miguel N° 3605,

Facultad de Ciencias de la Educación

Universidad Católica del Maule

Talca, Chile

E-mail: nlepe@ucm.cl

zaje autorregulado han adquirido bastante importancia en los últimos años, principalmente dado que se ha demostrado su efecto en la predicción del desempeño de los estudiantes<sup>6,7</sup> como también la relevancia de ser desarrollada desde los primeros años de vida.<sup>8</sup> Se ha demostrado<sup>9</sup> que las estrategias de autorregulación influyen en aspectos relacionados con las emociones hacia el aprendizaje, las estrategias de aprendizaje cognitivas y el rendimiento académico.

Entre los modelos más estudiados que explican el proceso de autorregulación del aprendizaje en el contexto educacional, se encuentra el modelo trifásico de Barry Zimmerman,<sup>10</sup> un modelo cíclico, interdependiente con una perspectiva social-cognitiva y el modelo de Paul Pintrich<sup>11</sup> basado en una perspectiva socio-cognitiva de fases independientes. Curione basado en Pintrich<sup>12</sup> puntualiza cuatro asunciones teóricas básicas de la perspectiva autorregulación del aprendizaje:

1. La *asunción activa constructiva*: los aprendices son vistos como participantes activos de su proceso de aprendizaje.
2. La *asunción del potencial control*, los aprendices pueden potencialmente monitorear, controlar y regular ciertos aspectos de su cognición, motivación y conducta, así como algunos elementos de su ambiente.
3. Las *metas, criterios o estándares* a través de los cuales se establece una comparación que permite evaluar el progreso en el aprendizaje y realizar ajustes y correcciones en caso de ser necesario y, finalmente;
4. Las *actividades autorregulatorias* son mediadoras entre las características personales, contextuales y el rendimiento académico.

El enfoque del aprendizaje autorregulado aborda los aspectos cognitivos, motivacionales y emocionales que intervienen en el aprendizaje.<sup>13,14</sup> Se ha evidenciado<sup>15</sup> la relación entre experiencia de aprendizaje y rendimiento académico, donde aquellos estudiantes que tienen niveles favorables de experiencia, muestran también un mejor desempeño. En este sentido las prácticas pedagógicas que tienen los docentes en las asignaturas y el desarrollo de habilidades de autorregulación del aprendizaje influyen directamente en el rendimiento académico de sus estudiantes.<sup>16</sup>

Otras investigaciones han argumentado la necesidad de que los docentes fomenten estas competencias, sin embargo, la instrucción que se realiza es poco frecuente y eficaz.<sup>17</sup> Lo anterior debido al escaso conocimiento sobre esta temática.<sup>18-20</sup> Además, algunos estudios<sup>16</sup> han demostrado que la percepción de buena enseñanza y la existencia de metas y objetivos claros se relaciona con un enfoque profundo de aprendizaje y, por otra parte, una incoherencia en las evaluaciones y alta carga de trabajo se relaciona con un enfoque superficial.

La autoeficacia en el proceso de planificación del estudio es un conjunto de creencias que tienen los estudiantes acerca de sus capacidades siendo clave en el proceso de control de la autorregulación.<sup>21</sup> Así, los estudiantes con creencias de autoeficacia positiva hacia el aprendizaje son más motivados y tienen mejor rendimiento académico por las estrategias de autorregulación que utilizan en sus tareas y para preparar la actividad de estudio, impactando en su esfuerzo, persistencia y logro de metas académicas. Es así que la autoeficacia y autorregulación son componentes fundamentales en la implicación de los estudiantes en sus metas académicas. Es posible notar que, un alto nivel de autoeficacia otorga la posibilidad de un mejor rendimiento académico.<sup>22</sup>

En consecuencia, como se plantea en un estudio,<sup>23</sup> los estudiantes que son denominados “autorregulados” coinciden con aquellos a los que se les considera de alto rendimiento y alta capacidad. Estos últimos utilizan un conjunto de estrategias cognitivas y saben dónde, cuándo y por qué utilizarlas, gestionan sus procesos mentales hacia el logro de metas, presentan creencias motivacionales, planifican y controlan el tiempo, presentan mayores intentos por participar en el control y regulación de las tareas académicas, entre otros, que le permiten enfrentar con menor dificultad sus procesos de aprendizaje. En esta misma línea, la organización es una de las estrategias cognitivas de aprendizaje más utilizada por los estudiantes con procesamiento profundo y es una de las que destaca al igual que la autorregulación dado que su utilización genera mayor rendimiento académico.<sup>24,25</sup>

Por otro lado, las estrategias metacognitivas han sido consideradas relevantes en el aprendizaje autorregulado, dado que se vinculan estrechamente con el rendimiento de los estudiantes.<sup>14</sup> En este punto, tareas como la organización son consideradas una de las más sencillas y que permiten integrar la información de manera significativa.<sup>26</sup> También, debido a que, se puede segmentar en la organización del entorno, donde se desarrolla el aprendizaje, y de la tarea. Conjuntamente, un estudio<sup>27</sup> concluye que es fundamental el desarrollo de la habilidad de organización, pues permite ordenar las tareas y el entorno de aprendizaje, con la finalidad de que los estudiantes logren los objetivos propuestos y el éxito a nivel académico además de ser necesario capacitar al profesorado para que pueda promover esta estrategia desde los primeros niveles de enseñanza.

Las diferentes investigaciones que existen en relación a la autorregulación del aprendizaje han demostrado este vínculo directo con el rendimiento académico, deserción y abandono escolar. A través de ellas se concluye que los estudiantes que se consideran autorregulados alcanzan un mayor rendimiento siendo capaces de utilizar diferentes recursos y estrategias metacognitivas, y motivacionales para mejorar su desempeño.<sup>1,28,29</sup> Por ejemplo, estudios<sup>30</sup> analizaron la influencia de la autorregulación

sobre el rendimiento académico en estudiantes de secundaria estableciendo que los procesos de autorregulación conductual y cognitiva afectan de manera directa y significativa al rendimiento de los estudiantes en matemática. Así, dentro de las implicancias establecen la necesidad de que los profesores fomenten la adopción de procesos de autorregulación del aprendizaje en sus estudiantes.

Por otra parte,<sup>6,31</sup> se ha demostrado que las estrategias cognitivas y metacognitivas asociadas a la autorregulación predicen el desempeño de los estudiantes. Otro trabajo desarrollado<sup>9</sup> demostró el impacto directo de la autorregulación del aprendizaje sobre el rendimiento académico en estudiantes universitarios, concluyendo que los profesores y las instituciones deberían crear ambientes proclives al desarrollo de la autorregulación del aprendizaje considerando su impacto sobre el desempeño académico. También, establecieron un modelo predictivo<sup>32</sup> para el riesgo de abandono en educación superior en el cual concluyeron que las dimensiones asociadas a planificación del estudio, toma de apuntes y variables relacionadas a la autorregulación del aprendizaje son predictivas para el riesgo de abandono en educación superior.

A pesar de lo anterior, también hay estudios<sup>4</sup> que argumentan que si bien la autorregulación produce un impacto positivo sobre el rendimiento académico, no todas las estrategias lo impactan de la misma manera. Así mismo, se ha concluido que, si bien se conoce el impacto de la autorregulación sobre el rendimiento académico, se desconocen en gran medida los mecanismos a través de los cuales se produce este efecto.<sup>33</sup> Lo anterior, recoge y reconoce la importancia de indagar en la temática tomando en consideración la importancia de la autorregulación en el proceso de aprendizaje de los estudiantes.

## **Metodología**

### **Diseño**

Se utilizó un diseño cuantitativo para abordar el objetivo de investigación. Se recogieron los datos a través de un cuestionario con corte transversal (en un momento del tiempo) al término de la primera mitad del semestre académico. El rendimiento académico se obtuvo a partir de las calificaciones de los estudiantes en las actividades curriculares de Cálculo I e Introducción a la Ingeniería. El presente estudio se realizó a partir de una muestra de 115 estudiantes de primer año de una escuela de Ingeniería en una universidad regional de Chile, con una edad promedio de 19,11 años (DE = 1,51). De estos, un 20,69% son mujeres y 79,31% son hombres.

### **Instrumentos**

Se utilizó una batería de instrumentos del Programa Intracurricular de Facilitación de Competencias de Disposición al Aprendizaje en Estudiantes Universitarios<sup>34</sup> compuesto por tres cuestionarios que miden la autorre-

gulación del aprendizaje en diferentes áreas. La batería se compone originalmente por 28 ítems que se divide en tres dimensiones o cuestionarios:

1. “*Experiencia de aprendizaje:*” cuestionario de percepción de la calidad del aprendizaje en educación superior (CEQ - Course Experience Questionnaire), instrumento que incluye un conjunto de factores que operan como indicadores de la calidad de la docencia según la perspectiva de los estudiantes. Se utilizaron solo dos factores que han mostrado adecuados niveles de fiabilidad y validez interna en aplicaciones con estudiantes universitarios.<sup>16</sup> Las dimensiones corresponden a: (a) Metas y Objetivos Claros (4 ítems) y (b) Carga de trabajo (4 ítems), utilizados con frecuencia en trabajos empíricos con estudiantes (17,35). Los ítems se responden en una escala Likert de 7 puntos (1= totalmente en desacuerdo; 7 = totalmente de acuerdo).
2. “*Autoeficacia para la Autorregulación del Estudio (CAPADE):*” este cuestionario aborda las estrategias que el estudiante hace para aprender.<sup>21</sup> Se compone de 9 ítems que tributan a una dimensión principal y tres secundarias definidas teóricamente: (a) establecimiento de objetivos de académicos (b) gestión del tiempo académico y (c) organización de recursos materiales y ambientales. Cada una de estas dimensiones consta de tres ítems, los que se responden en una escala Likert de 7 puntos (1= nada seguro; 7 = totalmente seguro).
3. “*Disposición al estudio:*” este instrumento analiza la percepción del estudiante acerca de las actividades efectuadas para gestionar el tiempo académico, en su propuesta inicial.<sup>34</sup> Se construyó con el objetivo de evaluar los aprendizajes de los estudiantes tras realizar el programa de entrenamiento. Se compone de 11 ítems agrupados en un solo factor, los que se responden en una escala Likert de 7 puntos (1= totalmente en desacuerdo; 7 = totalmente de acuerdo).

### **Procesamiento de datos**

Se analizaron los datos a nivel descriptivo y la normalidad de la distribución de las variables en estudio (ver Tabla 1). Dada la no normalidad de algunas variables y la complejidad del modelo que se pretendía evaluar, se optó por utilizar Mínimos Cuadrados Parciales (en adelante, PLS). Este tipo de modelos es apropiado para estimar modelos de relaciones considerando la no normalidad y muestras pequeñas, como es el caso de estudio. PLS estima simultáneamente las relaciones de reactivos y constructos, además de los recorridos del modelo teórico a través de un algoritmo de iteraciones.<sup>36</sup> Las puntuaciones de los constructos latentes son utilizadas para obtener los coeficientes de las regresiones parciales.

Se procesaron los datos utilizando el software Rstudio y el paquete psplm.<sup>37</sup> A partir del análisis PLS



se analizaron en primer lugar las comunalidades de los reactivos sobre cada variable latente. El procesamiento de los datos se realizó en dos momentos. En el primer procesamiento se depuraron los instrumentos iniciales considerando como punto de corte que los reactivos en el instrumento tuvieran al menos comunalidad de 0.40. En resultados se examinan además indicadores sobre confiabilidad, validez discriminante y convergente. En el segundo procesamiento, se estimó el modelo teórico a partir del algoritmo de esquema de presentación de estructuras y los resultados se presentan en términos de los coeficientes de trayectoria. Se evaluó además el coeficiente de determinación y se estudió la consistencia de las estimaciones utilizando la técnica de bootstrapping.

## Resultados

La Tabla 1 muestra los resultados del primer análisis de depuración de reactivos en el cual se tomó como criterio de decisión eliminar aquellos reactivos que ponderaron una comunalidad inferior al límite de .40. También, se muestran los indicadores del modelo de medición. En términos generales, se puede apreciar indicadores de confiabilidad y validez adecuados respecto de sus valores de referencia eliminando los ítems con comunalidades inferiores a .40 ( $\alpha > .70$ ;  $CR > .70$ ;  $AVE > .50$ ).

La Tabla 2 muestra la descripción de los datos en términos de tendencia central y distribución de la variable dependiente rendimiento académico y las puntuaciones totales de los ítems para los instrumentos de medición.

**Tabla 1.** Análisis de comunalidades instrumento inicial.

	M	DE	Carga factorial	Comunalidad	Decisión	Todos los ítems			Eliminando los ítems		
						??	CR	AVE	??	CR	AVE
Experiencia de aprendizaje						.80	.85	.41	.792	.858	.545
						1	2	7			
p1	3.8	1.7	.752	.566	No eliminar						
	4	0									
p2	3.3	1.6	.697	.485	No eliminar						
	4	3									
p3	3.6	1.4	.683	.466	No eliminar						
	4	5									
p4	4.3	1.4	.739	.546	No eliminar						
	4	9									
p5	4.5	1.4	.694	.481	No eliminar						
p6	5.6	1.3	.499	.248	Eliminar						
	8	4									
p7	5.2	1.2	.557	.310	Eliminar						
	7	1									
p8	4.2	1.5	.484	.234	Eliminar						
	3	7									
Autoeficacia para la autorregulación del estudio						.85	.88	.46	.852	.887	.524
						5	7	2			
p1	5.4	1.4	.617	.381	Eliminar						
	8	2									
p2	4.1	1.6	.644	.415	No eliminar						
	3	3									
p3	5.1	1.4	.600	.361	Eliminar						
	0	1									
p4	4.5	1.4	.702	.493	No eliminar						
	0	6									
p5	5.4	1.3	.712	.507	No eliminar						
	5										
p6	4.1	1.5	.767	.589	No eliminar						
	5	2									
p7	4.1	1.5	.658	.432	No eliminar						
	7	0									
p8	5.2	1.4	.674	.455	No eliminar						
	6	6									
p9	4.3	1.4	.728	.529	No eliminar						
	7	2									
Disposición al estudio						.86	.89	.43	.887	.911	.590
						6	5	8			
p1	5.3	1.3	0.499	0.249	Eliminar						
	9	0									
p2	5.1	1.1	0.561	0.315	Eliminar						
	4	5									
p3	4.4	1.4	0.719	0.517	No eliminar						
	1	8									
p4	3.6	1.8	0.789	0.623	No eliminar						
	0	4									
p5	3.7	1.7	0.835	0.697	No eliminar						
	6	9									
p6	3.4	1.7	0.839	0.705	No eliminar						
	2	5									

La prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov muestra en algunos casos que no existe normalidad en las variables en estudio ( $p < .050$ ), lo que justifica la elección del modelo de procesamiento de datos basado en PLS.

La Figura 1 muestra los resultados del análisis PLS realizado, para las diferentes rutas basadas en las hipótesis propuestas. En la Tabla 3, se muestran además los resultados en términos de efectos directos, indirectos y totales, de la partida original y el bootstrapping realizado. Es posible evidenciar que, la experiencia de aprendizaje tiene un efecto directo sobre el rendimiento académico ( $\beta=.111$ ;  $p < .100$ ). Ello asociado a un camino claro, con objetivos y metas que para los estudiantes han sido establecidos y una carga de trabajo que permite desarrollar las

tareas en la asignatura. Por otro lado, se constata un efecto directo de la experiencia de aprendizaje sobre las variables asociadas a la autoeficacia ( $\beta=.380$ ;  $p < .001$ ). y disposición al estudio ( $\beta=.293$ ;  $p < .001$ ). Además, la experiencia de aprendizaje muestra un efecto indirecto sobre la variable rendimiento académico, la que es mediada por la autoeficacia y disposición al estudio ( $\beta=.083$ ;  $p < .001$ ).

### Discusión

La investigación tuvo como objetivo analizar el efecto de la experiencia de aprendizaje sobre la autorregulación, autoeficacia, disposición al estudio y rendimiento académico en universitarios de la carrera de Ingeniería. Los resultados obtenidos evidencian que la experiencia de aprendizaje,

**Tabla 2.** Descriptivos y normalidad.

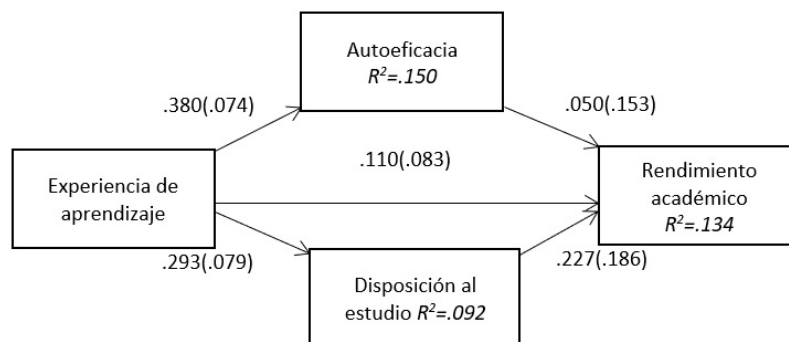
	Nro. ítems	M	DE	ME	Min.	Máx.	Asimetría	Curtosis	Prueba de normalidad
Rendimiento académico <sup>1</sup>	No aplica	4.149	1.106	4.2	1	6.2	-.522	.097	D=.081; p=.062
Experiencia de aprendizaje	5	19.670	5.697	19	7	35	.424	.051	D=.066; p=.247
Autoeficacia	7	27.887	6.421	27	12	42	.070	-.330	D=.085; p=.038
Disposición al estudio	7	28.322	8.698	28	11	47	.002	-.986	D=.075; p=.118

<sup>1</sup> La variable rendimiento académico corresponde a las calificaciones (entre 1 y 7) de los estudiantes en las asignaturas de Cálculo e Introducción a la Ingeniería del primer semestre de la carrera.

**Tabla 3.** Efectos directos, indirectos y totales.

	Directo	Original Indirecto	Total	Directo	Bootstrap Indirecto	Total	Conclusión
H1	.121 (.096)	.076*** (.026)	.197*** (.096)	.111* (.084)	.083*** (.024)	.194*** (.069)	Soportada
H2	.039 (.147)		.039 (.147)	.050 (.153)		.050 (.153)	No soportada
H3	.227* (.143)		.227* (.143)	.227 (.186)		.227 (.186)	Parcialmente soportada
H4	.349 (.090)		.349 (.090)	.380*** (.074)		.380*** (.074)	Soportada
H5	.271 (.091)		.271 (.091)	.293*** (.079)		.293*** (.079)	Soportada

Nota: niveles de significancia: \*\*\*99%, \*\*95%, \*90%. Coeficientes estandarizados, entre paréntesis se muestra errores estándar.



**Figura 1.** Resultados coeficientes con bootstrapping.

durante el semestre académico, impacta positivamente al rendimiento académico, tal como lo identificaron otros estudios sobre el tema.<sup>15,16</sup> Ello implica que, aquellos estudiantes que tienen niveles favorables de experiencia, es decir, han percibido con mayor claridad los objetivos y administran de mejor manera la carga académica, muestran también un mejor rendimiento académico. Este resultado es relevante, puesto que es posible notar que la experiencia de aprendizaje puede ser monitoreada por los docentes. Por ello las prácticas y formación docente al momento de promover la autorregulación del aprendizaje resultan cruciales en el desempeño estudiantil de primer año, tal como mencionan estudios del área.<sup>18,19</sup>

Por otro lado, se identifica que, para este caso particular, la autorregulación no es significativa para explicar el rendimiento de los estudiantes en este tipo de asignaturas. Este aspecto resulta interesante ya que contrasta con lo obtenido en otros estudios.<sup>1,23,28,29</sup> Esto podría explicarse por diferentes variables del grupo estudiado, ya sea nivel, baja capacidad de autorregulación, grupo heterogéneo, entre otros, aspecto que en estudios<sup>21,33</sup> también dejan en evidencia puesto que argumentan que no todas las estrategias impactan de la misma manera a pesar de reconocer que la autorregulación sí tiene un impacto positivo en el rendimiento.

En el estudio también se prueba que, la autoeficacia para la autorregulación del estudio (lo que el estudiante hace para aprender) durante el semestre impacta positivamente sobre el rendimiento académico de los estudiantes, por ende, este proceso de planificación puede influir en el rendimiento académico. Las investigaciones establecen que un alto nivel de autoeficacia es clave en el control de la autorregulación del aprendizaje puesto que influye en el esfuerzo y la persistencia de los estudiantes en la realización de tareas, en consecuencia, en un mejor desempeño académico.<sup>21,22</sup> Otros estudios también muestran que en este proceso una de las estrategias clave y más utilizada es la organización, su disposición al estudio, dado que existe una mayor probabilidad de que obtengan mejores resultados en sus actividades curriculares.<sup>21,25</sup> Es por ello que, resulta fundamental su desarrollo, cuestión que puede ser potenciada con docentes capacitados en técnicas y estrategias que permitan a los estudiantes organizarse adecuadamente.<sup>27</sup>

El estudio además permite evidenciar que, la experiencia de aprendizaje impacta positivamente a las estrategias de disposición al estudio que el estudiante implementa durante su proceso de aprendizaje que se asocian a las de organización. Esto da cuenta que el rol que tiene el docente en la formación de sus estudiantes y en el contexto es fundamental, si existe una docencia centrada en el estudiante más que transmitir contenidos impactará de manera positiva en el rendimiento académico y en las estrategias que emplea para aprender de manera profunda, por lo cual en relación a las áreas evaluadas si estas son trabajadas por el docente impactarán positivamente en el logro de aprendizajes. Por ejemplo, dar a conocer lo que se espera del

estudiante en la actividad curricular, especificar la carga de trabajo para cada actividad y ayudar en su comprensión, dar a conocer las exigencias, entre otros, son técnicas que se vuelven relevantes para el apoyo de la autorregulación de los estudiantes.<sup>1</sup> Así, y si bien estas prácticas docentes son claves para el fomento de la autorregulación también hay estudios que determinan que son insuficientes y que es necesario que los docentes reflexionen más sobre sus procesos de enseñanza y aprendizaje en estas áreas.<sup>19,20,38</sup>

## Conclusiones

Este estudio permitió determinar que existe una relación positiva y directa entre las dimensiones de experiencia de aprendizaje, autoeficacia, disposición al estudio y el rendimiento académico en estudiantes de la carrera de Ingeniería. Debido a lo anterior, resulta relevante desarrollar programas formativos, tanto para docentes como para estudiantes, que permitan la promoción de estas habilidades con la finalidad de favorecer la permanencia y progresión de los estudiantes y en consecuencia el éxito académico. Como implicancias prácticas está el hecho que, se ha evidenciado que una mejor experiencia de aprendizaje incide directamente en el desempeño, pero también tiene un efecto de mediación en variables como la autoeficacia y disposición al estudio. Estas habilidades cognitivas en los estudiantes podrían ser mayormente aprovechadas y estimuladas si se cuenta con docentes capacitados para favorecer la experiencia de aprendizaje de los estudiantes.

## Referencias

1. Dignath C, Veenman MVJ. The Role of Direct Strategy Instruction and Indirect Activation of Self-Regulated Learning—Evidence from Classroom Observation Studies. *Educ Psychol Rev.* 2021;33(2):489-533. <https://doi.org/10.1007/s10648-020-09534-0>
2. Gómez Martínez J, Romero Medina A. Enfoques de aprendizaje, autorregulación y autoeficacia y su influencia en el rendimiento académico en estudiantes universitarios de Psicología. *Eur J Investig Health Psychol Educ [Internet].* 2019;9(2):95-107. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.30552/ejihpe.v9i2.323>
3. Besserra-Lagos D, Lepe-Martínez N, Ramos-Galarza C. Las Funciones Ejecutivas del Lóbulo Frontal y su asociación con el Desempeño Académico de Estudiantes de Nivel Superior. *Rev Ecuat Neurol [Internet].* 2018;27(3):51-56. Disponible en: <https://revecuat-neurol.com/wp-content/uploads/2019/04/2631-2581-rneuro-27-03-00051.pdf>
4. Li J, Ye H, Tang Y, Zhou Z, Hu X. What Are the Effects of Self-Regulation Phases and Strategies for Chinese Students? A Meta-Analysis of Two Decades Research of the Association Between Self-Regulation and Academic Performance. *Front Psychol.* 2018;9:2434. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02434>

5. Schunk DH, Zimmerman BJ. Self-Regulation and Learning. En: Weiner I, editor. *Handbook of Psychology*, Second Edition. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2012.
6. Mohammadi RR, Saeidi M, Ahangari S. Self-regulated learning instruction and the relationships among self-regulation, reading comprehension and reading problem solving: PLS-SEM approach. *Cogent Education*. 2020;7(1):1746105. <http://dx.doi.org/10.1080/2331186X.2020.1746105>
7. Anthonysamy L, Koo AC, Hew SH. Self-regulated learning strategies and non-academic outcomes in higher education blended learning environments: A one decade review. *Educ Inf Technol*. 2020;25(5):3677-3704. <https://doi.org/10.1007/s10639-020-10134-2>
8. Caffarena Barcenilla C, Rojas-Barahona C. La autorregulación en la primera infancia: avances desde la investigación. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2019;28(2):37-49.
9. Hayat AA, Shateri K, Amini M, Shokrpour N. Relationships between academic self-efficacy, learning-related emotions, and metacognitive learning strategies with academic performance in medical students: a structural equation model. *BMC Med Educ*. 2020;20(1):76. <https://doi.org/10.1186/s12909-020-01995-9>
10. Zimmerman BJ. Attaining Self-Regulation. En: *Handbook of Self-Regulation*. Elsevier; 2000. p. 13-39.
11. Pintrich PR. The Role of Goal Orientation in Self-Regulated Learning. En: *Handbook of Self-Regulation*. Elsevier; 2000. p. 451-502.
12. Curione K, Huertas JA, Ortuño V, Gründler V, Píriz L. Validación del bloque estrategias de aprendizaje del MSLQ con estudiantes universitarios uruguayos. *Interam J Psychol*. 2019;53(1):66-80. <https://doi.org/10.30849/rip/ijp.v53i1.908>
13. Panadero E. A Review of Self-regulated Learning: Six Models and Four Directions for Research. *Front Psychol*. 2017;8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00422>
14. Vásquez AS. Estrategias de aprendizaje de estudiantes universitarios como predictores de su rendimiento académico. *Rev Complut Educ*. 2021;32(2):159-170. <https://doi.org/10.5209/ceed.68203>
15. González C, Montenegro H, López L, Munita I, Collao P. Relación entre la experiencia de aprendizaje de estudiantes universitarios y la docencia de sus profesores. *Calid Educ*. 2011;(35):21-49. <http://dx.doi.org/10.31619/caledu.n35.95>
16. Marchant J, Fauré J, Abricot N. Adaptación y Validación Preliminar del SPQ y el CEQ Para el Estudio de la Formación en Docencia Universitaria en el Contexto Chileno. *Psykhé* [Internet]. 2016 [citado el 22 de febrero de 2023];25(2):1-18. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/psykhe/v25n2/art10.pdf>
17. González C, López L, Montenegro H. Análisis de confiabilidad y de validez del instrumento Course Experience Questionnaire (CEQ). *Educación y Educadores* [Internet]. 2012 [citado el 25 de febrero de 2023];15(1):63-78. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=83424040005>
18. Cai R, Wang Q, Xu J, Zhou L. Effectiveness of Students' Self-Regulated Learning during the COVID-19 Pandemic. *Sci Insigt*. 2020;34(1):175-82. <https://doi.org/10.15354/si.20.ar011>
19. Peel KL. Everyday classroom teaching practices for self-regulated learning. *Issu Educ Res* [Internet]. 2020 [citado el 5 de enero de 2023];30(1):260-282. Disponible en: <https://api.core.ac.uk/oai/oai:eprints.usq.edu.au:37968>
20. Sáez-Delgado F, López-Angulo Y, Mella-Norambuena J, Casanova D. Prácticas docentes para promover la autorregulación del aprendizaje durante la pandemia COVID-19: escalas de medición y modelo predictivo. *Form Univ*. 2022;15(1):95-104. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-50062022000100095>
21. Sáez F, Bustos C, Díaz A. Autoeficacia cuestionario de autorregulación de estudio readiness. *Rev Aval Psicol*. 2017;17(01). <http://dx.doi.org/10.15689/ap.2017.1701.10.13348>
22. Covarrubias-Apablaza CG, Acosta-Antognoni H, Mendoza-Lira M. Relación de Autorregulación del Aprendizaje y Autoeficacia General con las Metas Académicas de Estudiantes Universitarios. *Form Univ*. 2019;12(6):103-114. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-50062019000600103>
23. Pinochet-Quiroz P, Lepe-Martínez N, Gálvez-Gamboa F, Ramos-Galarza C, Del-Valle-Tapia M, Acosta-Rodas P. Relationship between cold executive functions and self-regulated learning management in college students. *Estud Sobre Educ*. 2022;43:93-113. <https://doi.org/10.15581/004.43.005>
24. Garrote Rojas D, Garrote Rojas C, Jiménez Fernández S. Factores influyentes en motivación y estrategias de aprendizaje en los alumnos de grado. *REICE* [Internet]. 2016 [citado 15 de febrero de 2023];14.2. Disponible en: <https://revistas.uam.es/reice/article/view/3081>
25. Inzunza Melo BC, Márquez Urrizola C, Pérez Villalobos C. Relación entre aprendizaje autorregulado, antecedentes académicos y características socio-demográficas en estudiantes de medicina. *Educ Med Super* [Internet]. 2020 [citado 21 de febrero de 2023];34(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0864-21412020000200016&lng=es&nrm=iso&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-21412020000200016&lng=es&nrm=iso&tlng=pt)

26. Navea Martín A. El aprendizaje autorregulado en estudiantes de ciencias de la salud: recomendaciones de mejora de la práctica educativa. *Educ Médica*. 2018;19(4):193-200. <https://doi.org/10.1016/j.edumed.2016.12.012>
27. Otondo Briceño M, Torres Lara M del P. Habilidades metacognitivas de organización en educación superior. *Rev. Cubana Edu. Superior* [Internet]. 2020 [citado 21 de febrero de 2023];39(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0257-43142020000200014&lng=es&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0257-43142020000200014&lng=es&nrm=iso&tlng=en)
28. Garcia-Marcos CJ, López-Vargas O, Cabero-Almeñana J. Autorregulación del aprendizaje en la Formación Profesional a Distancia: efectos de la gestión del tiempo. *RED*. 2020;20(62). <https://doi.org/10.6018/red.400071>
29. Zambrano-Matamala C, Díaz-Mujica A, Perez-Villalobos MV, Rojas-Díaz D. Análisis de estrategias de autorregulación en estudiantes de pedagogía de una universidad chilena. *Form Univ*. 2020;13(5):223-232. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-50062020000500223>.
30. Tee KN, Leong KE, Abdul Rahim SS. A Self-Regulation Model of Mathematics Achievement for Eleventh-Grade Students. *Int J of Sci and Math Educ*. 2021;19(3):619-637. <http://dx.doi.org/10.1007/s10763-020-10076-8>
31. Amani M, Kiani A. Study of relationship between perfectionism and academic performance: mediating role of self-regulation and academic self-efficacy. *Journal of Applied Psychological Research*. 2017;8(2):51-68. <https://doi.org/10.22059/japr.2017.63707>
32. Hernández-Jáquez LF, Montes-Ramos FV. Modelo predictivo del riesgo de abandono escolar en educación media superior en México. *CienciaUAT*. 2020;15(1):75-85. <https://doi.org/10.29059/cienciauat.v15i1.1349>
33. Kickert R, Meeuwisse M, M. Stegers-Jager K, V. Koppenol-Gonzalez G, R. Arends L, Prinzie P. Assessment policies and academic performance within a single course: the role of motivation and self-regulation. *Assess & Eval High Educ*. 2019;44(8):1177-90. <http://dx.doi.org/10.1080/02602938.2019.1580674>
34. Lobos Peña K, Pérez MV, Díaz Mujica A. Programa Intracurricular de Facilitación de Competencias de Disposición al Aprendizaje en Estudiantes Universitarios. *Psykhe*. 2019;28(5). <https://doi.org/10.7764/psykhe.28.5.1694>
35. Saputra E, Handrianto C, Pernantah PS, Ismaniar I, Shidiq GA. An evaluation of the Course Experience Questionnaire in a Malaysian context for quality improvement in teaching and learning. *Journal of Research, Policy & Practice of Teachers and Teacher Education*. 2021;11(1):1-12. <https://doi.org/10.37134/jrppte.vol11.1.1.2021>
36. Hair JF, Ringle CM, Sarstedt M. PLS-SEM: Indeed a Silver Bullet. *Journal of Marketing Theory and Practice*. 2011;19(2):139-52. <https://doi.org/10.2753/MTP1069-6679190202>
37. Esposito Vinzi V, Trinchera L, Squillacciotti S, Tenenhaus M. REBUS-PLS: A response-based procedure for detecting unit segments in PLS path modelling. *Appl Stoch Models Bus Ind* [Internet]. 2008;24(5):439-58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/asmb.728>
38. Sáez-Delgado F, Lobos K, López Angulo Y, Mella-Norambuena J, Pinochet-Quiroz P. Fomento de la autorregulación del aprendizaje desde una comprensión cualitativa durante la pandemia de covid-19. *RMIE* [Internet]. 2023; 28(96):159-86. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/rmie/v28n96/1405-6666-rmie-28-96-159.pdf>



## Validación ecológica y de contenido del cuestionario de evaluación de las actividades de la vida diaria–escolar o AVD-E en el contexto colombiano

*Ecological and content validation of the questionnaire for evaluating activities of daily living–school or ADL-E in the Colombian context*Leslie Johana Ortega-Muñoz,<sup>1</sup> Andrea Geraldine López-Bello,<sup>2</sup> Steve Fernando Pedraza-Vargas,<sup>3</sup> Daniel Alejandro Roa-Parra<sup>4</sup>**Resumen**

**Antecedentes:** En Colombia se cuenta con poca bibliografía referente a la adaptación de instrumentos que valoran las actividades de la vida diaria (AVD) en población con trastornos de neurodesarrollo. Por otro lado, las investigaciones existentes no reportan procesos de validez ecológica ni de contenido ajustados a las características contextuales colombianas.

**Objetivo:** Realizar adaptaciones estructurales para la validación ecológica y de contenido del cuestionario de evaluación de las actividades de la vida diaria – escolar o AVD-E, en el contexto colombiano.

**Material y método:** Se empleó una metodología de investigación divergente con enfoque mixto y un diseño DEXPLOS, mediante tres grupos focales (10 profesionales y 5 familias), validación de expertos (8 profesionales) y prueba piloto (30 infantes).

**Resultados:** En la etapa cualitativa, se obtuvieron trece categorías emergentes que evidenciaron la necesidad de realizar cambios estructurales y lingüísticos. En la etapa cuantitativa, se obtuvo validez de contenido (RVC= 3.82), consistencia interna (Alpha de Cronbach= 0.76) y validez concurrente (Pearson= 0.58).

**Conclusiones:** Los ítems validados permiten medir la variación de las AVD en el contexto colombiano, respondiendo a las particularidades socioculturales inherentes a la valoración ecológica del constructo.

**Palabras clave:** AVD, evaluación neuropediátrica, validez ecológica, neurorehabilitación, trastornos del neurodesarrollo

**Abstract**

**Background:** In Colombia there is little bibliography regarding the adaptation of instruments that assess the Activities of Daily Living in the population with neurodevelopmental disorders. On the other hand, existing research does not report processes of ecological validity or content adjusted to the Colombian contextual characteristics.

**Objective:** To carry out structural adaptations for the ecological and content validation of the questionnaire for the evaluation of activities of daily life - school or AVD-E, in the Colombian context.

**Material and method:** A divergent research methodology with a mixed approach and a DEXPLOS design was used, through three focus groups (10 professionals and 5 families), expert validation (8 professionals) and a pilot test (30 infants).

**Results:** In the qualitative stage, thirteen emerging categories were obtained that evidenced the need to make structural and linguistic changes. In the quantitative stage, content validity (RVC= 3.82), internal consistency (Cronbach's Alpha= 0.76) and concurrent validity (Pearson= 0.58) were obtained.

**Conclusions:** In conclusion, the validated items make it possible to measure the variation of ADLs in the Colombian context, responding to the sociocultural particularities inherent to the ecological assessment of the construct.

**Keywords:** AVD, neuropsychiatric evaluation, ecological validity, neurorehabilitation, neurodevelopmental disorders

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 1, 2024

<sup>1</sup>Terapeuta Ocupacional, Magister en Neurorehabilitación, Universidad Manuela Beltrán. Grupo de Investigación en Neurorehabilitación Clínica, Universidad Manuela Beltrán, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup>Fonoaudióloga, Magister en Neurorehabilitación, Universidad Manuela Beltrán. Grupo de Investigación en Neurorehabilitación Clínica, Universidad Manuela Beltrán, Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup>Doctor en Neurociencias Cognitivas Aplicadas, Universidad de Maimónides. Docente Investigador Maestría en Neurorehabilitación, Grupo de Investigación en Neurorehabilitación Clínica, Universidad Manuela Beltrán., Bogotá, Colombia

<sup>4</sup>Psicólogo, Magister en Bioestadística, Universidad Manuela Beltrán. Docente Programa de Psicología, Semillero de Investigación en Medición y Evaluación, Bogotá, Colombia

Correspondencia:  
Steve Fernando Pedraza Vargas  
Bogotá-Colombia  
E-mail: sfpedraza@gmail.com

## Introducción

Los trastornos del neurodesarrollo hacen referencia a las dificultades presentadas en la infancia o durante el desarrollo que interfieren con la adquisición de diferentes habilidades, capacidades o competencias<sup>1</sup> y restringen su desempeño a lo largo de la vida. Estos trastornos incluyen un amplio abanico de alteraciones que suponen una limitación en el funcionamiento cognitivo o adaptativo, dando lugar a trastornos de conducta o déficits intelectuales,<sup>2,3</sup> afecciones del habla y lenguaje, del aprendizaje y/o el control de las funciones ejecutivas, al igual que el desarrollo socioemocional, personal, académico y ocupacional.<sup>4</sup> Estas limitaciones en el funcionamiento se convierten en barreras para la participación del niño en su cotidianidad, conocidas técnicamente como Actividades de la Vida Diaria -AVD-, situación que repercute en la calidad de vida y en el desempeño de su rol personal, escolar y social.<sup>5,1</sup>

El impacto de estos trastornos en la capacidad funcional del niño, requiere de equipos terapéuticos en neuropediatría y neurorrehabilitación que cuenten con procesos evaluativos no solo de los déficits corporales, sino también de las capacidades donde se incluyan las AVD;<sup>6,7</sup> a través de instrumentos que permitan afinar el diagnóstico, evaluar el pronóstico, guiar prescripciones clínicas y terapéuticas y definir seguimientos o tratamientos,<sup>8,9</sup> siendo pertinente la creación o adaptación lingüística y cultural de escalas, cuestionarios o baterías con validez ecológica y de contenido.

Sin embargo, uno de los obstáculos en la aplicación de estos test y medidas es su validez en otro idioma y cultura, esto conlleva a los clínicos e investigadores a estrategias como desarrollar una escala de medición propia en el mismo idioma y contexto, o realizar ajustes y modificaciones a un instrumento ya validado en otro idioma (o cultura), ajustando su estructura, a través del análisis cruzado o adaptación transcultural.<sup>10</sup> El factor cultural es de gran relevancia ya que identifica la capacidad de resolución de problemas cotidianos para determinar el rendimiento en tareas diarias, ecológicamente válidas. Meneses, Flórez y Poenitz afirman que existen diferencias entre los datos normativos de diferentes culturas y países, incluso cuando se tienen en cuenta categorías como edad y educación, estas inconsistencias pueden dar lugar a graves errores en los diagnósticos, por lo que justifica el desarrollo de normas locales.<sup>11</sup>

Se requiere que el instrumento cuente con una validez ecológica y de contenido, Sbordone<sup>12</sup> define a la validez ecológica como una relación funcional y predictiva entre el desempeño de un sujeto al aplicar un instrumento y su comportamiento en situaciones de la vida cotidiana; mientras que la validez de contenido se refiere principalmente a la medida en que un instrumento representa varios elementos recopilados a partir de una construcción teórica en un contexto determinado.<sup>13</sup>

Balseca, León, Gamboa y Pérez,<sup>14</sup> afirmaron que el evaluar la validez y confiabilidad de la tarea experimental de redes atencionales enfocadas en un contexto específico, permite la aplicación a poblaciones con características clínicas similares, considerando las características culturales. Relacionando estas afirmaciones, es preciso enfatizar la importancia de ajustar los ítems de un instrumento de evaluación no solo en la traducción lingüística sino también culturalmente, permitiendo mantener el valor del contenido (connotación) en su nivel conceptual, en diferentes culturas.

Teniendo en cuenta lo anterior y la relación existente entre la evaluación de las AVD y las características de los niños y adolescentes con respecto al desempeño en diferentes contextos, la población con diagnóstico de trastornos del neurodesarrollo presenta dificultades en la ejecución que limitan sus AVD, lo que hace necesaria la adaptación de un cuestionario que evalúe las AVD en la población colombiana, a través de la validación en contexto.

En tal sentido, la identificación de las habilidades para el desempeño y la interacción del individuo a partir de las características personales, del contexto, de la ecología y de la cultura, están inmersas en el modelo de función ejecutiva basado en el análisis factorial, autores como Tirapu, Cordero, Luna y Hernández,<sup>15</sup> proponen un modelo de función ejecutiva, el cual se basa en el análisis factorial, este tipo de análisis se ha utilizado para identificar los componentes de la actividad ejecutiva, siendo una herramienta útil para conocer los procesos cognitivos que se ven involucrados en el desempeño y participación en diferentes contextos. El análisis factorial según García, Tirapu & Roig,<sup>16</sup> describe tres componentes que contribuyen al desempeño de una tarea: actualización, inhibición y alternancia. Estos componentes permiten el desarrollo de habilidades de tipo ejecutivo que repercuten tanto en la adaptación del individuo en contextos cotidianos, como en el desempeño de las AVD para la independencia funcional. Además de las variables demográficas y de inteligencia, Roselló, Vicente, Mumbardó-Adam, Verdugo y Giné,<sup>17</sup> identificaron que los componentes metacognitivos explican el 12,3 % de la varianza en las habilidades de la vida diaria y el 13 % en las habilidades de socialización.

Respecto al concepto de AVD, Buitrago, Moreno, Pedraza, Gómez y Velasco,<sup>18</sup> hacen referencia a todas las capacidades del niño para realizar actividades por sí mismo en función a la demanda del ambiente, convirtiéndose en un elemento consustancial para la participación y el desarrollo de una persona, inmersa en diferentes componentes (biológico, genético y social) para facilitar la integración y adaptación al contexto.

En la actualidad la revisión investigativa identificó la importancia de la aplicación de test y medidas en AVD en las diferentes etapas del ciclo vital, sin embargo, en Colombia, existe un vacío de conocimiento en este campo, con poca evidencia de un instrumento validado que permita evaluar la especificidad en las AVD en niños con



trastornos en el neurodesarrollo o adaptados al contexto colombiano, dificultando la objetividad evaluativa y de intervención terapéutica.

En este sentido, el cuestionario de evaluación de las Actividades de la Vida Diaria – Escolar (AVD-E), instrumento elaborado para la población de Cáceres en España, según Barrios.<sup>19</sup> Es una herramienta que permite la descripción las habilidades de autocontrol o las actividades básicas de la vida diaria, para población preescolar y escolar con un desarrollo típico, al igual que una plataforma para medir a niños y adolescentes con trastornos del neurodesarrollo. La adaptación de este cuestionario requirió la recolección de la información de la funcionalidad enfocado en la población colombiana, para lo cual fue necesario llevar a cabo el proceso de validación ecológica y de contenido.

### Materiales y métodos

El marco metodológico del proyecto (Fig. 1) se desarrolló desde la epistemología divergente, con un método de investigación mixto, siguiendo una perspectiva cualitativa basada en la hermenéutica y un tipo de estudio cuantitativo analítico sustentado en un diseño de investigación secuencial DEXPLoS. El proceso de muestreo fue tanto no probabilístico (10 expertos y 5 familias) como probabilístico (8 expertos y 30 niños). Además, se realizó un análisis de los datos en forma triangulada y psicométrica, acorde a cada etapa.

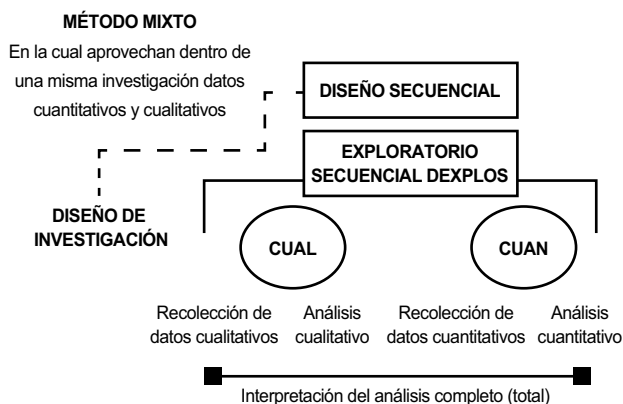


Figura 1. Metodología

### Validez ecológica

**Etapa cualitativa.** Se establecieron dos grupos focales, el primero con profesionales expertos en neurorrehabilitación de las cinco regiones sociodemográficas de Colombia (10 expertos) entre fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas y trabajador social; el segundo grupo focal, conformado por familiares o cuidadores en primer grado de consanguinidad (padres) de niños con trastornos del neurodesarrollo (5 familias), previo diligenciamiento de consentimiento informado.

En relación con los participantes de estos dos grupos focales, se identificó que el mayor porcentaje corresponde al sexo femenino, mostrando una diferencia significativa en relación al masculino, resultado que evidencia la relevancia del rol de la mujer en el contexto familiar y asistencial en salud de los niños con trastornos del desarrollo. En cuanto a los rangos de edad, los participantes se ubican dentro de los grupos de adulto joven y adulto, con una participación homogénea de tres adultos por región, representada por dos profesionales y un acudiente o familiar.

En cuanto a la experticia de los profesionales, presentó diferencias mínimas en relación a profesionales que han estado ejerciendo entre 2 a 6 años en comparación con aquellos de 12 a 17 años; en relación a las profesiones participantes la mayor participación fueron fonoaudiología, seguida por terapia ocupacional y por último fisioterapia y trabajo social. En el contexto familiar el 100% de los participantes tienen un vínculo parental primario (madre y padre).

Se utilizó una técnica de investigación discursiva narrativa para traducir e interpretar la realidad contextual de los actores convocados. Se analizaron los relatos con un proceso de codificación de los discursos textuales de acuerdo a las categorías de análisis planteadas reagrupándolos en un texto macro y evaluando la validez de las semejanzas y diferencias encontradas. Se interpretan los resultados y se realizan los ajustes dando origen a la versión preliminar 1 del cuestionario AVD-E.

### Validez de contenido y de constructo

**Etapa cuantitativa.** Se trabajaron dos fases: en la primera, se realizó la validación de contenido por 8 pares expertos con estudios post graduales, con experiencia en el área evaluativa pediátrica e investigación social. Se evidenció que el 100% de los participantes eran mujeres; el 60% entre 7 y 11 años de experiencia profesional en el área y el 40% entre 12 y 17 años destacándose los profesionales en fisioterapia, fonoaudiología y terapia ocupacional quienes hacen parte de equipos de neurorrehabilitación en contextos educativos y de salud. Estas características favorecen el análisis crítico para la validación del instrumento, en variables como calidad, coherencia, pertinencia y relevancia; dando lugar a la versión preliminar 2 del cuestionario AVD-E.

En la segunda fase, se aplicó el cuestionario a una muestra de niños en edad escolar (30 niños) con perfiles altamente similares, previo diligenciamiento de asentimiento informado, con características sociodemográficas que indicaron una mayor participación de las niñas, con una diferencia de 7%. En relación a la edad, una participación del 29% entre los 6 y 7 años, 57% entre los 8 y 10 años y 14% entre los 11 y 12 años. Según el grado de escolaridad, se encuentran en etapa escolar básica primaria según la organización del sistema educativo colombiano,

la mayor participación en tercer grado, con un 29%. En relación al estrato socioeconómico, el 86% pertenecen al estrato 2. Por último, se identificó que el 100% de la muestra no cuenta con un diagnóstico clínico establecido, asociado a trastornos del neurodesarrollo y/o comorbilidades asociadas. Adicionalmente, los participantes no consumen medicamentos relacionados con enfermedad neurológica. Se analizaron las propiedades psicométricas del cuestionario referentes a la validez de contenido y fiabilidad expresada en el método de formas paralelas y consistencia interna, lo que condujo a la versión final del instrumento.

### Aspectos éticos

La presente investigación cuenta con el aval del comité de ética de la Universidad Manuela Beltrán, con el siguiente radicado CE-212-21365-016, certificando el cumplimiento de los requisitos para su desarrollo.

### Resultados

#### Validez ecológica

Los resultados de la etapa cualitativa permitieron obtener una versión preliminar de las adaptaciones necesarias al formato del cuestionario AVD-E, a partir de las percepciones de los grupos focales, el análisis incluyó la categorización axial desde las categorías establecidas y las categorías emergentes. Para ello, se utilizó el software ATLAS. Ti v.22, identificando la tendencia de palabras requeridas para la selección de las categorías emergentes y la codificación de la información; la coocurrencia de las respuestas por grupos de preguntas, facilitando la triangulación y el análisis de la información, lo que condujo a la validación ecológica del cuestionario.

La esfera de palabras (Fig 2), posibilitó la visualización del contenido lingüístico relacionado con la incidencia de la terminología empleada en la evaluación sobre las respuestas y ejecuciones solicitadas en el instrumento. A la vez, facilitó la construcción de las unidades de análisis iniciales.

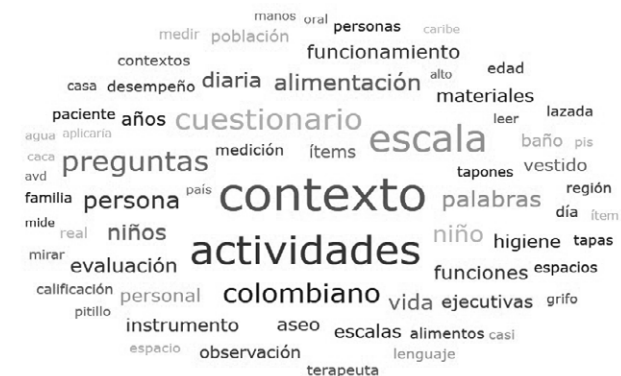


Figura 2. Nube de los datos de los tres grupos focales (elaborada en ATLAS. Ti v.22)

Posteriormente, se obtuvieron 13 categorías emergentes (tabla 1), identificadas como unidades de análisis de acuerdo con la frecuencia de aparición en la nube de palabras, listado de palabras y listado de conceptos.

Tabla 1. Categorías emergentes

Tipo de Categoría	Código/Nombre	Detalle
Categorías preestablecidas	1. Correspuestas	Se codifica acorde a las
	2. Lingüística	respuestas por el tipo de
	3. Representatividad	pregunta
	4. Técnica	
	5. Relevancia	
Categorías emergentes	6 Contexto	Se codifica de forma literal al
	7 Actividad	término establecido y a los
	8 Alimentación	que se vincularon o unificaron.
	9 Funcionamiento general	
	10 Vestido	
	11 Material	Se codifican los términos
	12 Aseo personal	inflexivos, arrojados por el filtro
	13 Observación	automático
	14 Tiempo	
	15 Edad	
	16 Independencia	Se codifican en las frases
	17 Lugar	sustantivas consideradas
	18 Calificación	durante la verificación manual.

Nota. Elaboración propia (2023)

El proceso de codificación de la información se realizó en dos momentos: en un primer momento, la creación de citas automáticas a través del software ATLAS. Ti v.22, con el filtro “buscar texto” en párrafos; y en un segundo momento, la creación de citas manuales, mediante la lectura de las respuestas de los participantes. Este proceso arrojó 18 códigos, de los cuales 5 corresponden a las categorías establecidas y 13 a categorías que emergieron de la validez de las notas en contexto de los conceptos. Los datos con mayor relación fueron las categorías de lingüística, correspondencia y relevancia, mientras que, para las categorías emergentes fueron contexto, actividad y aseo personal. Lo anterior permite orientar la información sobre las perspectivas en relación a los tópicos que se manejan en la escala para su análisis.

El enfoque cualitativo, incluyó el análisis de las diferentes narrativas, cuya triangulación de la información a partir del análisis de coocurrencia, orientó las modificaciones en la validación ecológica, este análisis se dividió en deductivo e inductivo, donde la especificidad de los datos fue relevante para las adaptaciones de validez ecológica reflejado en la versión preliminar del cuestionario.

Los resultados evidenciaron que, aunque la categoría de lingüística presentó mayor cantidad en enraizamiento y por ende coocurrencia, se limitó a la cantidad de veces que aparece en un enunciado, mientras que la categoría

emergente “contexto y actividad, tiene un alcance mayor para abordar las categorías restantes, es decir, que su relación permite obtener la generalidad en las declaraciones de significados, ya que se vinculan con más categorías, adicional, los nodos ubicados en el diagrama de Sankey, establecieron las categorías relacionadas, para llevar a cabo el análisis categorial desde la coocurrencia. Los resultados obtenidos del enraizamiento de las diferentes categorías evidenciaron que los datos recopilados de las percepciones presentaron aportes con diferencias significativas en cuanto a la cantidad de respuestas obtenidas en las categorías de lingüística, corresponsa y contexto.

El análisis categorial, permitió identificar las declaraciones significativas, aportando los datos requeridos para las adaptaciones del cuestionario, conforme a las percepciones de los participantes y en relación con los fundamentos teóricos. En consecuencia, se realizaron las siguientes adaptaciones al cuestionario AVD-E:

**Datos Preliminares:** La “Edad” mantiene el rango de aplicabilidad de la escala original de 6 a 12 años. Sin embargo, se precisan intervalos conforme a lo establecido en el territorio colombiano y a los hitos del desarrollo.

**Escala de Alimentación:** Se mantienen los 20 ítems, con modificaciones en algunos términos para mayor contextualización, se adicionan cinco preguntas, para sustituir aquellas que indicaron como poco pertinentes.

**Escala de Aseo Personal e Higiene:** Se conservaron los 29 ítems, con modificaciones exclusivamente en terminología y adecuación en género (inclusión de ítems cualitativos para niñas).

**Escala de Vestido:** Se conservaron los 17 ítems, con modificaciones sólo en terminología.

**Escala de Funcionamiento General:** Se conservan los ítems en su totalidad, manteniendo la estructura

morfosintáctica de la mayoría del enunciado, se realizó únicamente modificación del término “ejecuta” en la pregunta 83, por “realiza.”

### Validez de contenido y de constructo

Se obtuvo validez de expertos mediante el índice de validación de contenido RVC (tabla 2), cuyo resultado fue igual a 3.82. Sin embargo, algunas observaciones cualitativas orientaron la necesidad de realizar ajustes en la redacción para la comprensión de la pregunta por el interlocutor, sin afectar el contenido o la cantidad de los ítems.

**Tabla 2.** Validez de contenido

Variable	Promedio RVC	Validez
Calidad	3.91	Valido
Coherencia	3.89	Valido
Pertinencia	3.83	Valido
Relevancia	3.66	Valido

Nota. Elaboración propia (2023)

En tal sentido, se presentaron 23 observaciones cualitativas a las escalas: 4 a la de alimentación, 5 a la de aseo personal y vestido, y 9 a la de funcionamiento general, consideradas en la adaptación del formato en su versión preliminar 1 (etapa cualitativa). Se diseñó la versión preliminar 2, como prueba piloto, la aplicación de esta versión, considero los resultados obtenidos de los 30 participantes, se realizó el análisis factorial y de correlación, el test de Bartlett y el coeficiente del Alpha de Cronbach, excluyendo ítems con poca confiabilidad o una correlación mínima.

En cuanto a la validez de constructo, se obtuvo correlación de Pearson de 0.58, mostrando resultados homogéneos con una consistencia interna en el Alpha de Cronbach igual a  $\alpha = 0.76$  (tabla 3). Luego de las pruebas

**Tabla 3.** Confiabilidad método de consistencia interna (Alpha Cronbach)

Dimensión	Alpha de Cronbach	Factores	Alpha de Cronbach
Escala de alimentación	0.82	Destreza Manual	0.82
		Propiocepción	-0.25
		Buenas Maneras durante la comida	0.69
Dimensión	Alpha de Cronbach	Factores	Alpha de Cronbach
Aseo personal e higiene	0.92	Higiene personal y acicalamiento	0.88
		Comunicación de necesidades de ir al baño	0
		Control de Esfínteres	0
		Ducha y baño	0.8
Dimensión	Alpha de Cronbach	Factores	Alpha de Cronbach
Escala vestido	0.7	Tareas aisladas de vestido	0.67
		Vestido completo	0.7
Dimensión	Alpha de Cronbach	Factores	Alpha de Cronbach
Escala funcionamiento general	0.63	Función ejecutiva	0.89
		Autorregulación	0.68

Nota. Elaboración propia (2023)

estadísticas, se realizaron cambios en el número de ítems por escala; la Escala de Alimentación pasó de 20 a 11; la Escala de Aseo Personal de 29 a 22; y la Escala de Vestido de 17 ítems a 10. Finalmente, la Escala de Funcionamiento General tuvo un mejor rendimiento en el pilotaje y una mejor puntuación en la fiabilidad y validez; pasando de 18 a 17 ítems.

La prueba piloto se realizó con una muestra relativamente pequeña de 30 niños, limitando la potencia estadística de los análisis y la capacidad de generalizar los resultados a una población más amplia,<sup>20,21</sup> además, el estudio se encontraba en una fase temprana de desarrollo del instrumento; los análisis realizados (validez de contenido, consistencia interna y validez concurrente) son considerados como pasos iniciales en la validación de un instrumento.<sup>22</sup> Donde los investigadores priorizaron la realización de un análisis que permitiera evaluar la viabilidad del instrumento en el contexto colombiano, como la validez ecológica y la consistencia interna.

### Discusión

Frente a la validación ecológica, esta investigación evidenció la importancia de las experiencias, el abordaje sistémico y la relación con el entorno en la evaluación, gracias a la ejecución de espacios conversacionales (grupos focales y juicio de expertos), en los que se identificó la importancia del acto lingüístico en las adaptaciones del cuestionario AVD-E al contexto colombiano, acorde con la investigación realizada por Arízaga, Monge y Muñoz,<sup>23</sup> quienes resaltaron la importancia de realizar adaptaciones lingüísticas a los instrumentos, en las cuales se deben considerar las características culturales del contexto y la validación de contenido a partir del ejercicio psicométrico, estos autores en su investigación denominada “Adaptación lingüística de la escala de desarrollo armónico 0-5 años”, concluyen que la terminología varía parcialmente de la versión original y que la ecología de las pruebas indicó la eficiencia enfocada en la observación y la especificidad de cada individuo. Las investigaciones de Franzen y Wilhelm,<sup>24</sup> refuerzan la importancia de la validez ecológica de esta investigación al afirmar que los instrumentos ecológicamente validos son aquellos que tienen características similares a las situaciones que un individuo tienen en la vida real, lo que facilita que puedan hacerse predicciones de medida con cierto nivel de especificidad natural e incluso, contextual.

A pesar de las limitaciones en la cantidad de profesionales que participaron en la investigación, los participantes expresaron sus percepciones y experiencias como grupo focal, donde se resalta la interacción con los materiales, el uso de palabras acordes a la cultura, los espacios de aplicabilidad, el nivel de independencia y la estructura morfosintáctica de los ítems contemplados en

el cuestionario. Algunos relatos lo destacan: “Más que hablar de materiales, me encantaría que una escala de éstas se pudiera aplicar en contextos reales. Como terapeuta ocupacional, a veces difiero de la intervención que hacen las IPS en este tipo de componentes. ¡Cierto!, específicamente en AVD. Porque su desempeño va a ser diferente, sí, a su contexto real” (Participante - grupo focal profesionales, 2022).

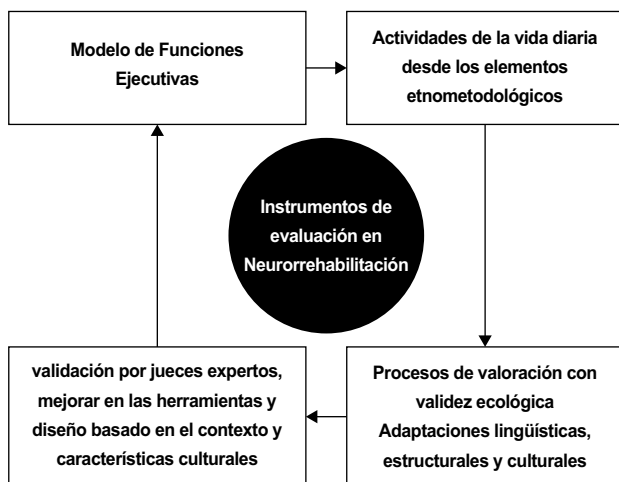
Cabe señalar que, además de la validez ecológica de un instrumento, en este proceso investigativo, se evidenció como los procedimientos métricos flexibles contribuyen a identificar la validez de contenido, de constructo, la consistencia interna y la confiabilidad de una prueba. Estos se deben realizar con profesionales expertos en el constructo, pero también en el reconocimiento del entorno dentro el cual se llevan a cabo las actividades cotidianamente. Es así como, autores como Posada, Londoño, y Gaviria,<sup>25</sup> realizaron adaptaciones a un instrumento por medio de la evaluación de pares expertos de Colombia y España, utilizando la consistencia interna y la validez de constructo, estas adaptaciones indicaron que la versión colombiana del ETI-SRCOL es una herramienta válida y confiable para la evaluación del trauma infantil y sus cinco factores soportan la valoración de los acontecimientos traumáticos en la infancia. Desde aquí, se pudo identificar la pertinencia de los procedimientos psicométricos en la adaptación de instrumentos y la relevancia de convocar actores expertos y contextuales que son acordes a los resultados de la investigación realizada, aunque la prueba piloto se realizó con una muestra pequeña, lo que limita la generalización de los resultados y disminuye la potencia estadística; al ser una fase inicial del desarrollo de una prueba se encuentran limitados los análisis estadísticos más complejos.<sup>22</sup>

Simultáneamente, Gutiérrez,<sup>26</sup> en el proceso de investigación “Validación por jueces de la adaptación de la Empathy Task (ET) para su aplicación en niños, niñas y adolescentes entre 7 y 14 años de Colombia”, destacó la relevancia de generar mejoras o adaptaciones en herramientas de evaluación y en el diseño de instrumentos futuros, basados en correlatos fisiológicos que se relacionen directamente con la experiencia empírica de los individuos o poblaciones que se están evaluando, según el contexto y la cultura. Además, se puede inferir en sus conclusiones la relación entre los procesos evaluativos, las actividades cotidianas y la ecología.

Así mismo, Torres, Ortiz, Eslava y Mendoza,<sup>27</sup> afirmaron que es importante validar el constructo, en este caso en las AVD en la etapa escolar, ya que se tienen en cuenta diferentes características contextuales, escolares y adaptativas de la población que permiten la identificación de factores y componentes relevantes en el neurodesarrollo para una participación y adquisición de funciones.

Como también Lopez, Sandoval, Larrea, Tilleria, Moreta, Caldas, Acosta, Gallarraga y Belen, indicaron que las propiedades de un instrumento de tamizaje para autismo (ITEA) en niños y adolescentes, cumple con los estándares de alta calidad en la identificación del autismo en todos los procesos de la vida, pero también resaltan que su enfoque supera la concepción de normalidad y evidencia la diversidad natural de cada persona.<sup>28</sup>

Es allí, donde la comprensión de la ecología, el contenido y el constructo señalan elementos importantes en la adaptación de instrumentos en diferentes contextos teniendo en cuenta las percepciones, los relatos, las experiencias, el análisis de los datos recolectados en los procesos de investigación, los espacios, los materiales, la relevancia y la co-respuesta, para una prueba desde la especificidad, por lo tanto, esta investigación posibilitó el análisis en detalle de los ítems en el contexto colombiano, comprendiendo las percepciones de los participantes, generando una hipótesis desde el fundamento teórico para afirmar que los procesos de validación de contenido están sujetos a la validación ecológica, ya que emergen de las percepciones de la realidad de sus participantes para emitir un concepto particular (Fig. 3).



**Figura 3.** Conceptos proceso validación ecológica y de contenido

Esta investigación también evidencia la importancia de profundizar en investigaciones enfocadas en la validez ecológica de los instrumentos de evaluación, que generen el análisis de las características culturales, contextuales y de desempeño en AVD según las funciones del individuo, la etapa del ciclo vital. Surge también la necesidad de estudios complementarios que aumenten la muestra convencional, que pueda ser sectorizada por regiones para establecer otras propiedades psicométricas en conjunto con el uso de escalas adicionales que involucren actividades del desempeño comunicativo y la lúdica, como medio de aprendizaje en la edad escolar, que contribuya

al establecimiento de objetivos de intervención para escolares con trastornos del neurodesarrollo; al igual que, a los procesos de estandarización de protocolos de evaluación en el contexto colombiano, promoviendo el diseño de elementos construidos desde la percepción del territorio.

### Conclusiones

Las AVD se definen como actividades que contribuyen a la autonomía y desempeño humano, se realizan en la vida cotidiana y satisfacen las necesidades básicas del individuo, dependiendo de la etapa del ciclo vital en la que se encuentre, lo que genera una participación ajustada a las características del contexto y a las funciones o competencias evolutivas que se requieren para llevarlas a cabo.

Las AVD tienen implicaciones en la neurorrehabilitación pediátrica, pues estas se vinculan con el aprendizaje temprano y los procesos de alfabetización, en lo que está inmersa la comunicación, la movilidad y las interacciones con el entorno. De allí que se requiere la validez ecológica en los instrumentos de valoración neuropediátrica, que respondan a las vivencias, a la cotidianidad y al contexto inmediato, dentro del cual se llevan a cabo las rutinas diarias del niño.

Los procesos de aprendizaje, autonomía y participación en las AVD tienen un valor significativo no solo en la cultura y el contexto, sino también en el desempeño individual del niño en rehabilitación. Establecer a través de escalas de medición cómo el niño realiza cada una de estas actividades en el entorno natural, evidencia la importancia de la validez ecológica de estos instrumentos, más allá de lo tradicional.<sup>12,24,29,30</sup>

Es así como, esta investigación demuestra la importancia de realizar adaptaciones estructurales desde la semántica, la pragmática, la corresponsa y la representatividad para hacer el cuestionario AVD-E acorde a las características del contexto colombiano. Además, es relevante realizar un perfilamiento similar a través de una prueba piloto, ya que esto permite establecer correlación y homogeneidad entre los resultados, para lograr la validación de constructo y consistencia interna.

El proceso de construcción ecológica del cuestionario AVD-E presentó buenos rendimientos al pilotaje en muestras pequeñas. Se espera que de cara al futuro se realicen, sobre este prototipo, más investigación en muestras grandes, permitiendo una mayor comprensión del desempeño del instrumento. Por otro lado, sería meritorio en pruebas posteriores aplicar nuevos estadísticos que vislumbren ampliamente las propiedades métricas del cuestionario, tal es el caso de la validez predictiva y el análisis factorial exploratorio. Esto permitirá generar un mejor abordaje a la medición en los niños a través de las escalas planteadas.

## Referencias

1. Delgado Reyes AC, Agudelo Hernández AF. Trastornos del neurodesarrollo: una comparación entre el DSM-5 y la CIE-11. *Psicoespacios*. 2021; 15(27): 58-72. <https://doi.org/10.25057/21452776.1417>
2. Bausela-Herreras E, Tirapu-Ustárróz J, Cordero Andrés P. Déficit ejecutivo y trastornos del neurodesarrollo en la infancia y en la adolescencia. *Revista de neurología*, 2019;69:461-469. <https://doi.org/10.33588/rn.6911.2019133>
3. Artigas-Pallarés J, Guitart M, Gabau-Vila E. Bases genéticas de los trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol* 2013; 56: S23-S34 <https://doi.org/10.33588/rn.56S01.2012658>
4. Londoño LP, Becerra-García JA, Arias-Castro CC, Martínez-Bustos PS. Funciones ejecutivas en escolares de 7 a 14 años de edad con bajo rendimiento académico de una institución educativa. *Revista Encuentros*. 2019;17(02):11-23. <https://doi.org/10.15665/encuent.v17i02.2037>
5. Echeverría A, Cauas R, Díaz B, Sáez C, Cárcamo M. Herramientas de evaluación de actividades de la vida diaria instrumentales en población adulta: revisión sistemática. *Revista médica clínica las condes*. 2021; 32:474-490. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2021.01.012>
6. Fernandez M, Pastor G, Montagut M, March I. Intervención en habilidades sociales de los niños con trastorno de espectro autista: una revisión bibliográfica. *Colegio General de Colegios Oficiales de Psicólogos*. 2018;39(2):140-149. <https://www.redalyc.org/journal/778/77855949009/html/>
7. Rhenals-Ramos J. Contribuciones de la Neuropsicología a nivel educativo: un análisis teórico y reflexivo. *Ciencia y Educación*. 2021;15(3):117-127. <https://doi.org/10.22206/cyed.2021.v5i3.pp117-127>
8. Sánchez DP, Ordóñez-Mora LT. Evaluación de las actividades de la vida diaria. *Editorial Universidad Santiago de Cali*, 2020; 12: (325- 346). <https://libros.usc.edu.co/index.php/usc/catalog/download/211/214/3801?inline=1>
9. Tobar E, Romero C, Gallergillos T, Fuentes P. Método para la evaluación de la confusión en la unidad de cuidados intensivos para el diagnóstico de delirium: adaptación cultural y validación de la versión en idioma español el lenguaje español. 2010;34: 4-13. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2009.04.003>
10. Soriano Rodríguez AM. Diseño y validación de instrumentos de medición. *Diálogos*. 2014;14:19-40. <https://doi.org/10.5377/dialogos.v0i14.2202>
11. Meneses A, Flores E, Poenitz A. Trail Making Test TMT: Primera Aproximación A Las Propiedades Psicométricas En Población Ecuatoriana Adulta. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2023 ; 23(2):49-54 <https://doi.org/10.46997/revematneurol32200049>
12. Chaytor N, Schmitter-Edgecombe M. The ecological validity of neuropsychological tests: a review of the literature on everyday cognitive skills. 2003; 13:181-197. <https://doi.org/10.1023/B:NERV.0000009483.91468.fb>
13. Hernández-Sampieri R, Mendoza C. Metodología de la investigación. Recolección de datos cuantitativos, Ciudad de México, México: Editorial Mc Graw Hill,. 2014;9:196-202. <https://academia.utp.edu.co/grupobasicoclinicayaplicadas/files/2013/06/Metodolog%C3%ADa-de-la-Investigaci%C3%B3n.pdf>
14. Balseca D, Leon A, Gamboa M, Perez K. Validez y confiabilidad de la tarea experimental de Redes Atencionales para investigaciones de neuropsicología en el contexto ecuatoriano. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2023 ;32 (2);16-24 ; <https://doi.org/10.46997/revematneurol32200016>
15. Tirapu-Ustárróz J, Cordero P, Luna-Lario P, Hernández-Goñi P. Propuesta de un modelo de funciones ejecutivas basado en análisis factoriales. *Revista de Neurología*. 2017; 64(2):75-84. <https://doi.org/10.33588/rn.6402.2016227>
16. Calle D. Filogenia y desarrollo de funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*. 2016; 20 (38): 368-381. <https://doi.org/10.17081/psico.20.38.2557>
17. Roselló T, Sánchez E, Mumbardó-Adam C, Verdugo M, Giné-Giné C. Autodeterminación en personas con discapacidad intelectual y del desarrollo: Revisión del concepto, su importancia y retos emergentes. *Revista Española de discapacidad*. 2018; 6: 7-25. <https://dialnet.unirioja.es/metricas/documentos/ARTREV/6725878>
18. Barrera SM, Velasco A, Pedraza SF, Buitrago JA, González DA. Diseño de un protocolo de estimulación de las capacidades coordinativas del aprendizaje motor con validez ecológica para niños en edad escolar. *Ciencia Latina*. 2022; 6(6): 656-677. [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i6.3564](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i6.3564)
19. Barrios S, Garcia A, Gozalo M, Romero D. Evaluación de las actividades de la vida diaria básicas comparativa entre niños con desarrollo típico y niños con trastorno del neurodesarrollo: Resultados preliminares, tesis doctoral. *ResearchGate*. 2017 1-356. <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.33973.17120>
20. Streiner DL, Norman GR. Health measurement scales: A practical guide to their development and use (5th ed.). Oxford University Press. 2014; <https://doi.org/10.1093/med/9780199685219.001.0001>
21. Terwee CB, Bot SDM, de Vet HCW, Knol DL, Bouter LM. Quality criteria for the development of patient reported outcome measures. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2007; 60(1), 63-70. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.03.012>
22. DeVellis RF. Scale development: Theory and applications (3rd ed.). Sage publications. 2017; 2(1). <https://books.google.com.co/books?id=48ACCwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false>



23. Arízaga-Piedra TK, Monge-Loja DA, Muñoz-Pauta MA. Adaptación Lingüística de la Escala de Desarrollo Armónico 0 - 5 años. *Revista Cubana de Educación Superior*. 2019;38. <https://revistas.uh.cu/rces/article/view/2247>
24. Tirapu Ustárriz J. La evaluación neuropsicológica. *Psychosocial Intervention*. 2007;16: 189-211. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&id=S1132-05592007000200005](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&id=S1132-05592007000200005)
25. Posada S, Londoño NH, Gaviria AM. Propiedades psicométricas de la adaptación para Colombia del inventario de experiencias traumáticas en la infancia (ETI-SRCol). *Medicina UPB*.2019;38(1):33-45. <https://doi.org/10.18566/medupb.v38n1.a05>
26. Gutiérrez-Quintana MA. Validación por jueces de la adaptación de la Empathy Task (ET) para su aplicación en niños, niñas y adolescentes entre 7 y 14 años de Colombia. Bogotá, Universidad Antonio Nariño. 2021;38: 1-21 <http://repositorio.uan.edu.co/bitstream/123456789/5150/4/2021Miguel%C3%81ngelGuti%C3%A9rrezQuintana.pdf>
27. Torres-Espinosa LY, Ortiz-Corredor F, Eslava-Schmalbach JH, Mendoza- Pulido JC. Validación y estandarización de valores normales de la prueba de caja y cubos en niños. *Revista de Salud Pública*. 2012;16(3):417-430. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-729651>
28. Lopez C, Sandoval M, Larrea M, Tillería Y, Torres B, Moreta R, et al. Propiedades psicométricas de un Instrumento de Tamizaje para Autismo (ITEA) en niños y adolescentes del Ecuador. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2023; 23 (2): 39-48. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol32200039>.
29. Velez-Alvarez C, Vidarte Claros JA. Transtorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), una problemática a abordar en la política pública de primera infancia en Colombia. *Revista de Salud Pública*. 2012; 14: 113-128. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42225834010>
30. Bombín-Gonzalez I, Cifuentes-Rodríguez A, Clement G, Luna-Lario P, Cardas-Ibañez J, Tirapu-Ustárriz J, et al. Validez ecológica y entornos multitarea en la evaluación de las funciones ejecutivas. *Revista Neurología*. 2014; 59 (02); 77-87. <https://doi.org/10.33588/rn.5902.2013578>



# The postural instability in hemiparkinsonian rats is ameliorated by intrastriatal implants of SiO<sub>2</sub>-DA

## *La inestabilidad postural en las ratas hemiparkinsonianas es reducida por implantes intraestriatales de SiO<sub>2</sub>-DA*

José L. Bata-García<sup>1</sup>, Dulce M. Esquivel-Gómez<sup>2</sup>, Carlos E. Pérez-Osorio<sup>3</sup>, Ángel S. Castilla-Tirado<sup>4</sup>, Luis A. Estrada Loyo<sup>5</sup>

### Abstract

Parkinson's disease (PD) is a chronic disease with loss of dopaminergic neurons of the substantia nigra pars compacta (SNpc) causing motor impairment. The objective of this study was to evaluate the effect of the intrastriatal release of dopamine (DA) from SiO<sub>2</sub> reservoirs on postural asymmetry in hemiparkinsonian animals. This study compares groups of rats without an implant (L), with empty SiO<sub>2</sub> implant (SiO<sub>2</sub>), and with SiO<sub>2</sub> implant plus DA (SiO<sub>2</sub>-DA) to assess motor and clinical relevance during vertical exploration using the Steps Adjustment and the Cylinder tests. All rats showed significant deterioration of up to 80% ( $p < 0.0001$ ) in the execution of the steps with the contralateral forelimb (CF), without affectation of the ipsilateral forelimb (IF) and only the SiO<sub>2</sub>-DA group recovered 100% symmetry in the adjustment of steps between both forelimbs. In the cylinder, only the SiO<sub>2</sub>-DA group significantly reduced ( $p < 0.0001$ ) the deterioration in the use of CF during vertical exploration. No tolerance or dyskinesias were present at the time of the study. These results showed that SiO<sub>2</sub>-DA reservoirs are safe and a promising therapeutic alternative against PD.

**Keywords:** Postural instability, hemiparkinsonism, SiO<sub>2</sub>-DA reservoir, drug delivery, Parkinson's disease

### Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad crónica con pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (SNpc) que causa deterioro motor. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la liberación intraestriatal de dopamina (DA) de reservorios de SiO<sub>2</sub> sobre la asimetría postural en animales hemiparkinsonianos. Se utilizaron dos pruebas motoras con relevancia clínica: la Prueba de Ajuste de pasos y la Prueba de Cilindro durante exploración vertical. Se formaron tres grupos: animales sin implante (L), con implante de SiO<sub>2</sub> sin DA (SiO<sub>2</sub>) y con implante de SiO<sub>2</sub> con DA (SiO<sub>2</sub>-DA). Todas las ratas mostraron deterioro significativo de hasta 80% ( $p < 0,0001$ ) en la ejecución de los pasos con la pata anterior contralateral (PAC), sin afectación de la ipsilateral (PAI) y únicamente el grupo SiO<sub>2</sub>-DA recuperó la simetría al 100% en el ajuste de pasos entre ambas patas. En el cilindro solo el grupo SiO<sub>2</sub>-DA redujo significativamente ( $p < 0,0001$ ) el deterioro en el uso de la PAC durante exploración vertical. No se observó tolerancia ni discinesias en el tiempo del estudio. Estos resultados mostraron que los reservorios de SiO<sub>2</sub>-DA son seguros y una alternativa terapéutica prometedora contra la EP.

**Palabras clave:** Inestabilidad postural, hemiparkinsonismo, reservorio de SiO<sub>2</sub>-DA, administración de fármacos, enfermedad de Parkinson

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 1, 2024

<sup>1</sup>Dr. en Farmacología, Universidad Autónoma de Yucatán. Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi"-Unidad Biomédica. Avenida Itzaes 490, Mérida, Yucatán.

<sup>2</sup>Dra. en Ciencias Químicas, Universidad de Guanajuato. Centro de Investigaciones en Química Inorgánica. Noria Alta Guanajuato.

<sup>3</sup>Dr. en Ciencias en Bioquímica, Universidad Autónoma de Yucatán. Facultad de Medicina.

<sup>4</sup>Maestro en Psicología Aplicada, Universidad Autónoma de Yucatán. Facultad de Ciencias Antropológicas. Campus de Ciencias Sociales. Avenida Jacinto Canek 739, Mérida, Yucatán.

<sup>5</sup>Esp. en Medicina Interna, EME RED Hospitalaria Mérida. Calle 33, No. 496 x 56 y 56-A. 97000. Mérida, Yucatán.

### Correspondencia:

Carlos E Pérez-Osorio

Universidad Autónoma de Yucatán, Facultad de Medicina, Unidad

Interinstitucional de Investigación Clínica y Epidemiológica. Avenida Itzaes 498, entre 59 y 59<sup>a</sup>, Col. Centro. Mérida, Yucatán, México.

Email: carlos.perez@correo.uady.mx

Contact Phone: +52 (999) 924-0554 ext. 36136

## Introduction

PD is a chronic degenerative disease with severe loss of DAergic cells from the nigrostriatal pathway in the brain. The World Health Organization estimates that over 5.8 million people in the world suffer from PD. In Mexico, the estimated incidence of PD is 14.9/100,000 in 2023.<sup>1</sup>

One of the available options to treat PD is pharmacological therapy. The drugs used for this purpose aim to normalize the motor function of the patients and try to avoid the appearance of adverse effects. Although DA is an endogenous neurotransmitter of the CNS and its severe loss causes the motor symptoms observable in the PD, it cannot be administered systemically to restore the DAergic neurotransmission and the normal motor functions due to its inability to cross the blood-brain barrier (BBB). For this reason, other drugs that can cross the BBB, such as L-DOPA, a precursor of DA synthesis, or DA agonists are used. L-DOPA is the most effective drug in reducing the symptoms of PD. However, after prolonged use, almost 50% of patients develop significant motor fluctuations and dyskinesias.<sup>2</sup> The medical costs of treating patients with PD increase in direct proportion to the onset of these complications. In addition, antiparkinsonian drugs frequently have poor or discontinuous availability.<sup>3</sup>

Recent studies<sup>4-6</sup> have suggested the possibility of using nanomaterials from inorganic matrices like silicon dioxide (SiO<sub>2</sub>) as a biocompatible excipient for the controlled release and delivery of various organic molecules to their target sites. When the matrices meet in contact with the tissue, the molecules contained in the excipient are released through the pores on the surface of the material in a sustained form, presenting an interesting alternative in the field of drug delivery.<sup>5</sup> In the study of López et al.<sup>4</sup> in hemiparkinsonian rats, it was found that the implant in the striatum of dioxide-silica with DA (SiO<sub>2</sub>-DA), significantly reduced the number of turns induced by systemic administration of apomorphine in relation to the behavior before the lesion. However, the symptomatology of PD is complex. Patients with PD show motor symptoms such as tremors at rest, decrease and delay in the initiation of movements (akinesia), slowness in movements (bradykinesia), rigidity, and postural instability.<sup>1</sup> The reduction of the circling behavior is only one parameter of the beneficial effect on motor activity of treatment in hemiparkinsonian rats. A symptom that presents in human patients of PD and chronic models of parkinsonism in animals is postural instability. The tests used to evaluate the beneficial effect of the treatments against PD in animal models have clinical relevance. The objective of the present study is to assess the effectiveness of intrastriatal implants of SiO<sub>2</sub>-DA to recover postural stability in animals with massive loss of DAergic neurons of the SNpc with 6-OHDA. This design also allows for the assessment of the instauration of side effects such as motor oscillations or abnormal responses such as dyskinesia caused by the pro-

longed systemic administration of antiparkinsonian drugs such as L-DOPA. It also allows monitoring of the development of complications due to the surgical procedure itself. The findings obtained in this study will provide insight into the viability of assessing this type of procedure in patients with PD. Since it is a procedure that requires surgery, it could be ideal to be tested in patients where conventional treatments have failed to cause motor improvement, avoiding the need for further antiparkinsonian drug administration by the systemic pathway for a long time, and thus reducing the probability of adverse effects and high costs.

## Methods

**Animals and housing:** Adult male Wistar rats weighing  $292.02 \pm 9.04$  g on average (range: 224 to 385 g) were used in this study. Animals were housed in a room with a controlled temperature ( $23 \pm 1$ °C) and with an artificial day/night cycle of 12 h light (7 a.m. to 7 p.m.)/12 h darkness. They were housed individually in acrylic cages with the floor covered with a layer of sterile sawdust (Beta Chip®), which was replaced on alternate days. Water and food were available ad libitum. All experiments were performed by the NOM-062-ZOO-1999 for the use of laboratory animals in Mexico<sup>6</sup> and the recommendations issued in the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.<sup>8</sup> Every effort was made to minimize their discomfort and suffering and to use the minimum number of animals necessary to perform a statistically valid analysis.

**Stereotaxic procedure for the lesion of the right nigrostriatal pathway with 6-OHDA in animal model:** The neurotoxin 6-hydroxydopamine (6-OHDA, Sigma-Aldrich, USA, 9 µg free base/3 µl with 0.1% ascorbic acid as an antioxidant) was used to induce the selective death of nigrostriatal neurons in the animal model of hemiparkinsonism. 6-OHDA is selectively absorbed by catecholaminergic neurons through a specific transporter and undergoes an oxidative process in the cytoplasm, causing the generation of hydroxyl radicals, hydrogen peroxide, and superoxide, which accumulate causing the death of catecholaminergic neurons due to apoptosis.<sup>9</sup> To avoid damage to noradrenergic cells, the rats were treated thirty minutes before the injection of 6-OHDA with a single dose of desipramine (Spectrum, USA, 25 mg/kg, i.p.), which is a norepinephrine transporter inhibitor.<sup>10</sup> 6-OHDA was injected directly into the substantia nigra pars compacta (SNpc) of the brain's right side, where the DAergic neurons that innervate the striatum are concentrated. The procedure was conducted using a 30-gauge needle connected to a polyethylene catheter (PE10) and to a 10 µL microsyringe (Hamilton, Reno, NV) containing the 6-OHDA. For the procedure, the rats were anesthetized with pentobarbital (45 mg/kg, i.p.), and their heads were immobilized in a stereotaxic frame (Stoelting), with the bar of the incisors placed 3.3 mm below the interaural line. The coordinates for the in-

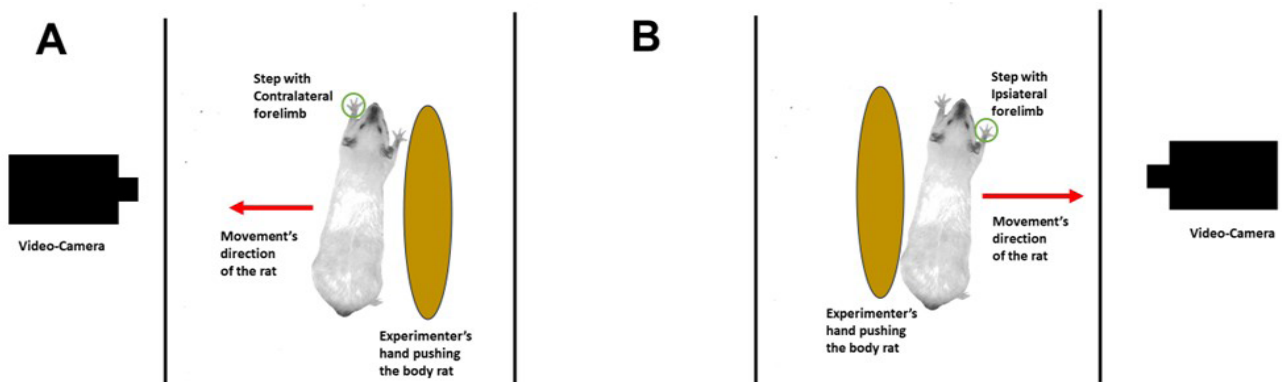
jection of 6-OHDA were: Anteroposterior (AP) = -5.3 mm about the Bregma line, Lateral (L) = -1.8 mm concerning the midline, and Ventral or depth (V) = -7.6 mm from the surface of the dura.<sup>11</sup> After trepanation on the skull surface, the tip of the needle was lowered to the SNpc. Once the tip of the needle was placed in the SNpc, the injection of 6-OHDA was done manually in small steps (approximately 0.2  $\mu$ L/min), and at the end, the needle was held in place for one additional minute before withdrawing it.

Although the nigrostriatal DAergic pathway of each cerebral hemisphere modulates the function of the ipsilateral motor cortex, the descendent pyramidal pathways are crossed and each one controls the movements of the muscles on the contralateral side of the body. Therefore, after the unilateral lesion to the nigrostriatal DAergic pathway of the right side of the brain, a motor deficit is observed in the left side of the lesion (contralateral side of the body).<sup>12</sup>

**Contralateral circling behavior test with apomorphine challenge:** Two weeks after the lesion of the SNpc of the right side of the brain, and before the intrastriatal implant of the reservoir of SiO<sub>2</sub> with or without DA, all lesioned rats received a single dose of apomorphine (0.25 mg/kg, s.c.) to induce turns to the contralateral side of the nigral lesion. Each rat was placed in a hemispherical bowl (41 cm in diameter), and the thorax was secured around with a harness connected with a steel wire up to an automated rotameter that allowed counting the total number of turns, either made to the left or right side.<sup>13</sup> To allow the rats to move on to the next phase of the study, the administration of apomorphine should induce at least two hundred contralateral closed and complete turns (360°) as if the rat were pursuing its tail. The rats were distributed in the following groups: A) rats that were lesioned with 6-OHDA and didn't receive an intrastriatal implant (Lesion Group, N = 4); B) lesioned rats that subsequently received the intrastriatal implant of SiO<sub>2</sub> without DA (Group with SiO<sub>2</sub> implant, N = 4); C) lesioned rats that received the intrastriatal SiO<sub>2</sub> implant with DA (SiO<sub>2</sub>-DA implant group, N = 4).

**Surgical placement of nanostructured SiO<sub>2</sub> reservoirs with or without DA in the rat's striatum:** The nanostructured silica (SiO<sub>2</sub>) with or without DA implanted in the striatum of the hemiparkinsonian rats to evaluate its effect on postural instability in this study was synthesized at the "Inorganic Chemistry Research Center of the University of Guanajuato, Mexico" who founded that the average pore size in the nanostructured material was estimated between 40 and 152 Å and the Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) showed weak interactions between the DA and the matrix, suggesting an easy release of DA.<sup>4</sup> For the preparation of the reservoirs, the powdered nanomaterial (SiO<sub>2</sub> with or without DA) was packed into the lumen of a 17-gauge cannula, which edge was previously cut and smoothed. The reservoirs weighed 1.5 mg, with a cylindrical shape, with the following dimensions: 1 mm in diameter and 2 mm in length. On day 51 post-lesion (PL), the SiO<sub>2</sub> (without DA) and SiO<sub>2</sub>-DA reservoirs were implanted under anesthesia in the right striatum of the hemiparkinsonian rats, ipsilateral to the 6-OHDA-lesioned SNpc. Once the rat was anesthetized, its head was fixed to the stereotaxic apparatus as previously described for the surgical lesion procedure, with the incisor bar 3.3 mm below the interaural line. The reservoirs were gently pushed with a blunt-tipped piston into the lumen of the cannula and the distal edge of the cannula was placed at the following coordinates: AP, 1.0 mm; L, -3.3 mm, and V, -6.5 mm, corresponding to the dorsal region of the striatum, which has been reported to be strongly associated with steps adjustment modulation.<sup>14</sup> After the surgical procedure and during postsurgical recovery, the animals were re-housed in individual cages with food and water ad libitum for at least one month before starting postural adjustment tests post-implantation (PI).

**Postural adjustment tests:** Two clinically relevant postural adjustment tests were performed to evaluate the effect of the directly released DA into the striatum from SiO<sub>2</sub>-DA reservoirs on the motor deficit in rats: the Step



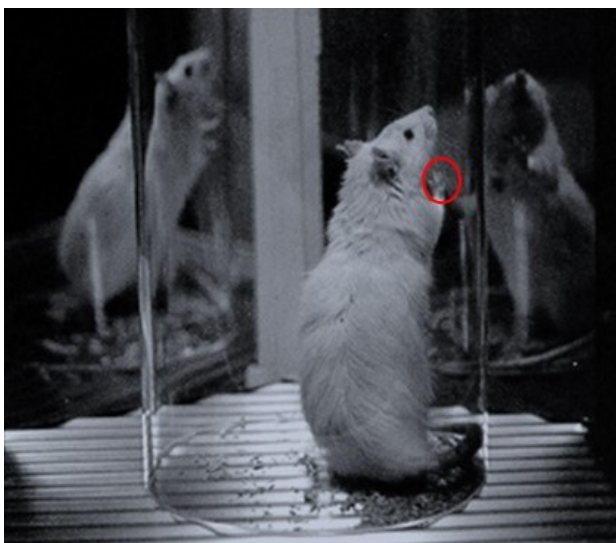
**Figure 1.** Setup to assess the Steps Adjustment Test. The number of steps with the forelimbs is counted while the rat's body is gently pushed with the experimenter's hand on a smooth sheet of stainless steel at a constant speed to a video camera. A) Push to the contralateral side of the lesion. B) Push to the ipsilateral side.

Adjustment Test (SAT) (see Figure 1A-B) and the Cylinder Test (CT) (see Figure 2). The same experimenter conducted the tests between 10:00 a.m. and 6:00 p.m. The SAT was performed three times a week on alternating days, whereas the CT was carried out only once a week.

**Step Adjustment Test (SAT):** The SAT measures the rat's ability to maintain its balance when the experimenter gently pushes it to the sides and is considered an analog of the "pull test" that neurologists have used in the diagnosis of PD.<sup>15,16</sup> For this assessment, the experimenter places an extended hand on one side of the rat's body (see Figure 1A-B) and gently pushes it to one side and subsequently to the opposite side. The experiment is conducted on a smooth stainless-steel surface of 1 m in length at a constant speed of 20 cm / s. Each one of the alternating displacements of the rat to the left or the right side were named trials, and these were repeated four times for each side per rat.<sup>16</sup> The activity was videotaped for later analysis.

The number of steps performed in each test with each forelimb was counted and averaged to obtain a single-step value for each limb of each rat. Subsequently, these values per rat were averaged to find the group mean per day of evaluation. This procedure was repeated for each experimental phase of SAT (i.e., pre-lesion, post-lesion, and post-implant phases). To evaluate the therapeutic effects of the SiO<sub>2</sub> or SiO<sub>2</sub>-DA reservoir on recovery of symmetry in the use of the forelimbs to perform steps after the lesion, the number of steps performed with the CF was divided between the number of steps with the IF and the result was multiplied by one hundred.

**Cylinder Test (CT):** This test evaluates the number of contacts that the rat makes with its forelimbs on the wall



**Figure 2.** Setup to assess the Cylinder Test. During vertical exploration, the number of contacts on the wall of a clear acrylic cylinder is counted while its activity is videotaped. Two mirrors were placed behind at an angle such the contacts could be recorded whenever the rat had its back to the camera.

of a transparent cylinder during postural changes and is analogous to the use of the legs in humans when walking and during postural changes while standing up.<sup>17,18</sup> Since the number of contacts on the cylinder wall represents a more sensitive indicator of the motor deficit due to striatal DAergic depletion and to the response to antiparkinsonian therapy than those made on the floor, only the contacts during vertical exploration were considered in this study. Each rat was placed inside a transparent acrylic cylinder of 30 cm in height and 20 cm in diameter and its activity was videotaped for 10 min. A double mirror was placed behind the cylinder at an appropriate angle to allow registration of the contacts on the cylinder wall, even though the rat had its back to the camera (see Figure 2).

The wall contacts were classified as follows: (a) independent contacts on the cylinder wall with the IF or with the CF, and simultaneous or semi-simultaneous contacts with both forelimbs (BF). According to the criteria of Schallert and Tillerson<sup>18</sup>: (a) during vertical exploration, the first forelimb used for the initial contact was registered as independent (IF or CF); (b) each lateral movement touching the wall with the forelimb was recorded as independent (IF or CF); (c) when one limb was already making contact with the wall, the posterior placement of the other limb (> 0.4 s) was recorded as simultaneous (BF); (d) if the rat examines the wall laterally, all alternating movements involving the IF and the CF, were recorded as a simultaneous (BF); (e) when one limb maintained contact stationary; while the other limb made small step adjustments, it was recorded as a simultaneous contact (BF); (f) when BF was removed from the wall, the new contact was recorded as independent or simultaneous, as previously described. For a test to be considered valid, the rat needed to make at least twenty contacts on the cylinder wall during the evaluation. When necessary, the rats were encouraged to make contact with the cylinder wall, using the following actions: 1) covering the upper half of the cylinder entrance with a sheet of paper; 2) removing the rat from the cylinder for 30 s and returning it to the cylinder again, 3) turning the room light off and on again several times, and 4) repeatedly making noise on a metal surface or the surface of the cylinder.<sup>16,18,19</sup> The relative percentage (RP) in the use of IF was calculated as follows: independent use of the IF was divided between the total number of contacts (IF + CF + BF) exhibited by each animal and multiplied by 100. The same relation was employed for RP of CF and RP of BF.

**Sequences of the SAT and the CT:** The step adjustment test was performed every week on alternate days. To obtain the baseline prelesion (BPPE) values, the test was conducted between days -7 to -3 before the lesion (see Figure 6). To obtain the baseline postlesion (BPOST) values, the test was conducted between days 44 and 48 of the eighth postlesion week. For the groups that received the implants with or without DA, the test was conducted

at weeks 12, 16, 20, and 24 PL (corresponding to weeks 4, 8, 12, and 16 PI, respectively) (see Figure 3). To calculate the basal prelesion (BPRE) values, the cylinder test was conducted 1 day before the lesion (day -1) and to obtain the basal postlesion values (BPOST) the test was conducted again on day 50 postlesion (eighth post-lesion week). To assess the therapeutic effect of the DA released from the reservoir of nanostructured silica in the striatum, the test was conducted again at weeks 12 and 24 PL (corresponding to weeks 4 and 16 PI, respectively).

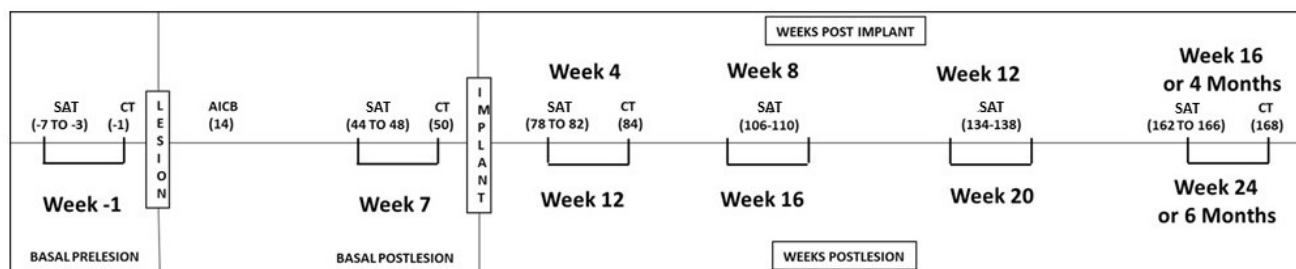
**Histology:** At the end of the experiments and 17 weeks after implantation surgery, the test animals were placed under deep anesthesia and their brains were perfused with 200 mL of a cold phosphate buffer solution (PBS, 0.1 M, pH 7.4), followed by 300 mL of cold paraformaldehyde (4%) in PBS, via an infusion system through the ascending aorta. To appraise the extent of DAergic denervation induced with the neurotoxin 6-OHDA, the presence of tyrosine-hydroxylase (T-H), the limiting enzyme in the DA synthesis pathway, was evaluated using immunohistochemistry. The perfused brains were removed, postfixed in 4% paraformaldehyde for 2 h at room temperature, and placed overnight in PBS with 15% sucrose at 4°C. Subsequently, using a microtome (Vibratome, Bannockburn, IL), coronal sections of the brain with a thickness of fifty  $\mu\text{m}$  were obtained. The sections included the striatum and SNpc regions. Each section was sequentially placed on multi-well plates containing PBS. Most of the sections were obtained approximately five hundred  $\mu\text{m}$  from the rostral pole of the striatum and 6 additional sections more caudal were obtained with a separation of 350  $\mu\text{m}$ , between one and the other. The SNpc was serially cut throughout its total cranio-caudal extension and the sections were stained alternately. The selected sections were incubated for 2 h at room temperature with a blocking solution containing bovine albumin serum (1%), triton-X-100 (0.3%), and sodium azide (0.0125%) in PBS. The sections were incubated for 72 h with polyclonal anti-T-H rabbit antibodies (Chemicon) at a 1:1000 dilution. Then an ABC Vectastain kit (Vector) was used. The sections were washed 3 times with the blocking solution and

then incubated for 2 h at room temperature with a mouse biotinylated anti-rabbit IgG secondary antibody, diluted 1:500. After this, the sections were incubated for 2 h with the avidin-peroxidase conjugate and finally revealed in a solution of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.01%) with 3,3'-diaminobenzidine and cobalt chloride as a color enhancer. The immunostained sections were mounted on gelatinized slides, covered with coverslips and subsequently photographed with a digital camera (Olympus DP11) fixed on a microscope (Olympus SZ11).

**Statistical analysis:** By international regulations for the use of animals in research in Neuroscience, the number of rats used in this study was the minimum required to obtain statistically significant results. To reduce bias, all the observers were blind to the type of rats they were examining when conducting the assessments of the primary outcomes. The results are expressed as Mean  $\pm$  standard error.

To calculate the average percentage of deterioration after 6-OHDA lesion on the movement of the CF or the IF of the 12 rats that reached the validation criteria of a minimum of 200 contralateral turns after the challenge with apomorphine, the number of steps obtained BPRE was subtracted to the value obtained BPOST and the result was divided by the number of steps in BPRE, and the means obtained of the percentages of IF were compared against CF using an unpaired Student's t-test. To compare the average number of steps of the CF and IF throughout all phases of the study against BPOST, a repeated measures ANOVA test followed by a Dunnett post hoc test was used for each group. To evaluate the efficacy of DA release from the intrastriatal reservoir of nanostructured silica to restore symmetry between the movement of both limbs to BPRE values, the means of the percentage of symmetry obtained at weeks 4, 8, 12, and 16 PI were compared to the values of BPRE, using a repeated measures ANOVA test for each group, followed by a post hoc Dunnett test.

For the cylinder test, to evaluate the effect of SiO<sub>2</sub>-DA reservoirs implanted in the striatum on the relative percentage of the independent and simultaneous use of the



**Figure 3.** A sequence of the postural adjustment tests performed by the hemiparkinsonian rats. Time of the assays basal pre-lesion, post-lesion, and intrastriatal post-implant of SiO<sub>2</sub> or SiO<sub>2</sub>-DA reservoirs. The numbers in the parentheses are the days of the behavioral tests about the lesion (post-lesion days). Weeks in the upper part are about the moment of placement of intrastriatal implants and those in the lower part are about the day of the lesion of the SNpc. Abbrev.: SAT, Steps Adjustment Test; CT, Cylinder Test; AICB, apomorphine-induced circling behavior.

forelimbs to touch the cylinder wall during vertical exploration, the means obtained for each case were compared with a repeated measures ANOVA test followed by a post hoc Dunnett's test. The significance level was set at 0.05. All statistical analyses were carried out using the GraphPad Prism statistical software, version 5.0.

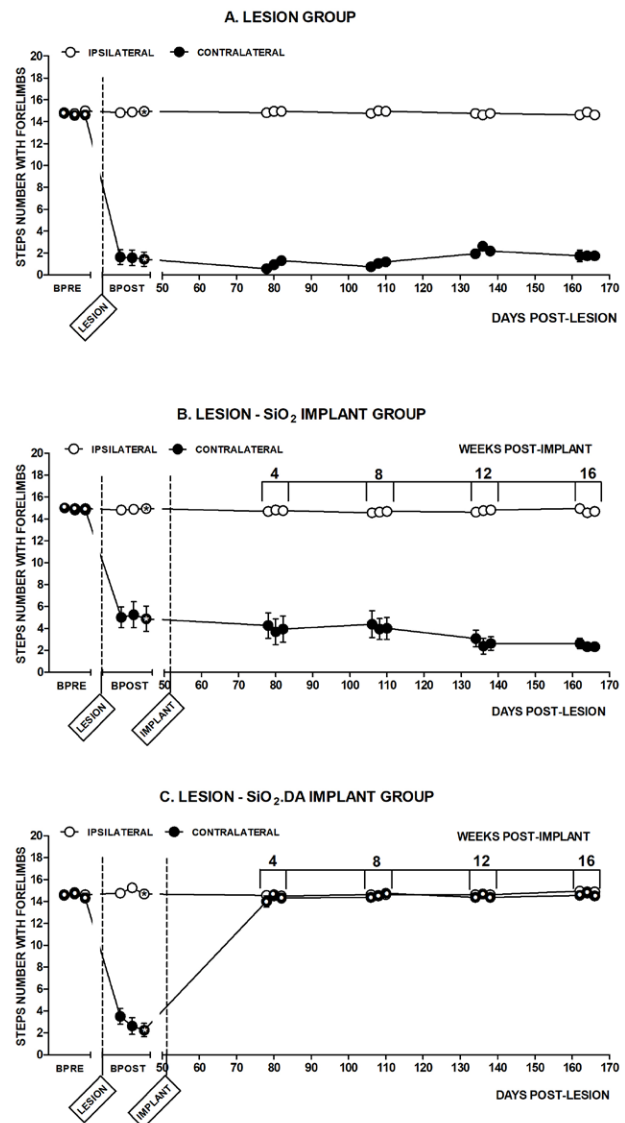
## Results

**Contralateral circling behavior induced by apomorphine challenge:** Two weeks after the lesion, the rats were challenged by apomorphine to evaluate contralateral circling behavior. Twelve rats reached the validation criteria after the challenge with apomorphine with an average of  $336.3 \pm 43.63$  turns/90 min (rank: 200 to 636 turns/90 min).

**Steps Adjusting Test (SAT):** The twelve rats selected showed a significant reduction in the execution of steps with the CF at BPOST vs. BPRE. All the groups used both the IF and CF to make steps and were symmetrical throughout the BPRE evaluations (days -7 to -3). However, on days 44 to 48 PL, there was a significant deterioration in the CF, but not in the IF. The average percentage of deterioration post-lesion in the number of steps with the CF of the 12 rats evaluated was  $81.25 \pm 3.09\%$  (range: de 55.17 a 98.30 %), which was significantly higher ( $p < 0.0001$ ) than that observed with the IF.

The animals without implants ( $N = 4$ ) made an average of  $14.65 \pm 0.06$  steps on BPRE vs.  $1.50 \pm 0.50$  steps on BPOST ( $p < 0.0001$ ) (see Figure 4A). Rats with SiO<sub>2</sub> reservoir ( $N = 4$ ) made an average of  $14.88 \pm 0.06$  steps on BPRE vs.  $3.81 \pm 0.74$  steps on BPOST ( $p < 0.0001$ ) (see Figure 4B); while the animals with de SiO<sub>2</sub>-DA ( $N = 4$ ) reservoir made in average  $14.31 \pm 0.42$  steps at BPRE and it was reduced to  $2.25 \pm 0.60$  steps on BPOST ( $p < 0.0001$ ) (see Figure 4C). In rats without an implant and with the SiO<sub>2</sub> reservoir, the motor deterioration showed by the CF after the lesion, remained unchanged along with evaluations (until day 166 PL) compared against BPOST values (see Figures 4A and 4B). On the contrary, rats with reservoir SiO<sub>2</sub>-DA showed a significant increase in the number of steps vs. the BPOST, after the intrastriatal implant, making an average of  $2.25 \pm 0.60$  steps on BPOST vs.  $14.00 \pm 0.53$  steps at day 78 PL ( $p < 0.0001$ ), and  $14.50 \pm 0.10$  steps at the day 166 PL ( $p < 0.0001$ ), of the week 16 PI (see Figure 4C). The increase in the number of steps with the CF started at day 78 PL and remained stable until the last evaluation of the study, at day 166 PL (week 16 PI). None of the groups showed deterioration in the number of steps with the IF after the lesion, and this behavior remained constant throughout all phases of the study until the last evaluation (see Figures 4A-C).

In BPRE, the symmetry percentage in the use of IF and CF to make steps was almost 100% for all the groups: non-implant, SiO<sub>2</sub>, and SiO<sub>2</sub>-DA groups. For the week 12 PL, the groups without implant and with implant without

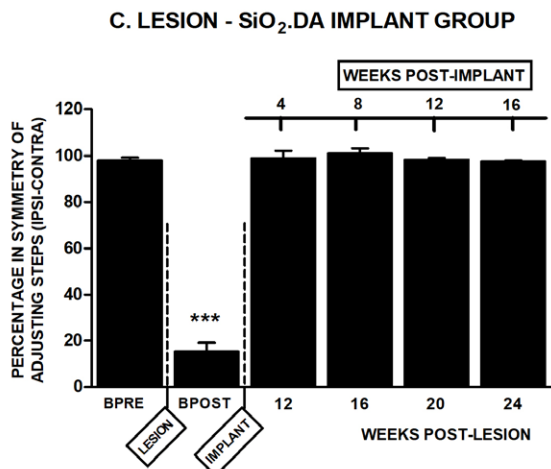
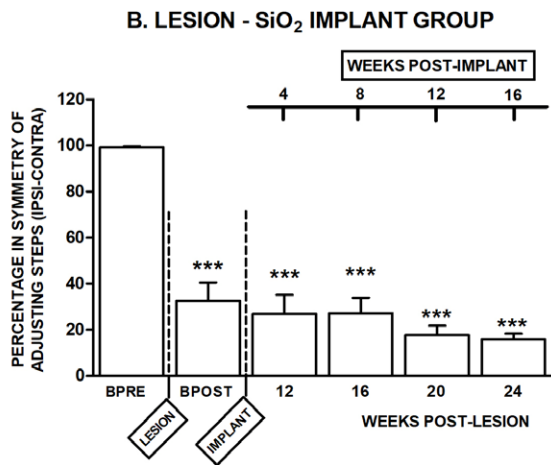
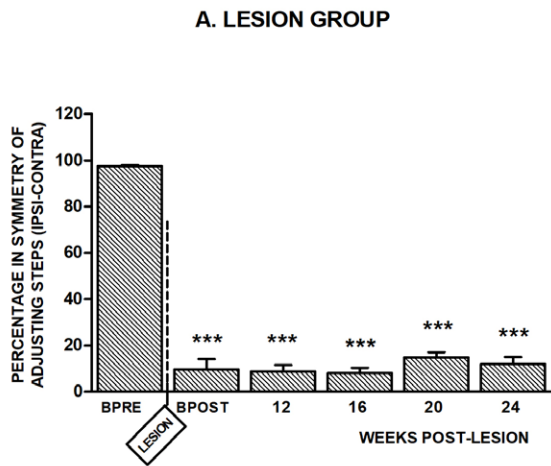


**Figure 4.** Adjusting steps of the ipsilateral and contralateral forelimbs before and after the lesion, and after the implant. A, Group without implant; B, Group with SiO<sub>2</sub> reservoir; C) Group with SiO<sub>2</sub>-DA reservoir. Abbrev.: BPRE, basal pre-lesion; BPOST, basal post-lesion, before SiO<sub>2</sub> or SiO<sub>2</sub>-DA implants. The asterisk marks the value for both IF and CF (day 48 BPOST) vs. the values of the BPRE (days -7 to -3), and vs. the days PI (days 78 to 168 post-lesion).  $op < 0.0001$ ;  $+p < 0.05$ . Repeated measures ANOVA test, followed by post hoc Dunnett's test.

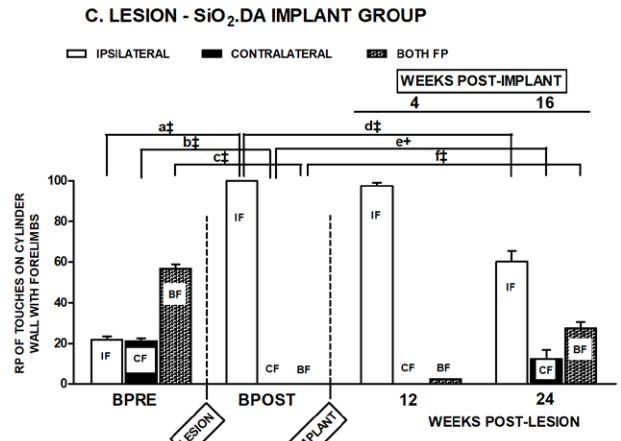
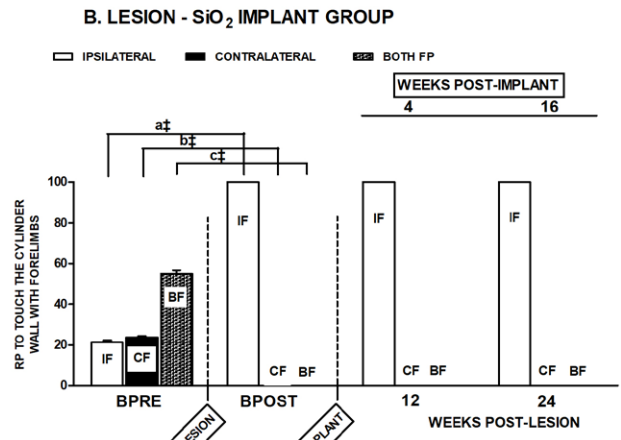
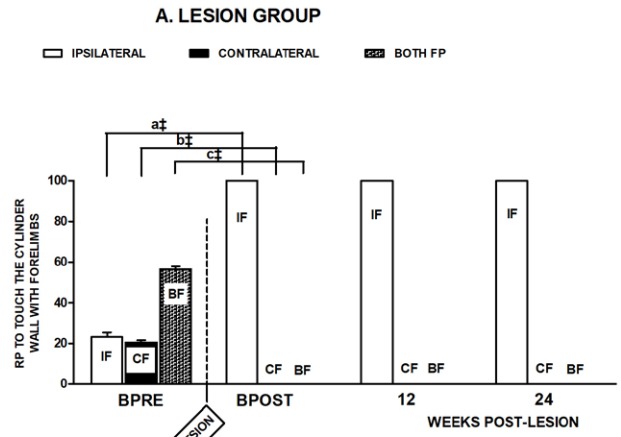
DA had a significant reduction ( $p < 0.0001$ ) in the values of symmetry percentage (Lesioned group: average  $8.80 \pm 2.70\%$ ; SiO<sub>2</sub> group: average  $26.84 \pm 8.33\%$ ) maintained until the week 24 PL (week 16 PI for the SiO<sub>2</sub> group). (see Figures 5A-C)

Only the SiO<sub>2</sub>-DA group increased its symmetry percentage to almost 100% for week 12 PL (week 4 PI; average  $98.85 \pm 3.30\%$ ) maintained until week 24 PL (week 16 PI). The values of symmetry percentage in the SiO<sub>2</sub>-DA group didn't show significant differences against the values obtained in BPRE. The time-beneficial effect on the postural





**Figure 5.** Percentage of symmetry in the execution of steps with contralateral forelimbs. Abbrev. BPRE, basal prelesion; BPOST, basal postlesion. In the upper zone are the weeks after the striatum silica implant without or with DA. In the below zone are the weeks about the nigrostriatal lesion. \*\*\* $p < 0.0001$ . Repeated measures ANOVA test followed by post hoc Dunnett's test.



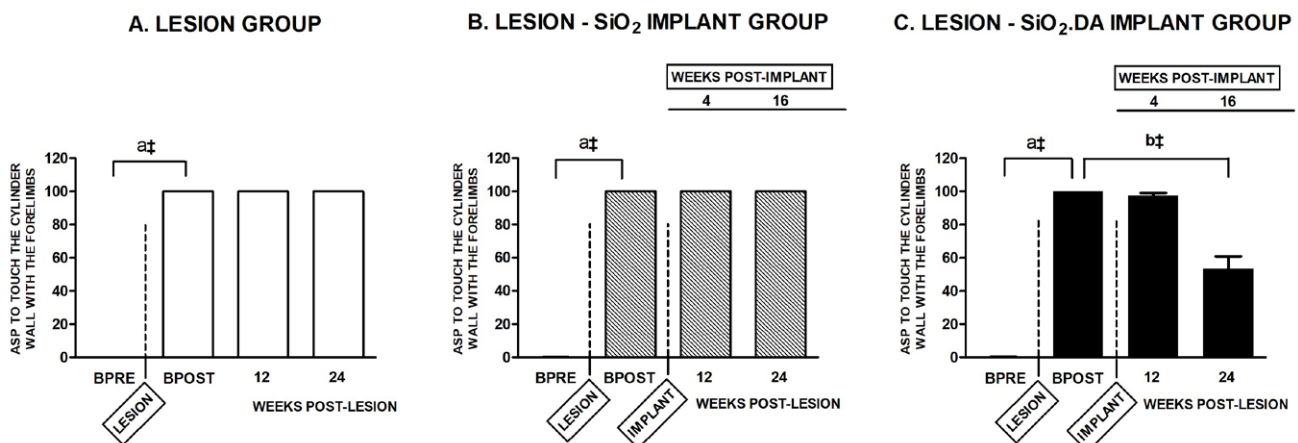
**Figure 6.** Relative percentage in the use of the forelimbs to make contact with the cylinder wall during vertical exploration. The upper zone shows the weeks post-implant, while in the below zone are the weeks post-lesion. The symbols a, b, and c, above the bars, represent the comparison between the means, during BPOST vs. BPRE of the RPs in the independent (IF or CF) or simultaneous use of BF, respectively. The symbols d, e, and f represent the comparison between the means of the RPs in the independent (IF or CF) or simultaneous use of BF, during BPOST vs. the weeks 12 and 24 PL, respectively. ‡ $p < 0.0001$ , + $p < 0.001$ . Repeated measures ANOVA test followed by post hoc Dunnett's test.

adjustment with the intrastriatal SiO<sub>2</sub>-DA reservoir in the hemiparkinsonian rats was 16 weeks (4 months), which is equivalent to 10 years in humans.<sup>20</sup>

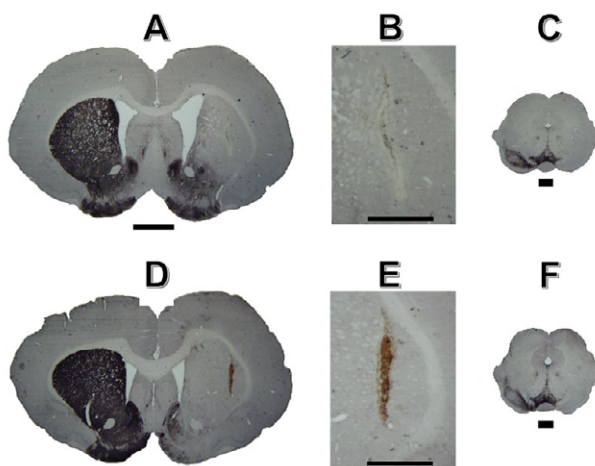
**Cylinder Test (CT):** In BPRE, the relative percentages (RP) were 22% for the independent use of each IF or CF and around 58% for the simultaneous or almost simultaneous use of BF. The percentages changed significantly ( $p < 0.0001$ ) after the lesion, with an increase in the percentage of the independent use of the IF to around 100%. In comparison, the RP of the independent use of the CF and the simultaneous use of BF were reduced significantly ( $p < 0.0001$ ) to around 0%. In the groups of rats without implant or with SiO<sub>2</sub> reservoir, these percentages remained unchanged until week 24 PL (week 16 PI). On the other hand, the group with SiO<sub>2</sub>-DA reservoir showed a significant improvement ( $p < 0.0001$ ) in the percentage of the independent use of the CF (average  $12.41 \pm 4.42\%$ ) and the relative percentage in the use of BF (average  $27.44 \pm 3.05\%$ ), on week 16 PI (see Figure 6).

None of the hemiparkinsonian rats with SiO<sub>2</sub> implants with or without dopamine showed motor oscillations after implants, such as the "On-off" effect or dyskinesias such as those caused by prolonged administration of L-DOPA. (See Figures 7A-C)

**Histological analysis:** The analysis with immunohistochemistry for T-H showed well-established immune labeling in the left striatum of the SiO<sub>2</sub> group (see Figures 8A-B), and SiO<sub>2</sub>-DA group (see Figures 8D-E), and the left mesencephalon (8C and 8F) for all the lesioned rats. The right striatum and the right side of the mesencephalon showed a lack of immuno-labeling because of the loss of the nigrostriatal pathway with 6-OHDA. In the slices of the right striatum, there was no evidence of DAergic cell regeneration of the nigrostriatal pathway. The presence of reddish-brown particles is remarkable through the SiO<sub>2</sub>-DA reservoir pathway in the left striatum (see Figures 8D-E) in remarkable contrast to the SiO<sub>2</sub> reservoir pathway (see Figures 8A-B) which was translucent.



**Figure 7.** Asymmetry percentage in the use of the forelimbs to touch the cylinder wall during vertical exploration. The symbol a, above the bars, represents the comparison between the means, during BPOST vs. BPRE of the ASPs between the IF and CF. The symbol b, above the bars, represents the comparison between the means of ASPs, during BPOST vs. the weeks 12 and 24 PL, respectively.  $\#p < 0.0001$ . Repeated measures ANOVA test followed by post hoc Dunnett's test.



**Figure 8.** Immunohistochemistry to T-H in coronal slices of rat's brain (50  $\mu$ m) at the level of the striatum and the mesencephalic region. A-B, Coronal slices of rat's brain at the striatum level with SiO<sub>2</sub> reservoir. D-E, Coronal slices of rat's brain with SiO<sub>2</sub>-DA reservoir. Scale bar 2 mm. C and F mesencephalic coronal slices with immunohistochemistry to T-H, where is located the SNpc. B and D are higher magnifications of the areas where are localized the reservoirs. Is noticeable that the pathway of the reservoir with DA has a reddish-brown color, suggesting the presence of oxidizable DA. The slices with immunohistochemistry to T-H at the striatum and mesencephalic levels (C-E and H-J) clearly show the absence of immune-labeling at the right side of the slices, suggesting the lack of the DAergic cells of the nigrostriatal pathway at that side.

The reddish-brown particles in the SiO<sub>2</sub>-DA pathway suggest the presence of oxidized molecules, probably DA, which could be oxidized during the brain-fixing process.

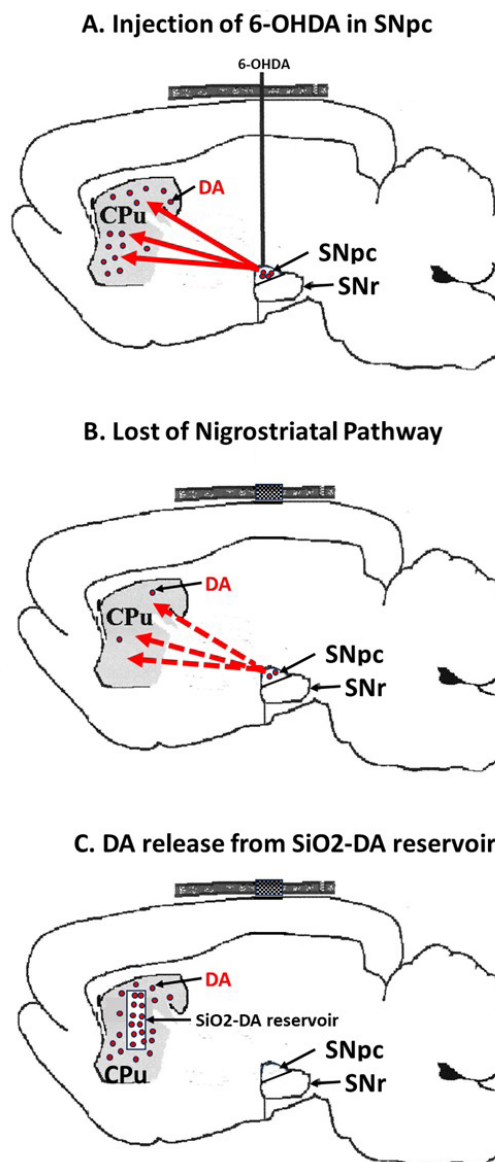
### Discussion

The main finding in the present study is that the release of DA from an intrastriatal implanted reservoir in rats with a chronic model of parkinsonism was effective in reversing the deterioration in postural adjustment in a sustained and safe way. The use of SiO<sub>2</sub>DA did not cause adverse effects or dyskinesias as happens with the systemic administration of drugs such as L-DOPA.

The absence of a beneficial effect on motor activity in parkinsonian rats without implant or with the SiO<sub>2</sub> reservoir reinforces the idea that it is the DA released from the intrastriatal reservoir (see Figure 9) that produces the beneficial effect on the postural adjustment of hemiparkinsonian animals and not the sole presence of the silica matrix, the mechanical alterations caused during the stereotactic placement of the implant or the periodic repetition of the adjusting step test.

Injection into the right side of the midbrain of the 6-OHDA neurotoxin resulted in the massive death of the DAergic neurons of the SNpc. This produced a significant reduction in the steps performed with the contralateral forelimb during the adjusting step test, without the involvement of the ipsilateral limb, resulting in a marked asymmetry between both forelimbs, according to previous studies.<sup>16</sup> The asymmetry in the use of the forelimbs to execute steps observed after the lesion of the SNpc of the right side of the midbrain remained unchanged throughout the study period during the step adjustment evaluations in the rats without implant and until the week 16 PI in rats with the implant of SiO<sub>2</sub> without DA. Only in rats with the intrastriatal SiO<sub>2</sub>-DA implant, the deterioration in the number of steps with the CF was significantly reduced from the first postimplant evaluation (week 4 PI), with recovery in symmetry in the number of steps between the IF and CF, around 100%, and without significant difference with the values of the BPPE. Once symmetry was reached in the execution of steps with the IF and CF, it remained stable, that is without oscillations, during the following evaluations until the week 16 PI, suggesting the controlled release of DA within the striatum (see Figure 9) during all this time (4 months), which is equivalent to 10 years in humans.<sup>20</sup>

The histological analysis confirmed the correct placement of the SiO<sub>2</sub>-DA reservoir which was found in the dorsal region of the striatum. The entry pathway of the SiO<sub>2</sub>-DA reservoir in the striatum showed reddish brown particles which suggested the presence of oxidizable DA in this area, while on the contrary, the entry pathway of the SiO<sub>2</sub> reservoirs was translucent. Since during the perfusion process, oxidating substances were used to fix the tissue



**Figure 9.** Dopamine release in the striatum of hemiparkinsonian rats since SiO<sub>2</sub>-DA reservoirs. A. Lesion of SNpc with 6-OHDA, B. Loss of DAergic nigrostriatal pathway, C. Release of DA in the striatum since SiO<sub>2</sub>-DA reservoir. Abbrev. SNpc, Substantia nigra pars compacta; SNr, Substantia nigra reticulata; CPU, Caudado-Putamen nucleus (Striatum), 6-OHDA, 6-hydroxydopamine; DA, dopamine.

and during the brain cutting process and the assembly of the cuts obtained there was exposure to the environment, the DA molecules that were still conserved within the reservoir could have been oxidized. This finding supports that the DA molecules were able to remain functional within the reservoir before the process of euthanizing the rats and perfusing the brains. This agrees with in vitro studies that evaluated the stability of DA within reservoirs of nanostructured silica.<sup>4</sup> Furthermore, in the post-mortem analysis of the brains of the hemiparkinsonian rats with the use of immunohistochemistry for tyrosine-hydroxylase (T-H), a lack of immunolabeling to the T-H enzyme

is observed in the striatum and the SNpc on the right side of the brain. This means that in the restoration of motor symmetry in the adjusting step test, there was no participation of cell regeneration, as demonstrated by the lack of immunolabeling of T-H in the right side of the striatum and the SNpc, confirming the absence of this enzyme, and therefore, of viable DAergic neurons.

The results of this study showed that the unilateral lesion of the nigrostriatal DAergic pathway induced a significant reduction in the independent use and in the simultaneous use or association with the IF to contact the wall of a transparent cylinder during vertical exploration, considering analogous the use of human legs during postural changes, by previous studies.<sup>17,18</sup> In animals without implants or with SiO<sub>2</sub> reservoirs, the deterioration in the relative percentage of the independent use of the CF or in association with the use of the IF to contact the cylinder wall remained unchanged until week 24 PL (week 16 PI, respectively). On the contrary, in animals with SiO<sub>2</sub>-DA reservoirs, the relative percentage in the independent use of the CF or in association with the IF (both limbs) to contact the cylinder wall showed a significant increase in the week 16 PI evaluation, although no significant effect was observed yet in the week 4 PI.

The difference in sensitivity between the postural adjustment tests to the treatments was also observed in a previous study with systemic administration of caffeine.<sup>17</sup> In that study was observed that the adjusting step test is more sensitive to the beneficial effect of the treatment than the cylinder test. For example, with the daily administration of caffeine at a dose of 3 mg/kg for 3 weeks, the maximum effect on the execution of steps of the CF was observed from the first week of treatment, while in the cylinder test, there was only a significant increase in BF up to the second week of treatment with no change in the independent use of the CF. Unlike the study with systemic administration of caffeine at the dose of 3 mg/kg, it's important to note that in the present study, the rats with a SiO<sub>2</sub>-DA reservoir implant didn't present a significant change in the RP of independent use of CF or the RP of BF to touch the cylinder wall at week 4 PI. Until week 16 PI, the RP in the independent use of the CF had a significant increase against the BPOST values, although significantly lower than that obtained in BPRE.

Together, our results showed a prolonged benefit with the use of an intrastriatal implant of SiO<sub>2</sub>-DA reservoir in hemiparkinsonian rats, with a sustained reduction of postural instability. The hypothesis that the prolonged improvement in postural adjustment in the hemiparkinsonian rats was due to the prolonged and stable release of DA intrastriatal, is supported by the lack of motor improvement in the animals with the intrastriatal implant of SiO<sub>2</sub> reservoir without DA, while the motor improvement in the postural adjustment tests in rats with the SiO<sub>2</sub>-DA reservoir main-

tained until the fourth month of evaluation, and there was the presence of oxidizable particles present in the perfused brains of these rats even at 17 weeks PI.

Accordingly, the stability of the response in the adjusting step test at weeks 4, 8, 12, and 16 PI showed an intrastriatal controlled release of DA. In the present study, the animals didn't show behavioral alterations outside the predicted by the hemiparkinsonism model. Neither adverse effects due to prolonged intracerebral DA release were observed, such as the "on-off" phenomenon nor motor abnormalities such as dyskinesias. Side effects are frequently induced by prolonged systemic administration of L-DOPA in patients with PD<sup>2</sup> and in hemiparkinsonian rats.<sup>21,22</sup> The present study suggests that the use of SiO<sub>2</sub>-DA reservoirs implanted in the striatum may also be effective in the reduction of akinesia and in increasing postural stability in patients with PD. Although more studies are required to ensure this proposal, the results obtained in this study are promising.

### Conclusion

This study demonstrated that the nanostructured silica reservoirs with DA implanted in the striatum of hemiparkinsonian rats produced a significant improvement in postural adjustment with prolonged recovery in the use of the CF to execute steps, as well as in the RP in the independent use of the CF, and BF for contacting the cylinder wall. We didn't observe rejection to the reservoir or development of dyskinesias or any other adverse effect during the total time of the study. The results of this study demonstrate that intrastriatal implants with DA have the potential to be used as a safe and effective way of sustained release of drugs in patients with PD. However, further studies are necessary not only to assess the prolonged effects of SiO<sub>2</sub>-dopamine implants but also to evaluate possible toxicity effects of the SiO<sub>2</sub> implant itself beyond the scope of this study.

### Referencias

1. Lázaro-Figueroa A, Reyes-Pérez P, Morelos-Figueroa E, Guerra-Galicia CM, Estrada-Bellmann I, Salinas-Barboza K, et al. MEX-PD: A national network for the epidemiological & genetic research of Parkinson's disease. medRxiv (Preprint) 2023 Aug 31: <https://doi.org/10.1101/2023.08.28.23294700>.
2. Darmopil S, Martín AB, Ruiz de Diego I, Ares S, Moratalla R. Genetic inactivation of dopamine D1 but not D2 receptors inhibits L-DOPA-induced dyskinesia and histone activation. *Biol Psychiatry* 2009; 66:603-613. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.04.025>
3. Mateus C, Coloma J. Health economics and cost of illness in Parkinson's Disease. *Eur Neurol Rev* 2013; 8(1):6-9. <https://doi.org/10.17925/ENR.2013.08.01.6>



4. López T, Bata-García JL, Esquivel D, Ortiz-Islas E, González R, Ascencio J, et al. Treatment of Parkinson's disease: nanostructured sol-gel silica-dopamine reservoirs for controlled drug release in the central nervous system. *Int J Nanomedicine* 2011; 6:19-31. <https://doi.org/10.2147%2FIJN.S13223>.
5. Padilla-Godínez FJ. Estudio de la liberación controlada de dopamina a través de nanoreservorios como estrategia terapéutica potencial para la enfermedad de Parkinson. [Tesis de Maestría en Ciencias Bioquímicas]. México: Universidad Nacional Autónoma de México. Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas; 2023. <https://hdl.handle.net/20.500.14330/TES01000836815>
6. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación. [Internet]. NOM-062-ZOO-1999. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. *Diario Oficial de la Federación*. 2001; 75:113-160. [cited 2023 sep 28] Available from: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/203498/NOM-062-ZOO-1999\\_220801.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/203498/NOM-062-ZOO-1999_220801.pdf)
7. Esquivel-Gómez DM. Síntesis y caracterización de nanomateriales de sílice sol-gel para liberación controlada de dopamina. [Tesis de Doctorado en Ciencias Químicas]. México: Universidad de Guanajuato. División de Ciencias Naturales y Exactas Posgrado en Química; 2010.
8. National Academy of Sciences. [Internet]. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th Edith. Washington DC: The National Academic Press; 2011 [cited 2023 Sep 28]. Available from: <https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>.
9. Olmedo-Díaz S, Estévez-Silva H, Orádd G, Bjerkén SA, Marcellino D, Virel A. An altered blood-brain barrier contributes to brain iron accumulation and neuroinflammation in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2017; 362:141-151. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.08.023>.
10. Ermine CM, Wright JL, Frausin S, Kauhausen JA, Parish CL, Stanic D, et al. Modelling the dopamine and noradrenergic cell loss that occurs in Parkinson's disease and the impact on hippocampal neurogenesis. *Hippocampus* 2018; 28:327-337. <https://doi.org/10.1002%2Fhipo.22835>.
11. Paxinos G, Watson C. [Internet]. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, 6th ed. Academic Press, San Diego; 2007. [cited 2023 Sep 28] Available from: <http://mikrokirurgi.se/wp-content/uploads/2013/10/Paxinos-The-rat-brain-in-stereotaxic-coordinates.pdf>.
12. Da Cunha C, Wietzikoski EC, Machado-Ferro M, Regina-Martínez G, Vital MA, Hipólido D, et al. Hemiparkinsonian rats rotate toward the side with the weaker dopaminergic neurotransmission. *Behav Brain Res* 2008; 189:364-372. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.01.012>
13. Heredia-López FJ, Bata-García JL, Álvarez-Cervera FJ, Góngora-Alfaro JL. A novel rotometer based on a RISC microcontroller. *Behav Res Meth Computers and Instruments* 2002; 34:399-407. <https://doi.org/10.3758/bf03195468>.
14. Chang JW, Wachtel SR, Young D, Kang UJ. Biochemical and anatomical characterization of forepaw adjusting steps in rat models of Parkinson's disease: studies on medial forebrain bundle and striatal lesions. *Neuroscience* 1999; 88:617-628. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00217-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00217-6).
15. Lindner MD. Development of behavioral outcome measures for preclinical Parkinson's research. In: *Central nervous system diseases: innovative animal models from lab to clinic*. Totowa, NJ: Humana Press; 2000. [https://doi.org/10.1007/978-1-59259-691-1\\_9](https://doi.org/10.1007/978-1-59259-691-1_9).
16. Bata-García JL, Tun-Cobá L, Álvarez Cervera FJ, Villanueva-Toledo JR, Heredia-López FJ, Góngora-Alfaro JL. Improvement of postural adjustment steps in hemiparkinsonian rats chronically treated with caffeine is mediated by concurrent blockade of A1 and A2A adenosine receptors. *Neuroscience* 2010; 166:590-603. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.12.072>.
17. Bata-García JL, Villanueva-Toledo J, Gutiérrez-Ospina G, Álvarez-Cervera FJ, Heredia-López FJ, Góngora-Alfaro JL. Sustained improvement of motor function in hemiparkinsonian rats chronically treated with low doses of caffeine or trihexyphenidyl. *Pharmacol Biochem Behav* 2007; 86:68-78. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.12.009>.
18. Schallert T, Tillerson JL. Intervention strategies for degeneration of dopamine neurons in parkinsonism. In: *Central Nervous System Diseases. Innovative Animal Models from Lab to Clinic*. Totowa, NJ: Humana Press; 2000. [https://doi.org/10.1007/978-1-59259-691-1\\_8](https://doi.org/10.1007/978-1-59259-691-1_8).
19. Lundblad M, Andersson M, Winkler C, Kirik D, Wierup N, Cenci MA. Pharmacological validation of behavioural measures of akinesia and dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2002; 15:120-132. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01843.x>.
20. Andreollo NA, dos Santos EF, Araújo MR, Lopes LR. Rat's age versus human's age: What is the relationship? *Arq Bras Cir Dig* 2012; 25(1): 49-51. <https://doi.org/10.1590/s0102-67202012000100011>.

21. Lundblad M, Usiello A, Carta M, Håkansson K, Fisone G, Cenci MA. Pharmacological validation of a mouse model of L-DOPA-induced dyskinesia. *Exp Neurol* 2005; 194(1):66-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.02.002>.
22. Rangel-Barajas C, Silva I, López-Santiago LM, Aceves J, Erij D, Florán B. L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats is associated with up-regulation of adenylyl cyclase type V/VI and increased GABA-release in the substantia nigra reticulata. *Neurobiol Dis* 2011; 41:51-61. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.08.018>.

**Acknowledgments:** *The SiO<sub>2</sub> with and without DA to elaborate the reservoirs in this study was a kind donation of DMEG of the Research Center in Inorganic Chemistry of the University of Guanajuato, Mexico. The authors financed most of the material expenses used in the study. The authors also thank the authorities of the Regional Research Center "Dr. Hideyo Noguchi" of the Autonomous University of Yucatan in Merida, Yucatan, Mexico for its support of infrastructure.*

**Author Contributions:** *JLBG and ASCT contributed equally to the experimental part of this work. All authors contributed to the structure of the paper and guided and critically reviewed the manuscript drafting.*

**Conflicts of Interest:** *The authors declare no conflict of interest.*



# Complicaciones intrahospitalarias del evento cerebrovascular isquémico de novo en centros hospitalarios de segundo nivel de atención

## *Inpatient complications of de novo ischemic stroke in second level care hospitals*

Carlos Rodríguez-Alarcón,<sup>1</sup> Juletsy Moreira-Alcivar,<sup>1</sup> Luis Yépez-Guerra,<sup>2</sup> Fátima Romo-Guaranda,<sup>1</sup> Hillary Navarrete-Romo<sup>1</sup>

### Resumen

La enfermedad cerebrovascular isquémica (ECVi) es una de las primeras causas de mortalidad a nivel mundial, aproximadamente el 90% de los pacientes manifiestan complicaciones que han ido en ascenso progresivo desde las últimas décadas. El objetivo del estudio es determinar las complicaciones intrahospitalarias de la ECVi en Hospitales de segundo nivel durante el periodo 2020-2022. Metodología: Se realizó un estudio retrospectivo en dos hospitales de segundo nivel en Guayaquil. Se incluyeron pacientes con edad  $\geq 40$  años con enfermedad cerebrovascular isquémica de novo. Se utilizó la clasificación de Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) para categorizarlos según la circulación afectada, siendo el neurólogo el profesional responsable de llevar a cabo dicha categorización. Se aplicó estadística descriptiva para determinar las complicaciones neurológicas (CN) y extraneurológicas (CEN) más frecuentes, utilizando frecuencias y porcentajes. Resultados: En 320 pacientes con ECVi, el 64% fueron hombres con edad promedio de 70 años. Las complicaciones intrahospitalarias se presentaron en 72,8% de los pacientes. La incidencia promedio de CN en la población estudiada fue del 48.1% mientras que las CEN fue del 55,6%. Conclusión: Las complicaciones intrahospitalarias del ECVi son frecuentes y la incidencia de estas varía según la circulación afectada.

**Palabras clave:** Enfermedad cerebrovascular isquémica, complicaciones intrahospitalarias, mortalidad, Oxfordshire Community Stroke Project

### Abstract

The ischemic stroke (IS) is one of the leading causes of mortality worldwide, approximately 90% of patients manifest complications that have been progressively increasing since the last decades. The objective of the study is to determine the inpatient complications of IS in second level hospitals during the period 2020-2022. Methodology: A retrospective study was carried out in two second level hospitals in Guayaquil. Patients with age  $\geq 40$  years with de novo ischemic cerebrovascular disease were included. The Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) classification was used to categorize patients according to the affected circulation, with the neurologist being the professional responsible for carrying out said categorization. Descriptive statistics were applied to determine the most frequent neurological complications (NC) and extraneurological (ENC), using frequencies and percentages. Results: In 320 patients with IS, 64% were men with a mean age of 70 years. In-hospital complications occurred in 72.8% of the patients. The average incidence of NC in the study population was 48.1% while ENC was 55.6%. Conclusion: In-hospital complications of IS are frequent and their incidence varies depending on the affected circulation.

**Keywords:** Ischemic stroke, in-hospital complications, mortality, Oxfordshire Community Stroke Project

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 1, 2024

### Introduction

La Enfermedad Cerebro-Vascular (ECV) es una emergencia médica ocasionada por el compromiso agudo de la perfusión vascular del cerebro, provocando signos neurológicos focales o generales con una duración clínica mínima de 24 horas.<sup>1,2</sup> Continúa siendo un agente causal

muy frecuente de mortalidad, es tan solo superada por la cardiopatía isquémica, posicionándose como la segunda etiología con mayor mortalidad en el mundo, con una prevalencia aproximada de 101 millones de personas al año.<sup>3</sup> Actualmente en el Ecuador, se describe al ECV como la primera causa de mortalidad con una tendencia

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

<sup>2</sup>Departamento de Neurología, Hospital General del Norte de Guayaquil "IES Los Ceibos", Guayaquil, Ecuador

Correspondencia:

Carlos Rodríguez-Alarcón

Grupo de Investigación de Neurociencias, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

Dirección: Av. Carlos Julio Arosemena Km 1/2 Vía Daule, Guayaquil 090615

ORCID: 0009-0005-1935-2713

E-mail: crodriguezalarcon98@gmail.com

progresiva en ascenso que data desde década del 90 hasta el 2015.<sup>4</sup> Es evidente la gran tasa de morbimortalidad que posee esta patología, lo que entraña la necesidad de un manejo integral y rápido de la enfermedad para disminuir la morbilidad y las secuelas. Se debe priorizar la atención del paciente; haciendo énfasis así, en la atención primaria, puesto que es un eslabón primordial en el diagnóstico precoz y en el plan de acción, de esta manera intentar evitar en lo posible las complicaciones que esta enfermedad implica.<sup>5</sup> Posterior al evento cerebrovascular, los pacientes corren el riesgo de desarrollar complicaciones médicas, que pueden dificultar una recuperación óptima.<sup>6</sup>

Estudios previos identifican las complicaciones de la ECV como uno de los factores de mayor repercusión negativa en el estilo de vida de las personas, que van desde las complicaciones infecciosas y el edema cerebral, hasta el tromboembolismo pulmonar.<sup>6,7</sup> Otras fuentes han manifestado que las cinco complicaciones más frecuentes son la infección de vías urinarias, dolor de hombros, insomnio, depresión y dolores musculoesqueléticos. Aproximadamente el 90% de los pacientes tiene al menos una de estas complicaciones. Es evidente para el profesional en medicina que el diagnóstico de un ECV es clínico, respaldado en los hallazgos imagenológicos para: 1) diferenciar el evento isquémico del hemorrágico, 2) observar el territorio vascular comprometido y 3) determinar el grado de la lesión. El gold standard del diagnóstico es la tomografía axial computarizada cerebral (TAC) simple en búsqueda de imágenes hipodensas en el parénquima cerebral. Es una herramienta que identifica las zonas con isquemia, pero determinar la oclusión arterial está fuera de sus capacidades.<sup>8</sup> La comunidad de stroke de Oxfordshire lanzó una nueva clasificación (tabla 1) en la que se permite valorar la localización y la extensión del infarto isquémico por territorios de irrigación arterial de tal manera proporciona información precoz de la evolución y pronóstico del paciente, como proyecto la cual ha sido vigente desde el año 1991.<sup>9</sup> Incluye infarto lacunar (LACS), infarto posterior (POCS), infarto parcial anterior (PACS), infarto total anterior (TACS). Esta clasificación tiene un intervalo de confianza óptimo, puesto que predice el sitio y el tamaño del infarto basándose en la clínica del paciente y así ser asociado con la circulación afectada, es un buen predictor de mortalidad y secuelas a las que se ven expuestos estos pacientes sin necesidad de prescindir entrenamiento en neurología.<sup>10</sup>

### Materiales y métodos

Diseño del estudio: Se realizó un estudio descriptivo de tipo observacional, retrospectivo y transversal en dos centros hospitalarios de segundo nivel de atención en la ciudad de Guayaquil. Se incluyeron todos los pacientes de edad  $\geq 40$  años con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular isquémica (código CIE-10: I63)

**Tabla 1.** Clasificación Tomográfica Oxfordshire según la circulación cerebral afectada en el ECV isquémico

Clasificación de Oxfordshire (OCSP)		
Infartos Total De Circulación Anterior (TACS)	Hemiparesia Disfunción cerebral cortical (disfasia, discalculia, trastorno visuoespacial como hemianopsia homónima)	Territorio de la arteria cerebral media (ACM) superficial y profunda. Alta mortalidad
Infartos Parciales De La Circulación Anterior Parcial (PACS)	Trastorno cortical aislado con déficit sensitivo o motor	Territorio de ACM división superior e inferior arterias estriato capsulares y cerebral anterior
Infartos de Circulación Posterior (POCS)	Síndromes cerebelosos o de tallo encefálico (afectación de los pares craneales)	Arteria cerebral posterior Sistema vertebro-basilar
Infartos lacunares (LACS)	Síndromes lacunares	Arterias perforantes

admitidos al Hospital General del Norte de Guayaquil “IESS Los Ceibos” y Hospital General Guasmo Sur durante el periodo de enero de 2020 a diciembre de 2022. Se excluyeron a aquellos que presentaron un episodio previo de evento cerebrovascular o que hayan sido derivados a otras unidades de atención hospitalaria. Los datos de los pacientes se obtuvieron mediante las historias clínicas, se recopilaron las características demográficas, las comorbilidades asociadas, la condición al egreso, la estancia hospitalaria y las complicaciones que se presentaron durante la internación siendo clasificadas en neurológicas, extraneurológicas y mixtas. Se empleó el sistema de clasificación de Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) mediante el cual se categorizó a los pacientes seleccionados según la circulación afectada, siendo el neurólogo el profesional responsable de llevar a cabo dicha categorización. Además, se utilizó estadística descriptiva, mediante frecuencias y porcentajes para determinar las complicaciones neurológicas y extraneurológicas más frecuentes.

### Resultados

Se incluyeron 320 pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica (ECVi) en el estudio, la edad promedio fue de 70 años  $\pm 13$ , siendo el 64% de género masculino. Se registró la condición de egreso en el cual el 17% falleció durante su hospitalización. La estancia hospitalaria varió, con un 30% que permanecieron en el hospital por  $\leq 7$  días, un 44% por 8-14 días y un 26% por  $\geq 15$  días. Según la clasificación de Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) y los hallazgos tomográficos se identificó que la circulación afectada más frecuente fue la parcial anterior (PACS) en un 35%, seguida de la posterior (POCS) en un 24%, luego la anterior total (TACS)

**Tabla 2.** Características de la población estudiada.

Características de la Población Estudiada		
	Población	320
	Edad (años)	70 ± 13
Género	Masculino	64% (204)
	Femenino	36% (116)
Condición al egreso	Vivo	83% (265)
	Fallecido	17% (55)
Estancia hospitalaria	≤ 7 días	30% (95)
	8-14 días	44% (142)
	≥ 15 días	26% (83)
Clasificación del ECVI según la OCSP	Circulación anterior parcial (PACS)	35% (112)
	Circulación posterior (POCS)	24% (78)
	Circulación anterior total (TACS)	21% (67)
	Lacunares (LACS)	20% (63)
	Terapia Fibrinolítica	4% (13)
	Requerimiento de Uci	11% (35)
	Ventilación Mecánica	10% (31)
	ECVI con Complicaciones Intrahospitalarias	72,8% (233)
	ECVI con Complicación Neurológica (CN)	48,1% (154)
	ECVI con Complicación Extraneurológica (CEN)	55,6% (178)
	ECVI con Complicación Mixta (CM)	30,9% (99)

**Tabla 3.** Comorbilidades asociadas en la población estudiada

Comorbilidades en la Población Estudiada	
Hipertensión Arterial	87% (278)
Diabetes	43% (138)
Cardiopatía Isquémica	13% (41)
Estenosis Carotídea	10% (31)
Fibrilación Auricular	8% (25)
Valvulopatía	5% (16)
Insuficiencia Cardíaca	2% (6)
Otras	
Enfermedad Renal Crónica	12,5% (40)
Tabaquismo	5,9% (19)
Hipo Tiroidismo	4,7% (15)
Bloqueo Rama no Determinado	3,8% (12)
Neoplasia	3,1% (10)
Infección por VIH	2,5% (8)
Epilepsia	2,2% (7)
Parkinson	1,9% (6)
Enfermedad De Alzheimer	1,6% (5)
Migraña	1,4% (4)
Depresión	1,3% (4)
Traumatismo Craneoencefálico	0,9% (3)
Aneurisma Cerebral	0,9% (3)
Lupus	0,3% (1)
Artritis Reumatoide	0,3% (1)

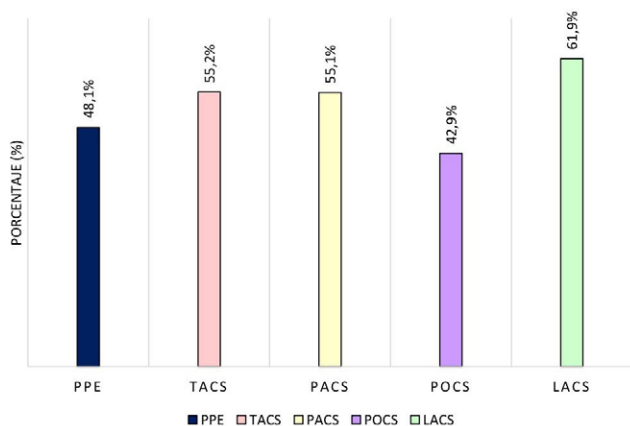
con 21% y finalmente los infartos lacunares con 20%. Entre las características basales se registró que solo el 4% recibieron terapia fibrinolítica, 11% requirió atención en la UCI y el 10% necesitaron de ventilación mecánica. De la población estudiada, el 72,8% presentaron complicaciones intrahospitalarias, dentro de las cuales se las clasificó en complicaciones neurológicas y extraneurológicas. Se determinó que el 48,1% presentaron complicaciones neurológicas (CN), el 55,6% complicaciones extraneurológicas (CEN) y el 30,9 % complicaciones mixtas (CM) (Tabla 2).

Entre los factores causales más prevalentes del ECVI en la población de estudio se encuentran la hipertensión arterial en un 87% de los casos, seguida de la diabetes en un 43%. La cardiopatía isquémica es la más prevalente con un 13%, seguida de la estenosis carotídea en un 10% entre las comorbilidades cardiovasculares. Con respecto al resto de condiciones asociadas, se destaca la enfermedad renal crónica en un 12.5% y el tabaquismo en un 5.9% de los casos (Tabla 3).

El promedio general de estancia hospitalaria de la población estudiada fue de 14 días. Se realizó un análisis de subgrupo según la localización tomográfica en el cual se encontró que la estancia hospitalaria promedio de estos grupos fue de 17 días para TACS, 14 días para PACS y POCS, y 11 días para LACS. Los pacientes que fallecieron durante su hospitalización tuvieron una estancia hospitalaria promedio de 17 días, mientras que aquellos que sobrevivieron y fueron dados de alta tuvieron una estancia hospitalaria promedio de 12 días. Aquellos que no presentaron complicaciones tuvieron una estancia hospitalaria promedio de 9 días, lo cual fue menor al promedio general. Con respecto a aquellos que presentaron CN tuvieron una estancia hospitalaria promedio de 10 días, una menor estancia en comparación a los pacientes con complicaciones. En cambio, aquellos con complicaciones mixtas (CM) tuvieron la estancia hospitalaria promedio más larga, de 18 días, seguidos por aquellos con CEN, con una estancia promedio de 16 días.

La incidencia promedio de CN en la población estudiada fue del 48.1%. Los LACS presentan la mayor frecuencia de CN (61.9%), seguidos de los TACS y PACS con un 55.2% y 55.1%, respectivamente. Por otro lado, los POCS presentan una frecuencia de CN del 42.9%, la más baja de todas las circulaciones afectadas (Figura 1). La disfagia y la labilidad emocional fueron las CN más comunes, con un 14,7% y un 10,9% respectivamente. Las CN variaron según la circulación afectada: en los TACS las complicaciones más comunes fueron la disfagia, la convulsión y la hipertensión endocraneana; en los POCS, la disfagia, la cervicalgia y la labilidad emocional fueron las más comunes; en los PACS, la labilidad emocional, los trastornos del sueño y la cervicalgia fueron las más

comunes; y en los LACS, los trastornos del sueño, la labilidad emocional y la disfagia fueron las más comunes. Las complicaciones menos comunes incluyeron la pérdida de memoria, la hidrocefalia y los delirios (Tabla 4 y Tabla 5).



**Figura 1.** Complicaciones neurológicas según la clasificación de OCSF.

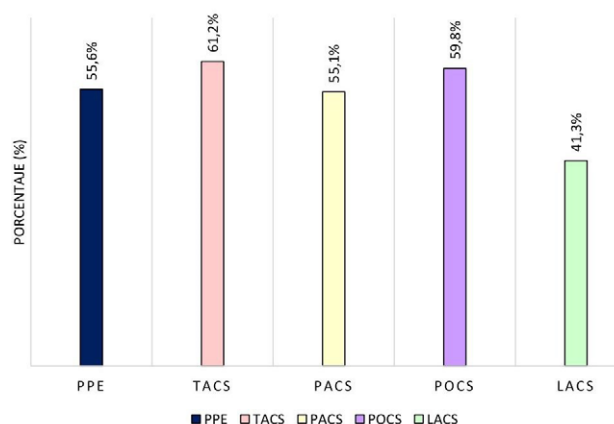
**Tabla 4.** Complicaciones neurológicas en los sujetos de estudio.

Complicaciones Neurológicas	
Disfagia	14,7%
Labilidad Emocional	10,9%
Cervicalgia	9,7%
Trastornos del Sueño	9,4%
Convulsión	6,9%
Hipertensión Endocraneana	5,6%
Conversión Hemorrágica	3,8%
Re Infarto	2,8%
Trastornos de la Marcha	2,5%
Hidrocefalia	2,2%
Delirios	1,6%
Pérdida de Memoria	0,9%

**Tabla 5.** Complicaciones neurológicas en los sujetos de estudio según la clasificación de OCSF.

Clasificación OCSF	Porcentaje de pacientes que presentaron la complicación neurológica
Anterior Total (TACS)	Disfagia (20,9%)
	Convulsión (11,9%)
	Hipertensión endocraneana (10,5%)
Posterior (POCS)	Disfagia (21,7%)
	Cervicalgia (11,5%)
	Labilidad emocional (9,0%)
Anterior Parcial (PACS)	Labilidad emocional (10,7%)
	Trastornos del sueño (9,8%)
	Cervicalgia (9,8%)
Lacunar (LACS)	Trastornos del sueño (15,9%)
	Labilidad emocional (14,2%)
	Disfagia (9,5%)

La incidencia promedio de CEN fue del 55,6%. Los TACS tuvieron un mayor porcentaje con un 61,2%, seguidos de los POCS con 59,8%. A diferencia de los LACS tuvieron la incidencia más baja con un promedio del 41,3% (Figura 2). La CEN más frecuente fue la neumonía (22,2%), seguido de la insuficiencia respiratoria (18,8%) e infección de vías urinarias (14,1%). Además, se observó una diferencia en la prevalencia de estas complicaciones según la clasificación tomográfica del ECVi, siendo más frecuentes en los TACS, la insuficiencia respiratoria (35,8%), neumonía (29,9%) y paro cardiorrespiratorio (19,4%), mientras que en los POCS se encontraron la infección de vías urinarias (21,7%), crisis hipertensiva (11,5%) y neumonía (16,7%). En los PACS se encuentra la neumonía (25,9%), insuficiencia respiratoria (19,6%) e infección de vías urinarias (14,3%). En los LACS se mostró una menor incidencia de complicaciones extra neurológicas, siendo la neumonía (14,3%), crisis hiperglucémica (14,3%) y crisis hipertensiva (12,7%) las complicaciones más comunes (Tabla 6 y Tabla 7).



**Figura 1.** Complicaciones extraneurológicas según la clasificación de OCSF. \*PPE: Promedio de la población estudiada.

**Tabla 6.** Complicaciones extraneurológicas en los sujetos de estudio.

Complicaciones Extraneurológicas	
Neumonía	22,2%
Insuficiencia Respiratoria	18,8%
Infección de Vías Urinarias	14,1%
Crisis HTA	12,8%
Paro Cardiorrespiratorio	10,9%
Crisis Hiperglucémica	10,3%
Shock Septico	8,8%
Injuria Renal	5,9%
Úlceras por Presión	4,7%
Hiponatremia	1,9%
Lumbalgia	0,9%
Infarto Agudo de Miocardio	0,3%
Trombosis Venosa de Miembro Inferior	0,3%

**Tabla 7.** Complicaciones extraneurológicas en los sujetos de estudio según la clasificación de OCSF.

Clasificación OCSF	Porcentaje de pacientes que presentaron la complicación extraneurológica
Anterior Total (TACS)	Insuficiencia respiratoria (35,8%)
	Neumonía (29,9%)
	Paro cardiorrespiratorio (19,4%)
Posterior (POCS)	Infección de vías urinarias (21,7%)
	Crisis hipertensiva (11,5%)
	Neumonía (16,7%)
Anterior Parcial (PACS)	Neumonía (25,9%)
	Insuficiencia respiratoria (19,6%)
	Infección de vías urinarias (14,3%)
Lacunar (LACS)	Neumonía (14,3%)
	Crisis hiperglucémica (14,3%)
	Crisis hipertensiva (12,7%)

El promedio general de mortalidad de la población es del 17%. Se registró una mayor mortalidad en los TACS (28%) en comparación con PACS (21%), POCS (15%) y LACS (2%). Los LACS tienen la menor mortalidad en comparación con los otros subtipos de ECVi. Los pacientes que presentaron CM tuvieron la tasa de mortalidad de 30% y aquellos con CEN tuvieron una tasa de 28%. En el subgrupo de CN no se presentaron muertes, siendo sugestivo que el incremento de la mortalidad es a predominio de la presencia de CEN.

### Discusión

El tratamiento oportuno de la ECV previene la aparición de las complicaciones; sin embargo, esta intervención debe ser lo más rápido posible, debido a la postura de las guías terapéuticas actuales, quienes defienden la preservación del tejido sano.<sup>11</sup> Las dos condiciones de mayor peligro para el paciente son el edema cerebral y la transición a ECV hemorrágico. La conversión hemorrágica es una complicación presente en el 30 – 40% de pacientes con ECV isquémico. Se debe a la pérdida de la integridad microvascular y la disrupción del equilibrio hídrico a nivel neurovascular. Es de origen multifactorial, destacando el antecedente de dosis de alteplasa de rescate, actividad de la matriz de metaloproteinasas, liberación de radicales libres y la actividad de agentes proinflamatorios de manera prolongada, acuaporinas y síntesis excesiva de óxido nítrico.<sup>12</sup> Se registró que, de los 320 pacientes estudiados, 12 de ellos (3.75%) tuvieron re sangrado y como antecedente 3 de ellos usaron dosis de rescate con alteplasa.

Los trastornos convulsivos pueden estar presentes en el debut del ECV isquémico o presentarse tardío dentro del cuadro. Las precoces ocurren en el lapso de la primera o segunda semana del episodio, mientras que las tardías pueden llegar a ocurrir hasta meses después del evento. No se ha definido una incidencia específica debido a este factor tardío,

pero se estima que entre un 2% al 23% de los pacientes que sufren un ictus isquémico presentarán un episodio de convulsiones.<sup>12</sup> Mientras que, se evidenció en este estudio que las convulsiones fueron la segunda complicación neurológica más frecuente en el subtipo de infarto TACS.

Puede haber delirium, el cual consiste en la disrupción del nivel de conciencia y cognición de manera intensa y agobiante. Tiene alta incidencia en los pacientes después de un ECV, llegando a presentarse hasta en un 48% en algunos estudios. La teoría de la fisiopatología de este consiste en alteraciones en las concentraciones de neurotransmisores de GABA, acetilcolina, serotonina y norepinefrina. Se puede manifestar trastornos del sueño en los estadios iniciales de un ECV, como lo es la hipersomnia, siendo un síntoma común entre un 10 – 50% de pacientes.<sup>12</sup> En la población estudiada ocuparon el cuarto puesto como CN.

Mientras que las complicaciones neurológicas (CN) están relacionadas de manera directa con el territorio afectado durante la isquemia. En el caso del PACS, aunque la obstrucción no sea total, puede afectar a áreas del cerebro importantes para funciones vitales, como la respiración o el ritmo cardíaco, lo que puede aumentar la mortalidad. Mientras en el subtipo TACS al ser una obstrucción total presenta más complicaciones neurológicas, en la cual destaca la disfagia la cual se manifiesta en la fase aguda del ECV, en este subtipo de stroke hay una mayor probabilidad de que se desarrolle una compensación cerebral en la que otros vasos sanguíneos puedan proporcionar un suministro sanguíneo alternativo al cerebro, lo que reduce la mortalidad.

Méndez & Tapia describen en su estudio en la población quiteña, que las complicaciones no neurológicas de los pacientes ingresados llegan hasta el 81% de incidencia. La infección de tracto urinario fue la de mayor incidencia con un 22%, muy cerca se encuentra la neumonía, con un 20%.<sup>13</sup> Esta distribución de datos es muy similar a lo que describe la literatura al mencionar que la complicación no neurológica más común del ECV es de tipo infeccioso mediante una ITU o una neumonía.<sup>14</sup> Se observa también cierto grado de compromiso hemodinámico evidenciable en la función renal, con un desequilibrio hidroeléctrico y lesión renal aguda. La aparición de úlceras por presión no son un sinónimo de cuidado inadecuado del paciente, y pueden aparecer incluso cuando se toman las medidas adecuadas.<sup>13</sup>

No se puede decir lo mismo del paciente que presenta tromboembolia pulmonar, causa importante de mortalidad del paciente en cama; ya que, como medida general, esta complicación debe prevenirse con el uso de anticoagulantes. Como resultado de la hemiplejía o del compromiso de alguna extremidad, el paciente con ECV tiene la necesidad de proceder a rehabilitación física en el ritmo que su condición lo permita, con el fin de evitar la disfunción total de la musculatura y ser considerado como paciente con discapacidad física.<sup>14</sup> Este proyecto investigativo demostró que complicaciones extraneurológicas (CEN) como la neumonía



y la insuficiencia respiratoria aumentan con lo prolongación de la estancia hospitalaria, provocando el aumento directamente proporcional con la morbimortalidad de los pacientes.

Sin embargo, es importante destacar que cada caso es único y que la mortalidad depende de varios factores, incluyendo la localización y la extensión de la obstrucción, el tiempo transcurrido antes del tratamiento y otros factores de riesgo médico. No obstante, el subtipo PACS presenta una mayor mortalidad en comparación con los otros subtipos. Esto puede ser útil para orientar la atención médica y los recursos a aquellos pacientes que presenten este subtipo de enfermedad cerebrovascular isquémica, con el fin de mejorar su pronóstico y reducir la mortalidad<sup>15</sup>

### Conclusiones

La enfermedad cerebrovascular isquémica (ECVi) es una condición clínica significativa que afecta predominantemente a pacientes mayores de 40 años, con una mayor incidencia en hombres. Las complicaciones intrahospitalarias son frecuentes en los pacientes con ECVi, lo cual prolonga la estancia hospitalaria y aumenta la tasa de mortalidad. Las complicaciones neurológicas más comunes incluyen la disfagia y la labilidad emocional, mientras que las complicaciones extraneurológicas más frecuentes son la neumonía, la insuficiencia respiratoria y las infecciones de las vías urinarias.

Los pacientes que fallecieron durante su hospitalización tuvieron una estancia hospitalaria más prolongada en comparación con aquellos que sobrevivieron y fueron dados de alta. Una estancia hospitalaria más prolongada puede ser indicativa de la presencia de complicaciones más graves a expensas de un aumento en la tasa de mortalidad. Se observó una mayor mortalidad en los pacientes con ECVi de tipo anterior total (TACS). En el subgrupo de pacientes que presentaron complicaciones neurológicas aisladas no se presentaron muertes, lo que indica que el aumento de la tasa de mortalidad es a expensas de la presencia de complicaciones extraneurológicas.

### Referencias

1. OMS. Organización Mundial de la Salud: Recomendaciones sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de accidentes cerebrovasculares: Informe del Grupo de Trabajo de la OMS sobre accidentes cerebrovasculares y otros trastornos cerebrovasculares. OMS; 1989.
2. Khaku AS, Tadi P. Cerebrovascular Disease. Stat Pearls. [Online].; 2022 [cited 2023 2 27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430927/>.
3. Feigin V, Stark B, Johnson C, Roth G, Bisignano C, Abady G, et al. Carga mundial, regional y nacional de accidente cerebrovascular y sus factores de riesgo, 1990 - 2019: un análisis sistemático para el Estudio de carga mundial de enfermedad. *The Lancet Neurology*. 2021; 20(10): p. 795 - 820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
4. Moreno D, et al. Enfermedad Cerebrovascular en el Ecuador: Análisis de los últimos 25 años de mortalidad, realidad actual y recomendaciones. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2016; 4. <https://revuecuarneurolog.com/wp-content/uploads/2017/05/Enfermedad-cerebrovascular-ecuador-analisis-mortalidad.pdf>
5. Simal Hernández P, et al. Logros y retos en la atención del ictus en España: desde la estrategia del sistema nacional de salud al plan de acción europeo 2018-2030. *Revista Española de Salud Pública*. 2022 Septiembre; 95. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272021000100197&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272021000100197&lng=es).
6. Gul M, Civelek M, Ayce A, Nur Turhan M. Medical complications experienced by first-time ischemic stroke patients during inpatient, tertiary level stroke rehabilitation. *Journal of physical therapy science*. *Journal of physical therapy*. 2016; p. 382-391. <https://doi.org/10.1589/jpts.28.382>
7. Leyva R, et al. Caracterización de las complicaciones y la mortalidad en la enfermedad. *Finlay*. 2021 agosto; 11(3). <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/987>
8. García C, Martínez A, García V, Ricaurte A, Torres I, Coral J. Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico agudo. *Univ. Med*. 2019 Septiembre; 60(3). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed60-3.actu>
9. Lacruz F, et al. Classification of stroke. *Anales del sistema sanitario de Navarra*. 2000; 23(3). <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6604462>
10. Paci M, et al. Outcomes from ischemic stroke subtypes classified by the Oxfordshire Community Stroke Project: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. Italy; 2011 Mar;47(1):19-23. PMID: 21448119. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21448119/>
11. Gutiérrez-Zúñiga R, Fuentes B, Díez E. Ictus isquémico. Infarto cerebral y ataque isquémico transitorio. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2019; 12(70): p. 4085–4096. <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.01.002>
12. Balami J, Chen R, Buchan A. Neurological complications of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2011 Enero; 10. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70313-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70313-6)
13. Méndez E, Tapia M. Complicaciones agudas hospitalarias en adultos mayores con Enfermedad Cerebrovascular asociadas a características neuro-geriátricas. *Cambios*. 2022 Junio; 21(1). <https://doi.org/10.36015/cambios.v21.n1.2022.827>
14. Riverón W, Piriz A, Manso A. Complicaciones de la enfermedad cerebrovascular isquémica. *Revista de ciencias médicas de Pinar del Río*. 2022 Octubre; 26(5). <http://revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5355>
15. Anderson CS, et al. Validation of a clinical classification for subtypes of acute cerebral infarction. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1994. <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.10.1173>



# Factores de riesgo cardiovascular y etiología del ictus en adultos jóvenes

## *Cardiovascular risk factors and stroke etiology in young adults*

Claudio Enrique Scherle-Matamoras,<sup>1</sup> Dannys Rivero-Rodríguez,<sup>2</sup> Daniella Di Capua-Sacoto,<sup>3</sup> Alejandro Lescay-Rojas<sup>4</sup>

### Resumen

**Objetivos:** Describir la etiología del ictus y la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular en un grupo de pacientes con menos de 50 años, ingresados en la unidad de ictus de un hospital terciario público del Ecuador.

**Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo de corte transversal, de pacientes con 50 años y menos de edad ingresados entre noviembre del 2016 y agosto 2019. Se analizaron datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular, tipo de ictus, la etiología, tiempo síntoma puerta y el tiempo de estadía en el departamento de neurología. Los resultados se compararon entre sexos.

**Resultados:** se incluyeron en el estudio 45 pacientes. La edad media fue de  $38 \pm 10$  años y sin diferencias entre sexos. El 77,8% contaba con algún factor de riesgo cardiovascular. Predominó consumo de alcohol (33,3%), seguido del tabaquismo y la dislipidemia (22,2%). En general y por sexo el ictus isquémico (75,5%) fue el más frecuente. La hemorragia intracerebral representó el 24,4%. En la etiología del ictus isquémico predominó la causa inhabitual (35,3%), seguido del ictus cardioembólico (26,8%) y el de etiología indeterminada. Para la hemorragia intracraneal, la etiología más frecuente fue la hipertensión arterial (63,3%).

**Conclusiones:** La alta frecuencia de al menos un factor de riesgo cardiovascular, sumado al retardo en la llegada al hospital, constituyen una alerta para insistir en la prevención primaria y en la realización de campañas de divulgación sobre el ictus.

**Palabras clave:** Ictus, Adultos jóvenes, Factores de riesgo, Etiología, Ecuador

### Abstract

**Objectives:** To describe the etiology of stroke and the frequency of cardiovascular risk factors in a group of patients under 50 years of age, hospitalized in the stroke unit of a public tertiary hospital in Ecuador.

**Patients and methods:** Descriptive and retrospective cross-sectional study of patients aged 50 and under, admitted between November 2016 and August 2019. Demographic data, cardiovascular risk factors, type of stroke, etiology door symptom time and the length of stay in the neurology department were analyzed. The results were compared between sexes.

**Results:** 45 patients were included. The mean age was  $38 \pm 10$  years and there were no differences between the sexes. The 77.8% had some cardiovascular risk factors. Alcohol consumption predominated (33.3%), followed by smoking and dyslipidemia (22.2%). In general, and by sex, ischemic stroke (75.5%) was the most frequent. Intracerebral hemorrhage represented 24.4%. In the etiology of the ischemic stroke, an unusual cause predominated (35.3%), followed by cardioembolic stroke (26.8%) and that of undetermined etiology. For intracerebral hemorrhage, the most frequent etiology was hypertension (63.3%).

**Conclusions:** The high frequency of at least one modifiable cardiovascular risk factor, added to the delay in arrival at the hospital, constitute an alert to consider the need to insist on primary prevention and carry out information campaigns aimed to improve knowledge of the disease.

**Keywords:** Stroke, Young adults, Risk factors, Etiology, Ecuador

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 1, 2024

### Introduction

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) constituyen la segunda causa de muerte y ocupan el tercer lugar como causa de discapacidad en la mayoría de los países.<sup>1-5</sup> Cada año se registran más de 11 millones de ictus isquémicos (IS) en el mundo, de ellos el 63% tienen lugar en países de ingresos medios bajos o en vías de desarrollo.<sup>1</sup> De manera tradicional las ECV son reconocidas como entidades que tiene relación directa con la edad, lo que resulta más evidente en el IS. Sin embargo, no es infrecuente

micos (IS) en el mundo, de ellos el 63% tienen lugar en países de ingresos medios bajos o en vías de desarrollo.<sup>1</sup> De manera tradicional las ECV son reconocidas como entidades que tiene relación directa con la edad, lo que resulta más evidente en el IS. Sin embargo, no es infrecuente

<sup>1</sup>Centro Salud Picassent. Consorcio Hospital General Universitario Valencia, España.

<sup>2</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Toledo. Toledo, Castilla La Mancha, España.

<sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Quito. Ecuador. Universidad San Francisco de Quito USFQ.

<sup>4</sup>Departamento de Ecocardiografía. Servicio de Cardiología. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Quito. Ecuador.

Correspondencia:

Dr. Claudio E. Scherle Matamoras.

Centro Salud Picassent. Consorcio Hospital General Universitario Valencia. Carrer Major 100, 46220. Picassent, Valencia. España.

E-mail: cscherle62@gmail.com

que ocurra en menores de 50 años y que esté asociado a factores de riesgo cardiovasculares clásicos (FRCV).<sup>2-4,6-8</sup>

En Latinoamérica la información disponible sobre la epidemiología del ictus en adultos jóvenes es limitada. Específicamente, en el Ecuador no encontramos publicaciones que aporten datos al respecto y algunas de las investigaciones que abordan las enfermedades cerebrovasculares se realizan en regiones específicas del país con características étnicas propias.<sup>9-11</sup> De acuerdo con los resultados de la encuesta realizada por el INEC (Instituto Nacional de Estadística y Censo) en el 2019, el ictus constituyó la tercera causa de muerte precedida de la diabetes mellitus (DM) y las enfermedades isquémicas del corazón, afecciones que suelen tener complicaciones vasculares.<sup>12</sup>

Conocer las características clínico epidemiológicas del ictus en pacientes jóvenes, es imprescindible para poder desarrollar estrategias encaminadas a la prevención tanto primaria como secundaria, y a la organización de la gestión hospitalaria para el diagnóstico y tratamiento.

El objetivo del presente estudio es describir la etiología y los FRCV encontrados en un grupo de pacientes con 50 años y menos de edad, ingresados en la unidad de ictus (UI) de un hospital terciario público del Ecuador.

## **Material y métodos**

### **Tipo y área de estudio**

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de corte transversal, de pacientes con diagnóstico de ictus en fase aguda admitidos en la Unidad de Ictus (UI) del principal centro hospitalario terciario, público, de la ciudad de Quito, Ecuador, entre noviembre de 2016 y agosto 2019.

La UI se ubica en una sala independiente dentro de la planta de neurología, cuenta con 6 camas, cada una con la posibilidad de monitoreo multiparámetros. Es atendida por un especialista en neurología y personal de enfermería fijo; guardia física de 24 horas en la que participan otros especialistas y residentes del servicio de neurología. Cuenta con el apoyo de la unidad de cuidados intensivos, servicio de urgencias, departamento de imagenología, servicio de neurocirugía y otras especialidades médicas que colaboran según la necesidad. En la unidad se reciben pacientes principalmente no afiliados a seguro privado o social, que llegan a emergencias o son remitidos desde otros centros hospitalarios de nivel secundario, centros de salud o casas de salud privada de la provincia de Pichincha u otra. La atención es protocolizada y se lleva un registro continuo de los datos de cada enfermo en un base de datos creada al inicio del estudio.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes internados en la UI.
- Mayores de 18 años de edad y de ambos sexos.
- Diagnóstico clínico-radiológico de ictus isquémico y hemorragia intracerebral, en fase aguda.

### **Criterios de exclusión**

- Enfermos con déficit neurológico focal de causa vascular internados en un servicio distinto a la UI.
- Enfermos con diagnóstico de ataque isquémico transitorio, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraventricular primarias y secundarias, trombosis venosa cerebral y otras condiciones que pudieran simular un ictus.
- Casos con datos incompletos.

### **Definiciones y variables recogidas**

El tiempo síntoma puerta (TSP): tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la llegada del paciente al departamento de emergencias del hospital.

Se recogieron las siguientes variables:

Sexo.

HTA: si el antecedente fue declarado por el paciente o los familiares, si existía el registro en la historia clínica del diagnóstico, uso pre hospitalario de medicación antihipertensiva o registro de cifras tensionales mayores de 140/90 mm Hg días antes del ingreso.

DM: si existía el antecedente, tratamiento con insulina o fármacos hipoglucemiantes orales, registros de glucemia en ayuna  $\geq 125$  mg/dl o hemoglobina glicosilada  $\geq 6.5$ .

Dislipidemia: se definió por el uso pre hospitalario de medicamentos hipolipemiantes o el antecedente de analítica con niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL)  $\geq 100$  mg/dl.

Hábito de fumar si se mantiene activo o lleva menos de dos años sin fumar.

Cardiopatía embolígena, si existe el antecedente de fibrilación auricular crónica o paroxística o se registró durante el ingreso en la UI; antecedente de valvulopatía o se realiza el diagnóstico durante el ingreso. Foramen oval permeable (FOP) si el test de burbujas con Doppler transcraneal resulta positivo y/o se visualiza el defecto en el cierre con ecocardiografía transesofágica con test de burbujas, sumado a una puntuación en la escala de RoPE (Risk of Paradoxical Embolism Score) igual o mayor de 7 puntos.<sup>13</sup>

Consumo de alcohol, si en el último mes ha consumido 5 unidades de bebidas alcohólicas al día al menos dos veces en semana.<sup>14</sup>

Tiempo de permanencia en la UI y estancia hospitalaria total (días).

Procedencia (provincia de Pichincha u otra).

TSP, estratificado en cuatro grupos: indeterminado (cuando no fue posible determinar la hora de inicio), pacientes que llegan con menos de 4,5 horas, entre 4,5 y 24, y con más de 24 horas.

Etiología del ictus:

Para el IS se determinó de acuerdo con la clasificación de la Sociedad Española de Neurología (SEN).<sup>15,16</sup> La cual considera únicamente la causa más probable del ictus, distinguiendo 5 categorías etiológicas:

Ictus cardioembólico: producido por una cardiopatía embolígena como fibrilación o flutter auricular, estenosis mitral, prótesis aórtica o mitral, trombo intracardiaco, entre otras.

Ictus aterotrombótico: relacionado con una estenosis mayor del 50% de una arteria extracraneal o intracraneal de gran calibre o con una estenosis menor del 50% asociado a la presencia de FRCV.

Ictus por afección de pequeño vaso: infarto menor de 1,5cm en el territorio de una arteria perforante, que se manifiesta clínicamente con un síndrome lacunar típico.

Ictus de etiología infrecuente: en el caso de disecciones arteriales, vasculitis, estados protrombóticos, etc.

Ictus de etiología indeterminada: distinguiéndose 3 subgrupos: ictus de causa desconocida tras estudio completo, ictus de causa indeterminada por estudio incompleto, e ictus de causa indeterminada por coexistencia de 2 o más causas.

Para la hemorragia intracerebral (HIC):

Hipertensiva: Se adjudicó a los pacientes con historia de HTA con tratamiento regular o irregular, antecedente de cifras tensionales sistólicas > 140 mm Hg y diastólicas > 90 mm Hg previo a la hospitalización. En estudio de neuroimagen, hemorragia localizada en sitios asociados a HTA (ganglio-talámica, tallo cerebral, cerebelo). Asociada a las siguientes condiciones: cifras de presión arterial elevadas al ingreso, hipertrofia ventricular izquierda documentada por radiografía de tórax, electrocardiograma y/o ecocardiografía. Exclusión de otras causas.<sup>17,18</sup>

Relacionada anticoagulación: en contexto de administración de fármacos anticoagulantes orales. Localización lobular. En las primeras horas puede verse un nivel hemático debido a que la sangre no está coagulada.

Malformación vascular: si en el estudio vascular con administración de contraste se visualizó una malformación arteriovenosa, fistula arteriovenosa, un cavernoma o Hemangioma cavernoso.

Indeterminada. En los casos en que el estudio fue incompleto o no se llegó a determinar la causa.

### **Procedimiento**

En todos los pacientes, una vez recibidos en emergencia y a las 24 horas, se les realizó una tomografía axial computada de cráneo (TC) sin la administración de contraste intravenoso. En los casos con diagnóstico de ictus isquémico (IS) en que no se conocía con exactitud la hora de inicio de las manifestaciones se realizó un estudio de imagen por resonancia magnética (IRM) con técnicas de Flair (Fluid Attenuated Inversion Recovery) y difusión para determinar si aún existía área de penumbra (19,20).

El diagnóstico etiológico de la hemorragia intracerebral (HIC) se realizó con angio IRM con administración de gadolinio y/o angio TC craneal.

La exploración neurosonológica de los vasos extracraneales (dúplex color), intracraneales (Doppler transcraneal) y el test de burbujas se realizaron en la UI.

Diagnóstico del síndrome de vasoconstricción reversible se realizó de acuerdo con los criterios propuestos por Ducros en el 2012.<sup>21</sup> Condición caracterizada por cefalea de inicio agudo y severa acompañada o no de déficits focales o convulsiones. Curso unifásico sin nuevas manifestaciones más allá del mes del inicio del cuadro. En estudio de imagen vascular con administración de contraste (Angio-RMN, angio-TAC) o directa (Angiografía por cateterismo) se evidencia vasoconstricción segmentaria de arterias cerebrales en ausencia de lesión aneurismática. Normalización completa o sustancial de las arterias, demostrada mediante seguimiento angiográfico indirecto o directo, dentro de las 12 semanas del inicio; para el seguimiento puede utilizarse alguna técnica de neurosonología (Doppler o dúplex transcraneal)

### **Procesamiento y análisis de los resultados**

Los datos se recogieron de forma prospectiva en la base de datos de la UI diseñada en Excel 2016 y fueron procesados por medio del paquete estadístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS-PC), versión 20.0.

Se describieron las frecuencias absoluta y relativa, la media, la desviación estándar de las variables consideradas. Para las variables categóricas se realizaron pruebas no paramétricas: tablas de contingencia de 2 entradas, prueba de Fisher, con significación asintótica por debajo de 0,05. Para las variables cuantitativas se empleó la prueba t de Student para muestras independientes, con prueba de Levene para contraste de comparación de varianzas poblacionales. Los datos recogidos fueron comparados de acuerdo a sexo.

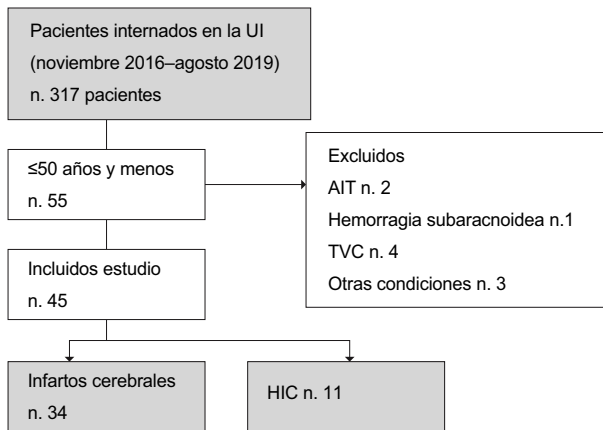
### **Ética de la investigación**

Toda la información recopilada en este estudio forma parte de la evaluación y tratamientos aplicados a los pacientes como parte del protocolo de trabajo de la UI. En ningún caso se exponen datos personales. Por otro lado, la realización de investigaciones derivadas de la base de datos fue aprobada por el comité de investigación del hospital y el jefe del servicio de neurología.

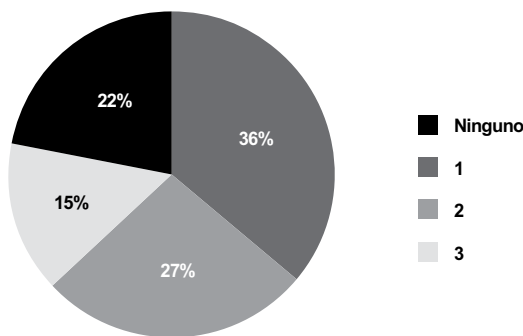
### **Resultados**

Durante el periodo que abarcó el estudio ingresaron en la UI un total de 317 pacientes. De ellos 55 tenían 50 años y menos. Fueron excluidos de la investigación 10 enfermos. Finalmente, se consideraron 45 enfermos (Figura 1). La media de edad fue 38 años (DE 10), sin diferencias entre sexos, p 0,770. En la figura 2 se representa la frecuencia de FRCV; el 77,8% (35 enfermos) contaba con algún FRCV de ellos el 42,2% tenía entre dos y tres factores. Los más frecuentes fueron el consumo de alcohol (33,3%), seguido del tabaquismo y la dislipidemia (22,2%) respectivamente (Tabla 1).

La mayoría de los pacientes atendidos (31/68,9%) provenían de la provincia de Pichincha, región en la que se



**Tabla 1.** Datos demográficos, factores de riesgo, procedencia y tiempos.



**Tabla 1.** Datos demográficos, factores de riesgo, procedencia y tiempos.

**Tabla 1.** Datos demográficos, factores de riesgo, procedencia y tiempos.

	Total n.45	Varones n.25	Mujeres n.20	P
Edad x DE	38 ± 10	38 ± 10	37,1 ± 10	0,770
HTA n (%)	9 (20)	4 (16)	5 (25)	0,481
Dislipidemia	10 (22,2)	4 (16)	6 (30)	0,301
Diabetes Mellitus	4 (8,9)	2 (8)	2 (10)	1,000
Alcohol	15 (33,3)	11 (44)	4 (20)	0,118
Fumar	10 (22,2)	6 (24)	4 (20)	1,000
Ictus isquémico previo	5 (11,1)	2 (8)	3 (15)	0,642
Cardiopatía embolígena	4 (8,9)	2 (8)	2 (10)	1,000
Procedencia, Pichincha	31 (68,9)	18 (72)	13 (65)	0,748
Tiempo SP (horas) x DE	56 ± 95	49,6 (95,5)	63 (95,4)	0,642
< 4,5 horas	11 (28,6)	7 (28)	4 (20)	1,000
≤ 24 horas	12 (24,5)	5 (20)	7 (35)	0,320
> 24 horas	22 (46,9)	13 (52)	9 (45)	0,766
Estadía UI (días) x DE	3 ± 3	4,1 ± 3	1,4 ± 3	0,007
Estadía total (días) x DE	11 ± 8	11 ± 8,7	10,1 ± 7,9	0,510

DE, desviación estándar. HTA, hipertensión arterial. UI, unidad de ictus. SP, sintoma puerta.

encuentra ubicado el hospital. El TSP promedio, en general, fue de 56 horas (DE 95). En casi la mitad de los pacientes supera las 24 horas (46,9%) y poco menos de la tercera parte llega antes de las 4,5 horas (28,6%). La estadía en la UI fue significativamente menor en las mujeres (p 0.007).

Predominó el IS (75,5%). Según la etiología, fue más frecuente causa inusual (35,3%), seguido del ictus cardioembólico (26,8%) y el de etiología indeterminada (ver Tabla 2). En el grupo de aterotrombótico fue más frecuente la estenosis no significativa de las arterias extracraneales (75%), en todos los casos localizada en las carótidas internas. Las causas más frecuentes de cardioembolismo fueron la FANV (44,4%) y el FOP (33,3%). Las causas de ictus inusual se describen en la tabla 3. La frecuencia de la HIC fue del 24,4% y la etiología más frecuente fue la HTA (63,3%).

**Tabla 2.** Tipo de ictus y etiología según sexo

Ictus	Total n.34	Varones n.17	Mujeres n.17	P
<b>isquémico n %</b>				
Aterotrombótico	4 (11,8)	3 (17,6)	1 (5,9)	0,351
Cardioembólico	9 (26,5)	5 (29,4)	4 (23,5)	1,000
Pequeño vaso	1 (5,9)	1 (5,9)	0	-
Causa inusual	12 (35,3)	4 (23,5)	8 (47,1)	0,281
Indeterminada	8 (23,5)	4 (23,5)	4 (23,5)	1,000
<b>Hemorragia cerebral n (%)</b>	<b>n.11</b>	<b>n.8</b>	<b>n.3</b>	
Hipertensiva	7 (63,6)	4 (50)	3 (100)	1,000
Relacionada anticoagulación	1 (9,1)	1 (12,5)	0	-
Malformación vascular	2 (18,2)	2 (25)	0	-
Indeterminada	1 (12,5)	1 (12,5)	0	-

DE, desviación estándar

**Tabla 2.** Etiología del ictus isquémico (n. 34 pacientes).

	n (%)
Aterotrombótico	4 (11,8)
Estenosis ≥50%	1 (25)
Estenosis <50%	3 (75)
Cardioembólico	9 (26,5)
Valvulopatía mitral reumática	1 (11,1)
FANV	4 (44,4)
FOP	3 (33,3)
Trombo ventrículo izquierdo	1 (11,1)
Inusual	12 (35,3)
Sind. Vasoconstricción reversible	2 (16,7)
Moya-Moya	1 (8,3)
Takayasu inflamatorio	1 (8,3)
Estado de trombofilia	2 (16,7)
Diseccción carotídea	1 (8,3)
Vasculitis LES	2 (16,7)
Neurosifilis	1 (8,3)
Consumo de alucinógenos	2 (16,7)

FANV, Fibrilación auricular no valvular. FOP, Foramen oval permeable. LES, Lupus eritematoso sistémico. Por cien determinados en base a la N de casos en cada grupo.

## Discusión

En las publicaciones revisadas, no existe uniformidad en el rango de edad considerado para definir el término “ictus en el adulto joven” lo que puede dificultar la extrapolación de los resultados. Por otro lado, está demostrado que los FRCV y la etiología varían en la medida en que se incluyen pacientes más allá de la 5ta década de la vida, y que existe diferencia entre los más jóvenes y los mayores de 45 años.<sup>4</sup> En el presente estudio situamos el punto de corte en 50 años, límite que parece ser aceptado actualmente.<sup>22</sup>

En contraste con lo que ocurre con la ECV en mayores de 50 años, publicaciones recientes describen un incremento en la proporción de adultos jóvenes con ictus y de la frecuencia de FRCV.<sup>2-4,6-8,23</sup> En nuestra serie más del 70% de los jóvenes contaba con algún FRCV y poco más del 40% tenía 2 o más. En el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, González-Gómez FJ y cols,<sup>24</sup> describen que 3 de cada 4 pacientes con menos de 45 años presentaba algún FRCV, independientemente de la etiología del ictus. Romano JG et al.<sup>25</sup> en el análisis de una serie de pacientes hispanos hospitalizados con ictus entre el 2008 y 2010, en dos centros terciarios, el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la ciudad de México y el Jackson Memorial Hospital de Miami (procedentes de Cuba, Colombia, Nicaragua, Honduras, República Dominicana y Puerto Rico) encuentran diferencias significativas en la frecuencia de los diferentes FRCV en los pacientes jóvenes. En los casos hospitalizados en Miami fue más frecuente la HTA, la dislipidemia, el hábito de fumar y el antecedente de ictus; en cambio en los pacientes mexicanos predominó la dislipidemia seguido del tabaquismo y la HTA. En Venezuela, Barrancas Aldana AP y cols<sup>26</sup> en el Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani, del estado de Miranda, al analizar los FRCV en pacientes con menos de 45 años atendidos por ictus describen algunas diferencias entre sexos. Predominó la HTA, seguido del consumo de drogas ilícitas, el antecedente de ictus, dislipidemia, cardiopatías, DM y específicamente en las mujeres, la migraña. En Alemania en un estudio de casos y controles, en 2125 pacientes entre 18 y 55 años señalan la HTA, la escasa actividad física, el consumo de alcohol y el hábito de fumar como los más frecuentes; de ellos la HTA (59,7%) y la escasa actividad física (27,1%) fueron los más importantes independientemente del tipo de ictus.<sup>27</sup> En nuestros casos predominó el consumo de alcohol, seguido del hábito de fumar y la dislipidemia. Las diferencias descritas en la frecuencia de FRCV entre estudios de diferentes poblaciones señala que existen variaciones locales relacionadas con hábitos dietéticos, estilos de vida y genéticos.

En nuestra cohorte, la proporción de IS y HIC fue similar a la descrita en otros estudios.<sup>24,25</sup> Sin embargo, en la serie de Barrancas Aldana AP y cols<sup>26</sup> predominó la HIC en pacientes jóvenes. Desde el punto de vista etiológico, en el caso del IS la frecuencia de los subtipos varía según

las publicaciones. En algunas series europeas destacan los de origen cardiaco y el ictus de causa inusual.<sup>22,28</sup> En un estudio que abarca 3331 pacientes, entre 15-49 años, procedentes de 15 centros europeos<sup>7</sup> y en la cohorte de González-Gómez FJ, et al.<sup>24</sup> el ictus de causa indeterminada fue el más frecuente. En nuestros casos la etiología más frecuente fue la inusual, seguido de los embolismos de origen cardiaco y la indeterminada. Resultados que se aproximan a los de Aguilera-Pena MP y cols, en Colombia;<sup>29</sup> en su estudio la causa inusual (33,5%) fue la más frecuente, seguido de la indeterminada (33,5%) y la cardioembólica (23,6%). Referente a las causas de ictus inusual, solo tuvimos un caso con disección arterial, que es señalada como la etiología más frecuente en algunas series (2-24%),<sup>29,30</sup> dos pacientes con síndrome de vasoconstricción reversible y trombofilia (18,2%). Una revisión reciente sobre IS en el joven, señala que en América central y Sudamérica una causa importante son las enfermedades infecciosas.<sup>31</sup> Nosotros solo asistimos a un caso en el que la etiología fue infecciosa y se trató de una neurosífilis.

En relación con la HIC, en nuestra serie la etiología más frecuente fue la hipertensiva seguido de las malformaciones vasculares exclusivas en el grupo de hombres. En otros estudios la ruptura de malformaciones vasculares prevalece sobre otras causas como la microangiopatía hipertensiva.<sup>32-34</sup>

Un punto clave en el tratamiento y recuperación del enfermo con un ictus es la premura con que acude en busca de atención médica especializada; en nuestra serie menos del 30% de los jóvenes llega al hospital en menos de 4,5 horas y casi la mitad acude pasada las 24 horas. El retraso en la llegada al hospital ha sido abordado en otros trabajos<sup>26,35,36</sup> e indica a la necesidad de realizar campañas que divulguen las manifestaciones del ictus, y a la necesidad de creación de un código ictus extra hospitalario.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones evidentes. Se trata de un estudio retrospectivo que puede infra o sobre estimar la frecuencia del ictus en este grupo de edad. Solo incluimos pacientes internados en la UI por lo que la incidencia hospitalaria seguramente es mayor. Por otro lado, se trata de un estudio con un tamaño de muestra pequeño, perteneciente a un hospital del país en el que la mayor parte de los pacientes provienen de la misma región y pueden compartir los mismos factores de riesgo. Por otro lado, no se consideraron condiciones como la inactividad física, el sobrepeso, la apnea del sueño, el antecedente de migraña y el uso de contraceptivos. Sin embargo, tiene la ventaja de reunir los datos de una cohorte de pacientes procedentes de un hospital público con UI y las condiciones para la fibrinólisis farmacológica.

## Conclusiones

De acuerdo con los datos obtenidos el encontrar al menos un FRCV modificable en un número importante de

pacientes, sumado al retardo en la búsqueda de atención médica especializada, constituye una alerta para considerar la creación de estrategias de prevención. Sería adecuado plantearse la continuidad del registro de datos y la realización de un estudio que involucre centros hospitalarios de otras regiones del Ecuador con la finalidad de conocer las características clínico epidemiológica del ictus en el joven y si existen variaciones regionales.

## Referencias

1. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the global burden of disease study 2010. *Lancet Glob Health* 2013;1:e259–81. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70089-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70089-5).
2. Béjot Y, Delpont B, Giroud M. Rising stroke incidence in young adults: more epidemiological evidence, more questions to be answered. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003661. <https://doi.org/10.1161/jaha.116.003661>.
3. Tibaek M, Dehlendorff C, Jorgensen HS, Forchhammer HB, Johnsen SP, Kammersgaard, LP. Increasing incidence of hospitalization for stroke and transient ischemic attack in young adults: a Registry-Based study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003158. <https://doi.org/10.1161/jaha.115.003158>.
4. Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, van Nieuwenhuizen KM, Klijn CJM, de Leeuw FE. Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends. *Neurology* 2019;92:e2444–e2454. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000007533>
5. Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin VL et al. Global stroke statistics. *Int J Stroke*. 2017;12:13-32. <https://doi.org/10.1177/1747493016676285>.
6. de los Rios F, Kleindorfer DO, Khoury J, Broderick JP, Moomaw CJ, Adeoye O, et al. Trends in substance abuse preceding stroke among young adults: a population-based study. *Stroke*. 2012;43:3179–3183. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.112.667808>.
7. Yesilot Barlas N, Putaala J, Waje-Andreassen U, Vassilopoulou S, Nardi K, Odier C, et al. Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study. *Eur J Neurol*. 2013;20:1431–1439. <https://doi.org/10.1111/ene.12228>.
8. Camargo ECS, Bacheschi LA, Massaro AR. Stroke in Latin America. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005;15:283-96. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2005.07.002>.
9. Del Brutto OH, Santamaría M, Zambrano M, Peñaherrera E, Pow Chon Long F, Del Brutto VJ, Ochoa E, Valdiviezo E, Santibáñez R. Stroke in rural coastal Ecuador: a community based survey. *International Journal of Stroke*. 2014;9:365-6. <https://doi.org/10.1111/ijs.12102>.
10. Del Brutto OH, Del Brutto VJ, Zambrano M, Lama J. Enfermedad Cerebrovascular en Atahualpa: Prevalencia e Incidencia. *Rev Ecuat Neurol* 2017;26:158-163.
11. Del Brutto OH, Atahualpa, Zambrano M. Una Población Rural Ideal Para la Práctica de Estudios Epidemiológicos. *Rev Ecuat Neurol* 2017;26:88-94.
12. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Estadística de Defunciones Generales en Ecuador. Ecuador en Cifras. 2019. [https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion\\_y\\_Demografia/Defunciones\\_Generales\\_2019/Presntacion\\_EDG%20\\_2019.pdf](https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2019/Presntacion_EDG%20_2019.pdf)
13. Kent DM, Thaler DE. The Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) Study: developing risk models for application to ongoing randomized trials of percutaneous patent foramen ovale closure for cryptogenic stroke. *Trials* 2011;12:185. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-185>.
14. Wood MA, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption : combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30134-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30134-X).
15. Arboix A, Álvarez Sabin J, Soler L. En nombre del Comité de Redacción adhoc del Grupo de estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus. Clasificación y criterios diagnósticos. *Neurología* 1998;13(Supl.3):S3-10.
16. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez Sabin J, por el comité adhoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. En: Díez Tejedor E, editor. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona: Prous Science; 2006. p.133-83.
17. Kase CS, Crowell R. Prognosis and treatment of patients with intracerebral hemorrhage. In Kase CS, Caplan LR, eds. *Intracerebral hemorrhage*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1994. p.467-89.
18. Ruiz-Sandoval JL, Romero-Vargas S, Chiquete E, Padilla- Martínez JJ, González-Cornejo S. Hypertensive intracerebral hemorrhage in young people: previously unnoticed age-related clinical differences. *Stroke* 2006; 37: 2946-50. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000248766.22741.4b>.
19. Legrand L, Tisserand M, Turc G, Naggara O, Edjlali M, Mellerio C, et al. Do FLAIR vascular hyperintensities beyond the DWI lesion represent the ischemic penumbra? *Am J Neuroradiol* 2015;36:269-74. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4088>.
20. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. WAKE-UP Investigators. MRI guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med* 2018;379:611-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804355>.



21. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 2012;11:906-17. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70135-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70135-7)
22. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke* 2009;40:1195-1203. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.529883>.
23. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* 2016;15:913-24. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)30073-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30073-4).
24. González-Gómez FJ, Pérez-Torre P, DeFelipe A, Vera R, Matute C, Cruz-Culebras A. Ictus en adultos jóvenes: incidencia, factores de riesgo, tratamiento y pronóstico. *Rev Clin Esp (Barc)* 2016;216:345-51. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2016.05.008>.
25. Romano JG, Arauz A, Koch S, Dong C, Marquez JM, Artigas C, et al. Disparities in stroke type and vascular risk factors between 2 Hispanic populations in Miami and Mexico City. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:828-33. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.016>.
26. Barrancas Aldana AP, Salazar Gámez LA, Parejo JA. Ictus en adultos jóvenes: análisis de las características clínicas y epidemiológicas. *Med Interna (Caracas)* 2016; 32: 37-46.
27. Aigner A, Grittner U, Rolfs A, Norrving B, Siegerink B, Busch MA. Contribution of Established Stroke Risk Factors to the Burden of Stroke in Young Adults. *Stroke* 2017;48:1744-51. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.016599>.
28. Simonetti BG, Mono ML, Huynh-Do U, Michel P, Odier C, Sztajzel R, Lyrer P, et al. Risk factors, aetiology and outcome of ischaemic stroke in young adults: the Swiss Young Stroke Study (SYSS). *Neurol* 2015;262:2025-32. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7805-5>.
29. Aguilera-Pena MP, Cardenas-Cruz AF, Baracaldo I, Garcia-Cifuentes, Ocampo-Navia MI, Elza Coral EJ. Ischemic stroke in young adults in Bogota, Colombia: a cross-sectional study. *Neurol Sci* 2021;42:639-45. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04584-2>.
30. Radu AR, Terecoasă EO, Băjenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin Neurol Neurosurg* 2017;159:93-106. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.05.019>
31. Boot E, EkkerMS, Putaala J, Kittner S, De Leeuw F, Tuladhar AM. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2020;91:411-17. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322424>
32. Toffol GJ, Biller J, Adams HPJ. Nontraumatic intracerebral hemorrhage in young adults. *Arch Neurol*. 1987;44:483-85. <https://doi.org/10.1001/archneur.1987.00520170013014>.
33. Ruiz-Sandoval JL, Cantu C, Barinagarrementeria F. Intracerebral hemorrhage in young people: analysis of risk factors, location, causes, and prognosis. *Stroke* 1999;30:537-41. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.3.537>.
34. Rae Yang N, Hee Kim J, Hyong Ahn J, Keun Oh J, Bok Chang I, Ho Song J. Is nontraumatic intracerebral hemorrhage different between young and elderly patients? *Neurosurg Rev* 2020;43:781-91. <https://doi.org/10.1007/s10143-019-01120-5>.
35. Scherle Matamoros CE, Rivero Rodríguez D, Di Capua Sacoto D, Maldonado Samaniego N. Retardo en la Llegada de Pacientes con Ictus Isquémico a un Hospital Terciario de Ecuador. *Rev Ecuat Neurol* 2018;27:51-5.
36. Scherle Matamoros CE, Rivero Rodríguez D, Corral San José A, Di Capua Sacoto D, Mullo Almache EA, Santacruz Villalba MJ, et al. Conocimiento acerca del Ictus Isquémico en ecuatorianos. *Rev Ecuat Neurol* 2018; 27:44-50.

# Tratamiento de migraña en embarazo

## *Treatment of migraine in pregnancy*

Manuel Sanchez-Landers,<sup>1,2</sup> Cinthya L. Leiva Reyes,<sup>3</sup> José J. Llanos,<sup>3</sup> Mauricio López,<sup>3</sup> José A. Mantilla-García<sup>3</sup>

### Resumen

**Introducción:** Migraña es la cefalea primaria más incapacitante. En el embarazo su tratamiento es controversial por los posibles efectos colaterales.

**Objetivo:** Realizar revisión bibliográfica sobre tratamiento de migraña en el embarazo.

**Método:** Se realizó búsqueda en PubMed, Scopus y Web of Science. Términos de búsqueda fueron "pregnancy", "migraine" y "treatment". Fecha de búsqueda abarcó desde 2018 a 2023. Se encontraron 315 artículos; se eliminaron duplicados con Rayyan QCRI (Rayyan Systems Inc ©) y se realizó la selección por título, resúmenes y por texto completo. Finalmente se seleccionaron 21 artículos que incluyeron ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y narrativas.

**Desarrollo:** Para la migraña durante el embarazo existen terapias aguda y preventiva; siendo el tratamiento no farmacológico la primera elección en ambas. Para el tratamiento agudo farmacológico se puede utilizar paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos sólo en el segundo trimestre, triptanes, metoclopramida y bloqueos nerviosos. Si la intensidad es moderada y no se controla con el tratamiento agudo, la prevención se realiza con propranolol. Otros fármacos no han demostrado ser seguros para utilizarlos durante el embarazo

**Conclusión:** Una adecuada elección de tratamiento, priorizando el no farmacológico y tomando en cuenta las asociaciones de medicamentos, es necesario en embarazadas cuyas crisis de migraña no remitan.

**Palabras clave:** tratamiento, embarazo, migraña, paracetamol, propranolol.

### Abstract

**Introduction:** Migraine is the most disabling primary headache. In pregnancy, its treatment is controversial due to possible side effects.

**Objective:** Conduct an updated literature search on migraine treatment during pregnancy.

**Method:** A search was carried out in PubMed, Scopus and Web of Science. Search terms were "pregnancy", "migraine" and "treatment". Search date ranged from 2018 to 2023. 315 articles were found; duplicates were eliminated with Rayyan QCRI (Rayyan Systems Inc ©) where selection was carried out by title and summaries, and full text. Finally, 21 articles were selected that included clinical trials, systematic reviews and narratives.

**Development:** Acute and preventive therapy exists for migraine during pregnancy; non-pharmacological treatment is the first choice in both. For acute treatment, paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs only in the second trimester, triptans, metoclopramide and nerve blocks can be used. If the intensity is moderate and is not controlled with acute treatment, prevention is carried out with propranolol; Other drugs do not show safe evidence for use during pregnancy

**Conclusion:** An appropriate choice of treatment, prioritizing non-pharmacological treatment and taking into account drug associations, is necessary in pregnant women whose migraine attacks do not subside.

**Keywords:** treatment, pregnancy, migraine, paracetamol, propranolol

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 1, 2024

<sup>1</sup>Docente. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo-La Libertad, Perú.

<sup>2</sup>Neurólogo. Magister en Ciencias en Investigación Clínica. Hospital Belén de Trujillo. Trujillo-La Libertad, Perú.

<sup>3</sup>Alumno. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo-La Libertad, Perú.

Correspondencia:

Manuel Sanchez-Landers

Calle Martínez de Compañón # 351 – Dpto. 801, Trujillo-La Libertad, Perú.

E-mail: msanchezl@unitru.edu.pe

## Introducción

La migraña afecta hasta el 40% de mujeres en edad reproductiva y es la cuarta causa principal de discapacidad.<sup>1</sup> De acuerdo a The International Headache Society, la cefalea afecta alrededor del 20% de embarazadas, donde el 90% son primarias y 10% son por causas secundarias (preeclampsia, eclampsia, síndrome de encefalopatía posterior reversible, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible).<sup>2,3</sup> Las migrañas parecen ser más comunes en el primer trimestre y disminuyen en severidad y frecuencia durante el tercer trimestre.<sup>4</sup>

De acuerdo a la frecuencia de las crisis, la migraña episódica se define como ataques que duran entre 4 a 72 horas y cuya frecuencia es menor a 15 días por mes. Por otro lado, la migraña crónica se define con una frecuencia de cefalea mayor o igual a 15 días por mes durante los últimos 3 meses y que tenga características de migraña por lo menos 8 días por mes.<sup>5</sup> El tratamiento agudo se recomienda a todas las personas que experimenten ataques de migraña; mientras que la terapia preventiva está indicada en pacientes con migraña crónica, que tengan más de 2 crisis por mes y que vean afectadas negativamente sus actividades cotidianas diarias, a pesar del tratamiento agudo optimizado según un enfoque de atención escalonada.<sup>6</sup>

El paracetamol es considerado como el fármaco de primera línea en el tratamiento para la migraña durante el embarazo por su seguridad y buena efectividad. Sin embargo, en algunos casos no es suficiente para controlarla de manera eficaz.<sup>7</sup> La evidencia que fundamenta la seguridad de usar triptanes para tratar la migraña durante el embarazo es limitada.<sup>8</sup> Por lo tanto, el presente trabajo tiene por objetivo realizar una revisión bibliográfica sobre el tratamiento de la migraña en el embarazo.

## Material y métodos

Se realizó una búsqueda en la base de datos en línea PubMed, Scopus y Web of Science para identificar artículos relevantes. Los términos de búsqueda incluyeron una combinación de los términos "pregnancy", "migraine" y "treatment". Las fechas de búsqueda se definieron desde enero del 2018 hasta septiembre del 2023.

Se encontraron 315 artículos de los cuales se eliminaron los duplicados con Rayyan QCRI (Rayyan Systems Inc ©) y se realizó la selección por título, resúmenes y texto completo. Finalmente se seleccionaron 21 artículos que incluyeron ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y narrativas. Se incluyeron estudios de investigación originales (estudios cualitativos y cuantitativos), escritos en inglés y español, con un tiempo de publicación menor a 5 años, del tipo metaanálisis, revisiones sistemáticas y revisiones narrativas. Se excluyeron artículos de cualquier otro idioma a los cuales se ha mencionado, con un tiempo de publicación mayor a 5 años, y del tipo reportes de caso o cartas al editor.

## Desarrollo

La migraña es una de las enfermedades neurológicas benignas más comunes, con una incidencia del 18% entre las mujeres y el 6% entre los hombres. Las mujeres entre 30 y 39 años (período central de la edad reproductiva), tienen una incidencia del 40%; de estas, un 80% puede experimentar durante el embarazo si tiene antecedentes.<sup>9</sup> Se cree que la mayor carga de migraña en las mujeres está relacionada con los efectos tanto de desarrollo como de activación de las hormonas sexuales femeninas.<sup>10</sup>

### *Mecanismos implicados de la migraña en el embarazo*

Diversos estudios han relacionado las fluctuaciones del estrógeno y la progesterona con la fisiopatología de la migraña, en particular, los niveles de estrógeno; por lo tanto, el embarazo puede ejercer un efecto modulador, que podría mejorar la frecuencia de migraña o incluso desaparecerla. Hay dos razones clínicas por las que el embarazo puede considerarse un momento positivo para las mujeres con migrañas: los niveles elevados de estrógeno y opioides endógenos elevan el umbral del dolor y los niveles hormonales ya no fluctúan, eliminando un factor desencadenante importante que exacerba los ataques. A diferencia de las fluctuaciones tan marcadas que suceden fuera del embarazo, los niveles de estrógenos y progesterona se incrementan, pero permanecen estables.<sup>11-14</sup>

La migraña sin aura (MwoA) se correlaciona con la menstruación a diferencia de la migraña con aura (MwA). Las investigaciones muestran que la abstinencia de estrógenos desencadena MwoA, y los estados excesivos de estrógenos desencadenan MwA.<sup>11-15</sup> Hay cambios en cuanto al sistema inmunológico durante el embarazo; en las primeras 12 semanas, un entorno proinflamatorio brinda una oportunidad para que el embrión en desarrollo se implante. Se produce un estado antiinflamatorio durante el resto del embarazo, lo que permite el rápido crecimiento del feto en desarrollo.<sup>15,16</sup> Además, puede ser época de mucho estrés la gestación, siendo este un clásico desencadenante de crisis de migraña.<sup>13</sup>

Estos y otros cambios sistémicos que tienen lugar durante el embarazo contribuyen a que la migraña cambie durante este periodo. Exceptuando las formas crónicas o con aura; en general, la mayoría de las mujeres tienen una mejoría durante el embarazo.<sup>11</sup>

### *Cambios de la migraña durante el embarazo*

La migraña tiende a ser más activa durante el primer trimestre y mejora a medida que avanza el embarazo y aumentan los niveles de estrógeno. Alrededor del 50% de las mujeres con migraña informan una mejoría hacia la semana 12 de embarazo, y alrededor del 80% ven una mejoría hacia el segundo trimestre. Durante los dos últimos trimestres la mejoría es más marcada y puede llegar a 90%el por-

centaje de recurrencia tras el parto.<sup>13</sup> Puede haber una exacerbación de los síntomas en el primer trimestre, tal vez debido a cambios en el estilo de vida, como la omisión de comidas por los vómitos o las náuseas matutinas. Desafortunadamente, algunas mujeres no notan ningún beneficio a medida que avanza el embarazo y otras pueden ver una exacerbación de sus síntomas, a menudo aquellas con antecedentes de migraña con aura.<sup>12-14</sup>

También está bien descrito que algunas mujeres presentan aura de migraña por primera vez durante el embarazo; aunque es poco frecuente, si esto ocurre suele ser durante el primer trimestre y se cree que está relacionado a la reactividad endotelial durante el embarazo y una alta proporción de estrógeno a progesterona, que reduce el umbral para el aura.<sup>15,16</sup>

En el segundo trimestre, para las mujeres con MwoA, la tasa de mejora de la frecuencia de la migraña es del 80% con una tasa de remisión de aproximadamente el 60%. Las tasas de remisión aumentan a casi el 80% en el tercer trimestre en aquellas con MwoA y a aproximadamente el 60% en aquellas con MwA. Si bien en la mayoría de las mujeres se produce la remisión en algún momento durante el embarazo, en las mujeres cuya migraña no mejora al final del primer trimestre, es más probable que la migraña continúe durante el resto del embarazo.<sup>13,16</sup>

Los estudios sobre el efecto de la migraña en el embarazo, el parto y el resultado fetal aun no son concluyentes. No se cree que la migraña tenga resultados negativos significativos durante el embarazo; sin embargo, la migraña que no lleva a la paciente a visitar el hospital pero que lo trata de forma aguda, se asocia con tasas más altas de parto prematuro, preeclampsia y bebés con bajo peso al nacer. Se ha sugerido que las mujeres con migraña pueden tener mayores riesgos de sufrir complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares durante el embarazo, como hipertensión gestacional, preeclampsia, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedades cardíacas y tromboembolismo venoso. La migraña y la preeclampsia se asocia con un mayor riesgo posterior de accidente cerebrovascular isquémico, disfunción endotelial, hipercoagulación por activación plaquetaria e inflamación.<sup>15,16</sup>

Además, se ha encontrado que las estancias en unidades de cuidados intensivos, las hospitalizaciones, el síndrome de dificultad respiratoria y las convulsiones febriles eran ligeramente más comunes en los bebés nacidos de mujeres con migraña.<sup>17,18</sup>

### **Tratamiento no farmacológico**

El tratamiento no farmacológico es considerado de primera línea para el manejo de la migraña en el embarazo.<sup>19</sup> La terapia bioconductual cuenta con mayor evidencia; mientras que la neuromodulación, la fisioterapia, los hábitos alimenticios y la acupuntura presentan menos evidencia que respalden su uso para tratar la migraña.<sup>20</sup>

### **Terapia Bioconductual**

Es una alternativa de tratamiento para la migraña en embarazadas, pacientes con discapacidad psicológica o que no desean medicamentos.<sup>20</sup> La terapia cognitivo conductual está indicada para la prevención y control de la migraña basada en evidencia.<sup>21,22</sup>

### **Neuromodulación**

Se realiza mediante corrientes eléctricas o cambios en un campo magnético alrededor del sistema nervioso central. Su efecto probablemente se basa en su impacto sobre el sistema cortical o trigémino-vascular.<sup>23</sup>

Las técnicas de neuromodulación no invasivas como la estimulación magnética transcraneal de pulso único (s-TMS) y la estimulación externa del nervio trigémino (e-TNS) son efectivas y toleradas para manejo agudo o preventivo de la migraña.<sup>20</sup> Las técnicas invasivas como estimulación del nervio vago, estimulación del nervio occipital, estimulación del ganglio esfenopalatino y la estimulación de la medula espinal cervical alta son consideradas cuando las técnicas no invasivas fracasan.<sup>23</sup>

No se encontraron estudios experimentales realizados en embarazadas, pero esta tecnología podría ser segura durante el embarazo y la lactancia.<sup>23</sup>

### **Fisioterapia**

Se emplea para el tratamiento del dolor musculoesquelético generalizado, que podría estar sobregregado a la migraña; sin embargo, un estudio no demostró mayor beneficio que el tratamiento farmacológico o que sea capaz de reducir la frecuencia y duración de la migraña.<sup>20</sup>

Otros estudios plantean que el ejercicio regular disminuye la frecuencia de la migraña, depresión, ansiedad, obesidad, problemas de sueño o fibromialgia. Estos ejercicios deben ser especialmente aeróbicos como andar en bicicleta y caminar.<sup>23</sup>

### **Hábitos alimenticios**

Consiste en identificar y evitar alimentos desencadenantes como el chocolate, café, té, refrescos de cola, alimentos procesados, mariscos y pescado, tocino, embutidos, jamón, queso añejo, carne ahumada, frijoles, frutas cítricas, vino tinto, alcohol, etc. No se debe prohibir todos los alimentos, simplemente indicar al paciente que registre los alimentos que consumió antes de desencadenar la migraña para poder evitarlos.<sup>23</sup>

### **Acupuntura**

Existe un debate entre la evidencia a favor del uso de la acupuntura usada como complemento de medicamentos agudos para tratar la migraña episódica y otros estudios cuyo beneficio fue mínimo o nulo.<sup>20</sup>

La acupuntura es un método seguro con pocos efectos adversos reportados, pero en las embarazadas se debe tener

cuidado y ser comentado con el médico para evaluar su riesgo-beneficio.<sup>23</sup>

### **Tratamiento farmacológico agudo**

Los tratamientos farmacológicos agudos generalmente considerados para gestantes incluyen: paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), triptanes, antieméticos y corticoides. Es importante mencionar la eficacia de estos tratamientos y los riesgos potenciales para el desarrollo fetal en el asesoramiento de la gestante con migraña.<sup>16</sup>

#### ***Paracetamol***

También denominado Acetaminofén, es la primera opción como tratamiento analgésico en el embarazo, clasificado como un medicamento Categoría B.<sup>24</sup> A pesar que su mecanismo es desconocido, se plantea que inhibe las vías de la ciclooxigenasa (COX) en el sistema nervioso central, a comparación de los AINE's que inhiben las vías de la COX de manera periférica.<sup>16</sup>

Se puede utilizar hasta 1 gramo de paracetamol tres veces al día (máximo 3 gramos al día),<sup>16</sup> aunque existe bibliografía que considera seguro su consumo hasta 4 gramos al día.<sup>11</sup> Tomado junto con metoclopramida 10 mg, tiene una eficacia similar a sumatriptán 100 mg para aliviar el ataque de migraña en 2 horas.<sup>16</sup>

Es bien tolerado en el embarazo; sin embargo, en revisiones recientes<sup>25,26</sup> se sugiere un riesgo aumentado de alteraciones del desarrollo neurológico en bebés de embarazadas que utilizaron dosis más altas de las descritas de este medicamento por más de 30 días, debido a que cruza la barrera placentaria a través de difusión pasiva e interfiere con la función de hormonas maternas que desempeñan su rol como control del desarrollo embrionario, generando neurotoxicidad al inducir estrés oxidativo, provocando la pérdida de neuronas<sup>9</sup> e incrementando el riesgo de desarrollar: trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno del espectro autista y un coeficiente intelectual bajo. Esto se ha relacionado más fuertemente con su uso en el tercer trimestre,<sup>10</sup> por lo que se recomienda periodos de uso más cortos y durante el primer o segundo trimestre de embarazo,<sup>26</sup> aunque es necesario la elaboración de estudios mejor diseñados.

#### ***Antiinflamatorios no esteroideos (AINE's)***

Su uso está indicado sólo en el segundo trimestre del embarazo<sup>10</sup> y son considerados como la segunda opción en el manejo de la migraña aguda.<sup>9</sup> Ibuprofeno, aspirina y naproxeno son los AINE's con mayor frecuencia indicados. Reducen el dolor inhibiendo de forma no selectiva y periférica la COX-1 y COX-2, lo que a su vez inhibe la síntesis de prostaglandinas. Puesto que las prostaglandinas son necesarias para una exitosa implantación del embrión, no se recomienda su uso a las mujeres que deseen quedar embarazadas.<sup>16</sup>

La eficacia y seguridad de los AINE's en el tratamiento de la migraña en el embarazo es un tema delicado y debe ser abordado con precaución. Existe evidencia que muestra una asociación pequeña a moderada entre el consumo de AINE's durante el primer trimestre y el riesgo de anoftalmia o microftalmia, defecto de la pared corporal de las extremidades, estenosis de válvula cardíaca pulmonar, hendiduras orales y defectos del tubo neural,<sup>16</sup> sin embargo, el ibuprofeno, que es el más frecuentemente indicado, no ha mostrado resultados adversos en un consumo menor de 7 días en este primer trimestre. El consumo de AINE's durante el tercer trimestre también está contraindicado por el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso<sup>24</sup> y una función renal del feto alterada.<sup>16</sup> El mismo riesgo conlleva el uso de 1000 mg de aspirina en el tercer trimestre, que, añadido a lo anterior, incrementa el peligro de hemorragia postparto y neonatal.<sup>9</sup> Estos resultados se contrastan con otra evidencia indirecta, donde menciona que la aspirina a dosis bajas no se asocia con efectos adversos fetales/infantiles,<sup>19</sup> por lo que queda en el personal médico valorar su uso y brindar la información correspondiente a la futura madre.

#### ***Triptanes***

Según la American Headache Society, es una clase de medicamentos para el tratamiento agudo específico de la migraña, que actúan como agonistas del receptor 5-HT de serotonina, generando inhibición neuronal y vasoconstricción.<sup>16</sup> Hay 7 tipos de triptanes: sumatriptán, almotriptán, frovatriptán, rizatriptán, eletriptán, zolmitriptán y naratriptán.

La evidencia sobre la eficacia y seguridad de los triptanes en el tratamiento de la migraña durante el embarazo es limitada. Entre los posibles riesgos que puede traer el consumo de triptanes durante el embarazo se incluyen: bajo peso al nacer, partos prematuros y anomalías fetales menores; quizá esto está relacionado a sus propiedades vasoconstrictoras.<sup>11</sup> Aunque es importante resaltar que estos resultados se pueden confundir con los efectos de la migraña en sí.<sup>16</sup> Existen estudios<sup>9,10,24</sup> que no mostraron resultados adversos significativos; sin embargo, en la mayoría de los casos, se usó un triptán durante 1 a 5 días y sólo un mínimo porcentaje de embarazadas lo usaron por más de 50 días.<sup>16</sup>

Sumatriptán es el triptán con mayores estudios, por lo que sería la opción recomendada. Entre los triptanes con estudios de defectos congénitos importantes se encuentra al eletriptán y frovatriptán.<sup>16</sup>

#### ***Antieméticos***

Se utilizan como complemento a otros tratamientos agudos para la migraña (paracetamol, AINE's, triptanes, etc). La prometazina y proclorperazina no se han asociado con malformaciones fetales en estudios de buena calidad.<sup>10</sup>

El ondansetrón ha demostrado un mayor riesgo de malformaciones fetales, cardíacas y paladar hendido por lo que no se prefiere su consumo durante el embarazo.<sup>10</sup>

La metoclopramida (categoría B) es segura para el tratamiento de la migraña aguda, así como para el alivio de náuseas y vómitos en el primer trimestre del embarazo, administrado a dosis de 10 mg vía oral o de 20 mg por vía intravenosa.<sup>11</sup> En entornos de atención de urgencia, los líquidos intravenosos con metoclopramida y un AINE (durante el segundo trimestre) pueden ser usados.<sup>24</sup> Un estudio reciente que compara la metoclopramida y difenhidramina intravenosas con la codeína oral en mujeres que habían fallado la terapia con paracetamol encontraron que estos tratamientos eran igualmente efectivos.<sup>24</sup>

### ***Corticoides***

No se recomienda el uso de corticoides para el tratamiento de migraña en el embarazo debido al riesgo de anomalías congénitas, supresión suprarrenal fetal/neonatal y muerte fetal.<sup>11</sup> Sin embargo; se podría considerar su uso en casos de migraña refractaria, aunque debe ser limitado y no a largo plazo. La prednisona es el corticoide preferido, ya que la placenta lo convierte en una forma inactiva con un daño fetal mínimo.<sup>10</sup> Durante la lactancia, el uso de corticoides se considera seguro, aunque puede disminuir la producción de leche materna si se consumen en dosis muy altas.<sup>9</sup> La dosis y la duración del tratamiento con corticoides deben ser determinadas por el profesional de la salud en función de la situación clínica específica de la paciente. No existe una dosis estándar que se aplique de manera generalizada, ya que cada caso es único y debe ser evaluado individualmente.

### **Tratamiento farmacológico profiláctico**

La prevención debe considerarse en caso de embarazadas que tengan ataques frecuentes de 3 o más crisis por mes, con crisis de varios días de duración (4 o más días de cefalea en las migrañas episódicas y en todos los casos de migrañas crónicas), de intensidades moderadas a graves y que no responden al tratamiento agudo.<sup>10</sup>

### ***Antihipertensivos***

Los betabloqueantes son una clase de fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento profiláctico de la migraña. Propranolol, timolol y metoprolol se han clasificado como medicamentos con eficacia establecida. Los resultados de un estudio de cohortes en el que participaron 14.900 embarazadas hipertensas de Estados Unidos y 3.500 nórdicas sugieren que el uso materno de betabloqueantes en el primer trimestre no está relacionado con un mayor riesgo de malformaciones. Sin embargo, sólo se examinaron los riesgos de los betabloqueantes como grupo; no se especificaron el tipo concreto de fármaco ni las dosis.<sup>27</sup> A pesar de las preocupaciones teóricas que los

betabloqueantes utilizados al final del embarazo pueden causar bradicardia, hipoglucemia o depresión respiratoria neonatal; no hay evidencia concluyente que tengan efectos adversos sobre el desarrollo fetal. Se recomienda el propranolol como tratamiento preventivo de elección al tener un historial largo de seguridad.<sup>10</sup>

Se ha demostrado que el inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, lisinopril, y el bloqueante de los receptores de la angiotensina II, candesartán, son útiles en el tratamiento de la migraña. Sin embargo, debido al riesgo de anomalías óseas, pulmonares y renales, su uso está prohibido durante el embarazo, especialmente durante el segundo y tercer trimestre. Actualmente no existe ningún estudio que avale su seguridad durante el primer trimestre del embarazo.<sup>16</sup>

### ***Vitaminas y complementos alimenticios***

La coenzima Q10 a dosis de 100 mg 3 veces al día por 3 meses ha mostrado ser más eficaz en comparación al placebo en estudios controlados aleatorizados para el tratamiento preventivo de la migraña crónica.<sup>16</sup> Sin embargo, no hay estudios grandes controlados aleatorizados que aseguren su seguridad y eficacia como medida preventiva durante el embarazo.

La riboflavina a dosis de 400 mg diarios por una duración de 3 meses ha mostrado ser más eficaz que el placebo. A estas dosis se tiene una excelente tolerabilidad con efectos adversos limitados como poliuria o diarrea. Sin embargo, dosis más altas de 1.4mg al día no han sido estudiadas en embarazadas.<sup>16</sup>

### ***Antidepresivos***

No hay estudios aleatorizados controlados con el uso de inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) o de los antidepresivos tricíclicos (ATC) durante el embarazo. Los ATC han sido asociados con malformaciones cardíacas o craneofaciales. No se han encontrado efectos adversos fetales con IRSN; por lo que, si la paciente ya usa este tipo de antidepresivos, debería ser monitorizada por hipotensión o taquicardia.<sup>28</sup>

### ***Bloqueos nerviosos***

Son inyecciones de anestésico local que se aplican a las ramas periféricas del nervio trigémino que puede ayudar en el alivio de la migraña. Se aplica en nervios como: occipital mayor, supraorbitales, supratrocleares, etc. Son una opción terapéutica eficaz para la migraña crónica en embarazadas. Debido a su acción periférica, tienen un riesgo bajo de efecto adverso fetal. Los más usados son lidocaína, ropivacaína y bupivacaína.<sup>11</sup> En cuanto a la transferencia fetal, al ser anestésicos locales de tipo amida, su aporte al feto es mínimo por el grado de unión a proteínas maternas. La unión a proteínas es menor en la lidocaína en comparación con la bupivacaína, lo que significa una mayor can-



tividad libre y mayor probabilidad de traspasarse al feto. Añadir un vasoconstrictor, como la epinefrina, podría reducir su paso al feto.<sup>29</sup>

### ***OnabotulinumtoxinA***

OnabotulinumtoxinA ha sido aceptada como tratamiento en casos de migraña crónica por la FDA, además de migraña episódica de alta frecuencia refractaria. La dosis es de 155 a 195 unidades, inyectadas en 31 sitios fijos, cada 12 semanas. En teoría la OnabotulinumtoxinA no debería atravesar la barrera placentaria al ser una molécula de alto peso molecular.<sup>10</sup> Un estudio retrospectivo evaluó en el 2023 a 195 embarazadas, de los cuales 4 resultaron con anomalías: 2 defectos fetales menores, 1 defecto mayor y 1 complicación congénita, teniendo una prevalencia de 2,6% siendo el porcentaje en la población general de 3 a 6%. Este análisis demuestra tasas de prevalencia menores a la encontrada en la población general.<sup>30</sup> Sin embargo, se recomienda no administrar este fármaco en embarazadas ante la falta de estudios que lo respalden.

### ***Antiepilépticos***

En relación a los medicamentos antiepilépticos, el topiramato ha sido relacionado de manera concluyente con malformaciones fetales, siendo las más comunes labio leporino, paladar hendido y defectos cardíacos. Valproato de sodio además se ha asociado con coeficiente intelectual bajo, alteración del desarrollo fino motor, mayor riesgo de sufrir trastornos del desarrollo neurológico como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y el trastorno del espectro autista.<sup>31</sup> Por lo que no se recomienda el uso de estos fármacos durante el embarazo.

### ***Anticuerpos monoclonales anti-CGRP***

Los anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP) han demostrado ser eficaces y seguros en el tratamiento preventivo de la migraña crónica en los últimos años. Erenumab está dirigido contra el receptor del CGRP; mientras que eptinezumab, fremanezumab y galcanezumab están dirigidos contra el CGRP mismo.<sup>32</sup>

Sin embargo, los niveles circulantes de CGRP aumentan durante el embarazo hasta el momento del parto, por lo que la relajación uterina y la capacidad de respuesta de los lechos vasculares parecen aumentar. Por lo tanto, el CGRP podría desempeñar un papel en la relajación miométrica y también en el mantenimiento de la presión arterial gestacional normal. Su bloqueo por estos fármacos podría aumentar el potencial de hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia, que son ya más prevalentes en mujeres embarazadas con antecedente de migraña.<sup>33</sup>

Por otro lado, la mayoría de anticuerpos monoclonales terapéuticos disponibles en la actualidad tienen una clasificación de embarazo de la FDA de categoría B o C.

Estos anticuerpos cruzan la barrera placentaria a través del receptor Fc neonatal (FcRn) en las células del sincitiotrofoblasto durante las primeras 20 semanas.<sup>34</sup> Actualmente no se encuentran disponibles datos de seguridad suficientes para poder recomendar su uso, por lo que no debería considerarse el tratamiento con estos fármacos en mujeres embarazadas.

### **Nuevos medicamentos**

Actualmente existen nuevos medicamentos para el tratamiento agudo y profiláctico de la migraña. Dentro del grupo de los “ditanes” sobresale el Lasmiditan, siendo el primer fármaco de este grupo aprobado en Estados Unidos en 2019 como tratamiento agudo, logrando disminución de la cefalea migrañosa dentro de las 2 horas después de su administración.<sup>35</sup> Dentro del grupo de los “gepantes” sobresale el Atogepant como fármaco para prevención de crisis migrañosas aprobado en Estados Unidos en 2021, mostrando buena eficacia en pacientes adultos.<sup>36</sup> Sin embargo; a pesar que los estudios preclínicos no identificaron toxicidad reproductiva, las mujeres embarazadas fueron excluidas de los principales ensayos en humanos por lo que no se recomienda el uso de estos fármacos en esta población.

### **Conclusiones**

El embarazo genera cambios en los patrones de la migraña, disminuyendo su intensidad o frecuencia para el segundo y tercer trimestre en la mayoría de casos. En aquellas embarazadas con migraña persistente, se prefiere utilizar de primera elección tratamiento no farmacológico como la terapia bioconductual. Para las crisis agudas de migraña, el fármaco de primera línea en el embarazo es el paracetamol; pero podrían utilizarse ibuprofeno (sólo en el segundo trimestre) y sumatriptan durante periodos cortos de uso. Para migraña crónica en el embarazo, se recomienda el propranolol como tratamiento preventivo de elección al contar con un historial largo de seguridad. Los bloqueos nerviosos y la onabotulinumtoxinA podrían ser alternativas seguras debido a su escaso paso a través de la barrera placentaria.

### **References**

1. Tauqeer F, Wood M, Hjorth S, Lupattelli A, Nordeng H. Perinatal use of triptans and other drugs for migraine - A nationwide drug utilization study. *PLoS One*. 2021; 16(8):e0256214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256214>.
2. Chaves Loaiza E, Silva Díaz RF, Solis JB. Actualización en cefaleas durante el embarazo. *Revista Medica Sinergia*. 2020; 5(1):e337. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i1.337>.
3. Sader E, Rayhill M. Headache in Pregnancy, the Puerperium, and menopause. *Semin Neurol*. 2018;

- 38(6):627–33. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673681>.
4. Tanos V, Raad EA, Berry KE, Toney ZA. Review of migraine incidence and management in obstetrics and gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 240:248-255. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.07.021>.
  5. González Manrique G, Muñoz J, García Beltrán JC. Tratamiento agudo de la migraña durante el embarazo. *Acta Neurológica Colombiana* [Internet]. 2023 Apr 5;39(1):39–50. <https://doi.org/10.22379/anc.v39i1.887>
  6. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps [Internet]. Vol. 17, *Nature Reviews Neurology*. Nature Research; 2021. p. 501–14. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5>
  7. Amundsen S, Øvrebø TG, Amble NMS, Poole AC, Nordeng H. Risk perception, beliefs about medicines and medical adherence among pregnant and breastfeeding women with migraine: Findings from a cross-sectional study in Norway. *BMJ Open.* 2019; 9(2):e026690. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026690>.
  8. Harris GM, Wood M, Ystrom E, Nordeng H. Association of Maternal Use of Triptans during Pregnancy with Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA Netw Open.* 2022; 5(6): e2215333. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.15333>.
  9. Turankar T, Sorte A, Wanjari MB, Chakole S, Sawale S. Relation and Treatment Approach of Migraine in Pregnancy and Breastfeeding. *Cureus.* 2023; 15(3):e36828. <https://doi.org/10.7759/cureus.36828>.
  10. Burch R. Epidemiology and Treatment of Menstrual Migraine and Migraine During Pregnancy and Lactation: A Narrative Review. *Headache.* 2020; 60(1):200–16. <https://doi.org/10.1111/head.13665>.
  11. Barus J, Sudharta H, Adriani D. Study of the Mechanisms and Therapeutic Approaches of Migraine in Women and Pregnancy: A Literature Review. *Cureus.* 2023; 15(2):e35284. <https://doi.org/10.7759/cureus.35284>
  12. González-García N, Díaz de Terán J, López-Veloso AC, Mas-Sala N, Mínguez-Olaondo A, Ruiz-Piñero M, et al. Headache: pregnancy and breastfeeding. Recommendations of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. *Neurologia.* 2022; 37(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.12.003>.
  13. Afridi SK. Current concepts in migraine and their relevance to pregnancy. *Obstet Med.* 2018; 11(4):154–9. <https://doi.org/10.1177/1753495x18769170>
  14. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(2):174–82. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30435-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-0).
  15. Todd C, Lagman-Bartolome AM, Lay C. Women and Migraine: the Role of Hormones. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018; 18(7):42. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0845-3>.
  16. Parikh SK, Delbono MV, Silberstein SD. Chapter 10 - Managing migraine in pregnancy and breastfeeding. *Progress in Brain Research.* 2020; 255:275–309. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.07.011>.
  17. Spielmann K, Kayser A, Beck E, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective observational cohort study. *Cephalalgia.* 2018; 1;38(6):1081–92. <https://doi.org/10.1177/0333102417724152>
  18. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Mana O, Benedetto C. Migraine during pregnancy and in the puerperium. *Neurol Sci.* 2019; 40(1):81-91. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03792-9>.
  19. Saldanha JJ, Cao W, Bhuma MR, Konnyu KJ, Adam GP, Mehta S, et al. Management of primary headaches during pregnancy, postpartum, and breastfeeding: A systematic review. *Headache.* 2021; 61(1):11–43. <https://doi.org/10.1111/head.14041>.
  20. Ashina M, Buse DC, Ashina H, Pozo-Rosich P, Peres MFP, Lee MJ, et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments [Internet]. Vol. 397, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2021. p. 1505–18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32342-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32342-4)
  21. Robbins MS. Headache in Pregnancy. *Continuum (Minneapolis Minn)* [Internet]. 2018;24(4):1092–107. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000642>
  22. Lagman-Bartolome AM, Lay C. Migraine in Women [Internet]. Vol. 37, *Neurologic Clinics*. W.B. Saunders; 2019. p. 835–45. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.002>
  23. Haghdoost F, Togha M. Migraine management: Non-pharmacological points for patients and health care professionals [Internet]. Vol. 17, *Open Medicine (Poland)*. De Gruyter Open Ltd; 2022. p. 1869–82. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0598>
  24. Burch R. Headache in Pregnancy and the Puerperium. *Neurol Clin.* 2019; 37(1):31–51. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.09.004>
  25. Alwan S, Conover EA, Harris-Sagaribay L, Lamm SH, Lavigne S V., Lusskin SI, et al. Paracetamol use in pregnancy — caution over causal inference from available data. *Nat Rev Endocrinol.* 2022; 18:190. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00606-x>.
  26. Nilsen K, Staff AC, Krogsrud SK. Paracetamol use in pregnancy: Not as safe as we may think? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023; 102(6):652–6. <https://doi.org/10.1111/aogs.14557>
  27. Bateman BT, Heide-Jørgensen U, Einarsdóttir K, Engeland A, Furu K, Gissler M, et al. β-Blocker use in

- pregnancy and the risk for congenital malformations: An international cohort study. *Ann Intern Med.* 2018; 169(10):665–73. <https://doi.org/10.7326/M18-0338>
28. Lusskin SI, Khan SJ, Ernst C, Habib S, Fersh ME, Albertini ES. Pharmacotherapy for Perinatal Depression. *Clin Obstet Gynecol.* 2018; 61(3):544–61. <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000365>
  29. Hamilton KT, Robbins MS. Migraine Treatment in Pregnant Women Presenting to Acute Care: A Retrospective Observational Study. *Headache.* 2019; 59(2):173–9. <https://doi.org/10.1111/head.13434>
  30. Brin MF, Kirby RS, Slavotinek A, Adams AM, Parker L, Ukah A, et al. Pregnancy Outcomes in Patients Exposed to OnabotulinumtoxinA Treatment: A Cumulative 29-Year Safety Update. *Neurology.* 2023; 101(2):E103–13. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000207375>
  31. Gerard E, Meador K. An Update on Maternal Use of Antiepileptic Medications in Pregnancy and Neurodevelopment Outcomes. *J Pediatr Genet.* 2015; 4(2):094–110. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556741>
  32. Doctorovich ED, Martín-Bertuzzi F, Goicochea MT, Miranda S, Figuerola ML, Schubaroff PA, et al. Consenso sobre el uso de anticuerpos monoclonales en la migraña en Argentina. *REV NEUROL* 2020;70:149-158. <https://doi.org/10.33588/rn.7004.2019399>
  33. Cohen F, Yuan H, DePoy EMG, Silberstein SD. The Arrival of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine. *Neurotherapeutics.* 2022. Vol 19, issue 3; p. 922–30. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01230-x>
  34. Dodick DW. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications. *Cephalalgia.* 2019; 39(3):445–58. <https://doi.org/10.1177/0333102418821662>
  35. Martinelli D, Bitetto V, Tassorelli C. Lasmiditan: an additional therapeutic option for the acute treatment of migraine. *Expert Rev Neurother.* 2021;21(5):491-502. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1912599>
  36. Deeks ED. Atogepant: First Approval. *Drugs.* 2022;82(1):65-70. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01644-5>

# Neuropsychological and brain atrophy pattern characterization in patients with stroke related to COVID infection: A systematic review

## *Caracterización neuropsicológica y del patrón de atrofia cerebral en pacientes con ictus relacionado a COVID: Una revisión sistemática*

Ivo Bousek–Barraza MSc,<sup>1†</sup> Constanza Rodríguez–Jorquera MSc,<sup>1†</sup> Melissa Carrasco–Hermosilla MSc,<sup>1†</sup> Teresa Julio–Ramos,<sup>2</sup> José Jorquera–Araya,<sup>3</sup> Igor Cigarroa Ph.D.,<sup>4,5</sup> David Toloza–Ramirez MSc<sup>6,7</sup>

### Abstract

**Introduction:** The high mortality rates in patients with COVID infection have been the main focus of interest in clinical and research practice. COVID infection has also been characterized by its respiratory consequences; however, several studies have reported neurological manifestations in this clinical population (e.g., stroke). From a neurological perspective, patients with stroke related to COVID infection remain challenging as well. No systematic reviews have yet focused on neuropsychological and neuroanatomical correlate profiles.

**Aim:** To characterize the neuropsychological profile and the pattern of brain areas affected in adult and older adults with stroke related to COVID infection.

**Methods:** The present study followed the PRISMA guidelines and included studies from the PubMed, Scopus, and Web of Sciences databases, published between January 2020 and September 2022.

**Results:** 7 articles were included in this systematic review for critical analysis. Ischemic stroke was the most reported in patients. Results suggest that the most reported neuropsychological declines are orientation, attention, memory, executive function, visuoconstructive skills, and language. The pattern of brain areas also considers right lesions in cortical and subcortical regions.

**Conclusion:** In patients with COVID-related strokes, lesions in the left hemisphere or bilateral are common, together with the expression of aphasia. Likewise, our findings reflect only ischemic patients' cognitive and brain features. Therefore, results must be interpreted carefully.

**Keywords:** Stroke, COVID-19, Diagnosis, Neuropsychological Assessment, Neuroanatomical Correlate, Atrophy pattern

### Resumen

**Introducción:** Las altas tasas de mortalidad por COVID, han sido el foco de interés en la práctica clínica e investigativa. La infección por COVID ha sido caracterizada principalmente por sus repercusiones respiratorias; sin embargo, se han reportado manifestaciones neurológicas en esta población (p.e., ictus). Desde una perspectiva neuropsicológica, el ictus relacionado a COVID sigue siendo un desafío en la actualidad. De hecho, existe carencia de estudios enfocados en el perfil neuropsicológico y el correlato neuroanatómico en estos pacientes.

**Objetivo:** Caracterizar el perfil neuropsicológico y el patrón de áreas cerebrales afectadas en adultos y personas mayores con ictus relacionado a COVID.

**Metodología:** La presente revisión siguió los lineamientos PRISMA, utilizando las bases de datos PubMed, Scopus, y Web of Sciences, incluyendo estudios publicados entre Enero 2020 y Septiembre 2022.

**Resultados:** 7 artículos fueron incluidos para análisis, siendo el ictus isquémico el más reportado. Los resultados sugieren declives neuropsicológicos en orientación, atención, memoria, función ejecutiva, habilidades visuoconstructivas, y lenguaje. Asimismo, el patrón de áreas cerebrales afectadas también considera lesiones derechas, corticales y subcorticales.

**Conclusión:** En pacientes con ictus relacionado a COVID, son comunes las lesiones cerebrales izquierdas o bilaterales, junto a la manifestación de afasia. Nuestros hallazgos sólo reflejan características cognitivas y cerebrales de pacientes con ictus isquémico, por lo cual estos resultados deben ser interpretados con cautela.

**Palabras clave:** Ictus, COVID-19, Diagnóstico, Evaluación neuropsicológica, Correlato neuroanatómico, Atrofia cerebral

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 1, 2024

<sup>1</sup>Programa de Magíster en Neurorehabilitación, Universidad Andres Bello, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>PhD Program in Health Sciences and Engineering, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

<sup>3</sup>Universidad Pedro de Valdivia, Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica Silva Henríquez, Chile.

<sup>5</sup>Universidad Arturo Prat, Victoria, Chile.

<sup>6</sup>Exercise and Rehabilitation Sciences Institute, School of Speech Therapy, Faculty of Rehabilitation Sciences, Universidad Andres Bello, Santiago, Chile.

<sup>7</sup>Centro Interdisciplinario de Neurociencias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

<sup>†</sup>Equal contribution

Corresponding author:

David Toloza-Ramirez

Fernández Concha 700, Las Condes, Santiago, Chile.

Phone number: +569 57892900

E-mail: david.toloza@me.com

## Introduction

COVID infection is characterized by severe acute respiratory syndrome. During the first year after its debut, it became the leading cause of hospitalization.<sup>1</sup> This disease has infected more than 4 billion people worldwide after two years and is responsible for more than 5 million deaths.<sup>2,3</sup> Carod-Artal<sup>4</sup> suggests that the mortality rate associated with COVID infection is around 8%, with adults and older adults with chronic diseases most affected (e.g., immunosuppression).

The most reported symptoms of COVID infection are pneumonia, odynophagia, cough, and nasal congestion. After the onset, they rapidly progressed to complex respiratory symptoms with a high risk of mortality.<sup>4,5</sup> However, several studies highlight the neuroinvasive capacity of the virus and the development of neurological symptoms.<sup>1,4,6</sup>

Coagulopathy associated with COVID infection leads to systemic thromboembolism. Venous and arterial thromboembolism increases the risk of a neurological event (e.g., stroke).<sup>7</sup> Yamakawa et al.<sup>7</sup> emphasized that people with COVID infection have shown a greater predisposition to developing ischemic strokes. Thieme et al.<sup>8</sup> highlighted that the importance of stroke and its consequences in the population due to COVID infection is characterized by cognitive and motor effects and also by long-term disabilities.

Several studies have reported the neuropsychological repercussions of strokes, emphasizing risk factors.<sup>9-13</sup> Stroke related to COVID infection cases has yet to be profiled from a neuropsychological and neuroanatomical perspective, though. Although recent investigations<sup>14-19</sup> have reported cognitive associations, these are limited to highlighting cognitive impairment but do not mention the cognitive domains affected and the severity. These studies' results also suggest that neuropsychiatric symptoms, physical repercussions, and fatigue are frequent. Studies based on neuroimaging techniques have reported dysfunctions in the cingulate cortex and brainstem;<sup>16,20</sup> however, few studies established associations with memory, attention, executive function, or language decline.<sup>21-25</sup>

Despite the significant impact of COVID infection and its increasing interest in clinical and research practice, there have not yet been any reviews that characterize stroke cases related with this infection from a neuropsychological and neuroanatomical perspective. It is thus essential to synthesize the existing evidence of the neurological repercussions of COVID infection. Identifying neuropsychological and neuroanatomical deficits would contribute to pertinent neurorehabilitation programs, which decrease functional disability.<sup>26-28</sup>

Based on the above, our systematic qualitative review aims to characterize the neuropsychological profile and atrophy pattern of the brain areas affected by strokes related with COVID infection in adults and the elderly. Even though cases of COVID infection have fallen worldwide,

the information provided will be vital to improving the assessment and intervention process in clinical practice.

## Methodology

This systematic qualitative review followed PRISMA guidelines<sup>29</sup> and was previously registered on the PROSPERO repository (PROSPERO 2022: CRD42022363907).

### *Sources and search strategy*

The search for bibliographic references considered the PubMed, Scopus, and Web of Science databases, including articles published between January 2020 and September 2022. The search syntax was as follows: [adult OR adults] AND [aging OR elderly] AND [COVID-19 OR SARS-CoV-2 infection OR coronavirus infection] AND [stroke OR cerebral stroke OR ischemic stroke OR cerebral hemorrhage] AND [cognition OR cognitive decline OR cognitive impairment] AND [neuropsychological assessment OR neuroimaging OR brain imaging]. All search terms were adapted to each database (Appendix 1).

### *Study selection and eligibility criteria*

The following inclusion criteria were applied: a) adults and older adults from 30 to 75 years, b) no clinical history of previous stroke, c) analytical observational studies of diagnostic tests published in English between January 2020 and September 2022, and d) studies reporting neuropsychological and neuroimaging assessment. Exclusion criteria were: a) editorial articles, systematic reviews, protocols or theses, and b) patients with a dementia or mild cognitive impairment diagnosis.

### *Data extraction*

To eliminate duplicate articles, we imported the studies to the Rayyan software.<sup>30</sup> Subsequently, three reviewers (I.B-B., M.C-H., and C.R-J) applied the inclusion and exclusion criteria independently. In case of doubt, the research team retrieved articles' full texts when decisions could not be made based on the title and abstract. Based on his experience (D.T-R), a fourth investigator participated in the consensus selection of those studies presenting discrepancies (15%) regarding their inclusion.

### *Risk of bias and quality assessment tool*

To assess the bias risk and the articles' methodological quality, we used the QUADAS-2 tool.<sup>31</sup> For the bias analysis, four key domains were assessed: patient selection, index test, reference standard, and flow and timing domain. Methodological quality was evaluated based on patient selection, index test, and reference standard domain. Finally, high, low, and unclear criteria classified each included study.

### Data synthesis strategy

The general characteristics of the studies, such as year of publication, population, mean age, type of stroke, time from neurological symptoms, COVID severity/phase, and Intensive Care Unit admission, are in Table 1. Table 2 presents the principal neuropsychological declines and neuroanatomical findings in patients with stroke related to COVID infection, and the main instruments/measures used. It is important to mention that the changes in each neuropsychological capacity, shown in Table 2, were classified into increase or decrease based on the score reported for the MoCA test.

## Results

### Literature search

The article selection process is illustrated in the PRISMA flowchart (see Fig. 1).<sup>29</sup> We identified titles and abstracts of 121 articles, considering four duplicates. After applying the inclusion/exclusion criteria to the 117 studies screened, 98 articles were excluded. 19 full texts were analyzed to assess their eligibility; however, after the analysis, eight articles were excluded. Finally, seven articles were included for review.

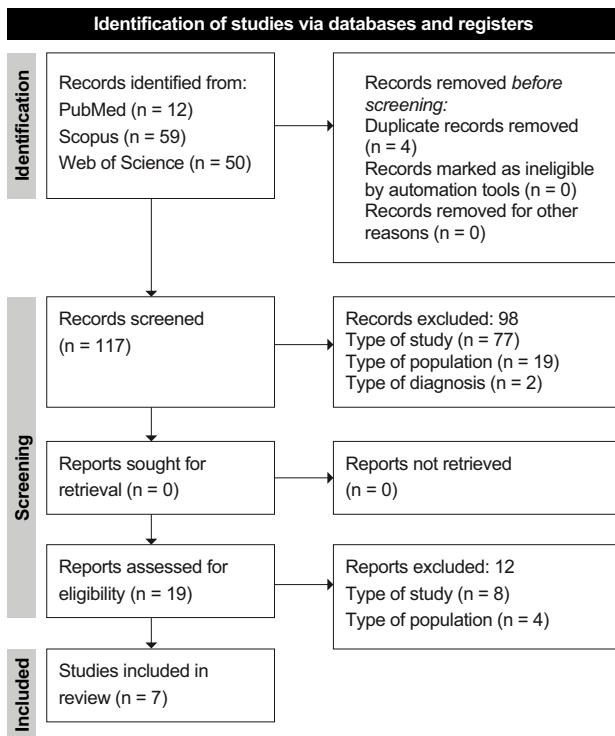


Figure 1. Flow Diagram PRISMA search and selection articles.

### General characteristics of the articles

Table 1 summarizes the general characteristics of the seven studies<sup>32-38</sup> included. For publication years, 2021 stands out with three articles, followed by 2020 and 2022

with two studies, respectively. The total sample was 1,081 adult and older adult patients, with 664 cases of patients with COVID infection-related strokes (mainly ischemic stroke). For age and gender variables, the mean age for stroke patients related to COVID infection was 60.6 years. Most patients were male (60%), for both stroke-related or not with COVID infection. The timeframe for expressing neurological symptoms related to COVID infection was 2 to 12 days. The most reported COVID infection severity was mild-moderate, and the acute phase was reported in 6 articles. Finally, regarding the need for Intensive Care Unit admission, results suggest that 57% of the articles reported no need.

### Neuropsychological and Neuroanatomical perspective

Table 2 reports that neuropsychological assessment was based mainly on the MoCA test and the criteria established in NIHSS. The declines reported in patients with COVID infection-related strokes include alterations in spatial and temporal orientation, attention, memory, visuoconstructive skills, and linguistic skills (such as expressive, comprehensive, naming, and semantic and phonological fluency).

The most reported neuroimaging techniques were CT and MRI. Cortical involvement comprises the frontal, temporal, parietal, and occipital lobes, although involvement of the corpus callosum, brainstem, and subcortical areas is also reported. The damage pattern is limited to not only the left but also to bilateral affection.

### Risk of bias and methodological quality of the articles

The analysis of the seven articles with QUADAS-2<sup>31</sup> appears in Fig. 2. Regarding the risk of bias analysis, 72% were classified as low risk in patient selection, while 28% had uncertain risk in the test index and reference test domains. 86% were considered low risk in flow and timing. On the other hand, in the methodological quality assessment, 72% of the studies were classified as low risk for patient selection and test index. 100% were classified as low risk in the reference test domain.

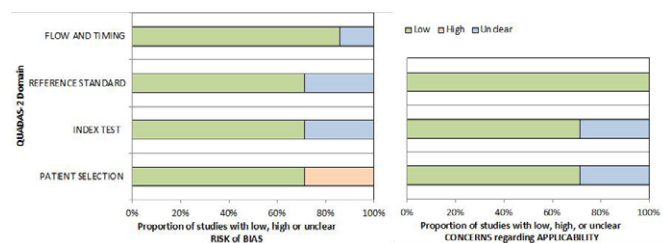


Figure 1. Risk of bias and methodological quality.



**Table 1.** General study characteristics.

First Author	Participants	Sex		Sex		Mean Age sCOVID-inf (years, SD)	Age range (years)			Type of stroke (%)			Time of neurological symptoms (days)	COVID infection severity (%) <sup>a</sup>		COVID infection phase	ICU admission	
		♀	♂	♀	♂		30-49	50-69	70+	Is	Hem	Throm		Mil-Mod	Sev-Cri		Yes	No
		sCOVID-inf/tCOVID-inf	% tCOVID-inf	% sCOVID-inf	% sCOVID-inf													
Meppiel et al. (2021) <sup>32</sup>	57/222	38.7	61.3	40.4	59.6	65 (-)	-	✓	✓	92	-	8	12	65	35	Acute phase	✓	-
Chaumont et al. (2022) <sup>33</sup>	18/60	40	60	-	-	66 (-)	-	✓	✓	94	6	-	5	57	43	Long COVID infection	-	✓
Chougar et al. (2020) <sup>34</sup>	66/73	34.2	65.8	-	-	58.5 (15.6)	✓	✓	✓	65	31	4	6	52	48	Acute phase	✓	-
Shahjouei et al. (2021) <sup>35</sup>	432 stroke patients associated with COVID-19	42.4	57.6	42.4	57.6	65.7 (15.7)	✓	✓	✓	75	21	4	3-5	-	-	Acute phase	-	✓
van Lith et al. (2022) <sup>36</sup>	70/200	-	-	-	-	-	✓	✓	✓	100	-	-	2	-	-	Acute phase	-	✓
Sabayan et al. (2021) <sup>37</sup>	15 stroke patients associated with COVID-19	20	80	20	80	65 (15.6)	✓	✓	✓	93	7	-	7	27	73	Acute phase	✓	-
Ashrafi et al. (2020) <sup>38</sup>	6 stroke patients associated with COVID-19	50	50	50	50	43.5 (7.42)	✓	✓	-	100	-	-	2-6	83	17	Acute phase	-	✓

\*Notes. ✓: Specified. -: Not specified. sCOVID-inf: stroke patients related to COVID infection. tCOVID-19: total of patients related to COVID infection included in the study. SD: Standard deviation. Is: Ischemic. Hem: Hemorrhagic. Throm: Thrombotic. Mil: Mild. Mod: Moderate. Sev: Severe. Cri: Critical. ICU: Intensive Care Unit. a: According to National Institute of Health guidelines.

**Table 2.** Neuropsychological and Neuroanatomical characterization.

Ref.	Neuropsychological characterization		Neuroanatomical characterization		
	Instruments/Measures	Neuropsychological findings	Instruments/Measures	Hemisphere localization	Neuroanatomical findings (stroke localization)
(32)	GNE	↓: MM, T-S-O, VCA, PF, RE, SS, Syn-Gram abilities ↑: AN	MRI, CT, CSF, EEG, ENM	L, BI	Frontal, parietal, occipitotemporal and cerebellar areas.
(33)	mRS, EQ-5D-3L, CDS, MoCA, HADS	↓: MM, DR, EF, AT, OR, VSA, AC, RE, PF	CT	NE	Subcortical areas.
(34)	Clinical data collected by neurologists.	↓: AT, T-S-O	MRI, EEG, CSF, CT	NE	Corpus callosum, basal ganglia, substantia nigra, globus pallidus, and the nigrostriatal pathway.
(35)	NIHSS	↓: T-S-O, AT, CS, ES, PF, SF, NAM	MRI, CT, TOAST	NE	Basal ganglia, superior sagittal sinus, and sigmoid sinuses.
(36)	HADS, PCFS, mRS, MoCA, TICS	↓: MM, VCA, AT, EF, SF, PF	MRI EC	L, BI	The results suggest that the damage is mainly in cortical regions; however, the affected brain areas are not deepened.
(37)	NIHSS, mRS	↓: T-S-O, LA, MM, AT	CT MRI	L, BI	Striatum, brainstem, temporal, parietal, and occipital lobes.
(38)	NIHSS	↓: LA, CS, ES, Syn-Gram abilities, SF, PF, NAM, AT, MM, EF. ↑: AN	ECG CT TCCS EC	L, BI	Basal ganglia, caudate, lentiform nucleus, and anterior horn of the internal capsule.

\*Notes. Ref: References. ↓: Decrease. ↑: Increase. GNE: General neuropsychological evaluation. mRS: Modified Rankin Scale. EQ-5D-3L: 3-level version of the EuroQol five-dimension scale. CDS: 35-item version of Cognitive Difficulties Scale. MoCA: Montreal Cognitive Assessment. HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale. NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale. PCFS: post-COVID functional scale. TICS: Telephone Interview for Cognitive Status. MM: Memory. T-S-O: Temporal and spatial orientation. VCA: Visuoconstructive abilities. PF: Phonological fluency. RE: Repetition. SS: Spontaneous speech. Syn-Gram: Syntactic-Grammatical. AN: Anomia. DR: Delayed recall. EF: Executive function. AT: Attention. OR: Orientation. VSA: Visuospatial abilities. AC: abstraction capacity. CS: Comprehensive skills. ES: Expressive skills. SF: Semantic fluency. NAM: Naming. LA: Language abilities. MRI: Magnetic resonance imaging. CT: Computed tomographic. CSF: Cerebrospinal fluid. EEG: Electroencephalogram. ENM: Electroneuromyography. TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. EC: Echocardiography. ECG: Electrocardiogram. TCCS: transcranial color-coded duplex ultrasonography. NE: Not specified. L: Left. BI: Bilateral.

## Discussion

The present review aimed to characterize adults and older adult patients with stroke related to COVID infection, using neuropsychological and neuroanatomical perspectives. Our findings suggest that orientation, attention, memory, visuoconstructive abilities, and language experienced a reduction in their capacity. On the other hand, the left-brain and bilateral areas most affected are frontal, temporal, parietal, and occipital, in addition to the corpus callosum and subcortical regions.

### *Stroke and prevalence*

The prevalence of stroke and its association with gender variables has been getting a grownup interest in research practice. Studies report opposite outcomes since they suggest no gender differences,<sup>39</sup> while other founding suggests higher prevalence in women.<sup>40,41</sup> In line with our findings, Mao et al.<sup>42</sup> indicate that stroke is more common in men. Although the evidence shows disagreement, there is a consensus that the prevalence in men and women depends on age. Studies propose that stroke is frequent between 60–64 years, which is consistent with our results in patients with COVID infection-related strokes who report a mean age of 60.6 years.<sup>43,44</sup>

Several studies have reported a considerable increase in strokes among people under 55 years in recent decades.<sup>45-47</sup> Putaala et al.<sup>48</sup> performed a multicenter study in Europe, finding that the incidence of stroke in women surpasses the incidence of men for age groups under 35 years, while in the age group between 35 and 50, the highest incidence in men prevailed. On the other hand, the evidence highlights that female hormones could play a protective role in the expression of neurological events (even in pre-clinical models), which could justify the small number of women in our analyzed sample.<sup>49-53</sup>

### *Ischemic and hemorrhagic stroke*

The type of COVID infection-related stroke appearing in our results concurs with the current evidence, which reports a high prevalence of ischemic stroke.<sup>54-57</sup> An observational study<sup>44</sup> suggests that 31% of COVID infection patients manifested thrombotic complications, followed by deep vein thrombosis and ischemic stroke. It should also be noted that our results show an important number of hemorrhagic strokes in older adult. The subjects' age range has been associated with a higher risk of developing mild cognitive impairment or dementia.<sup>58-61</sup> On the other hand, a previous meta-analysis<sup>62</sup> suggests that in stroke patients related to COVID infection, the damage shows greater extension and severity, being the most frequent affliction in large vessels and multiple territories.

### *Neuroanatomical correlates in stroke*

Previous studies highlight that neuroimaging tech-

niques such as MRI and CT are essential to diagnostic accuracy and differentiation between the different types of strokes in the acute stage.<sup>63-66</sup> Our findings report that in patients with COVID infection-related strokes, the damage can affect both cortical and subcortical areas. Indeed, studies have reported that subcortical regions such as the putamen, globus pallidus, and insula also tend to experience significant damage.<sup>67,68</sup>

Case studies in patients with COVID infection-related strokes agree with our brain areas reported. Avula et al.<sup>54</sup> studied four patients with COVID infection and stroke, reporting a significant decrease of white and gray matter in the parietal and occipital lobes, along with predominantly left frontotemporal and corticospinal tract hypodensity. Their results highlight that cognitive decline tends to affect these patients' language; however, they establish an association between this neuropsychological decline and motor repercussions with damage to the basal ganglia and internal capsule. These data mesh with the findings of another COVID infection case study,<sup>69</sup> but both left and right hemisphere damage was reported in the five patients analyzed.

### *Stroke and its neuropsychological implications*

It is postulated that typical post-stroke cognitive domain deficits depend on the injury type, extension, and localization.<sup>70</sup> Executive function, working memory, and information processing speed are the most frequent cognitive domains affected, with more severe deficits in older adults.<sup>71-73</sup> Our results in patients with stroke related to COVID infection, similar to other studies, highlight the compromise in orientation, attention, and language.<sup>74-77</sup>

Sharifi-Razavi et al.<sup>78</sup> presented 3 cases of stroke secondary to COVID infection, suggesting that declines in orientation, memory, and language (e.g., aphasia) are highly prevalent in these patients. This is consistent with our findings and the reports from post-COVID patients without stroke. However, in their follow-up study, Mattioli et al.<sup>79</sup> suggest no significant neuropsychological impairments in patients with stroke related to COVID infection.

Aphasia classically tends to be affected in typical post-stroke patients, with mainly left hemisphere damage.<sup>80,81</sup> However, our study also suggests bilateral affection in patients with stroke related to COVID infection, which differs from reports among the non-COVID-infected population. This could indicate possible right hemisphere impacts in this group of patients, perhaps in cases of long COVID. This makes it necessary to investigate possible linguistic disorders secondary to atypical damage in the non-dominant cerebral hemisphere, such as the right hemisphere, which tends to be not associated with linguistic deficits.<sup>82</sup>

### *Neuropsychological assessment*

We reported that the NIHSS scale and MoCA test were mainly used to register deficits in patients with

stroke related to COVID infection. NIHSS has been widely suggested in the literature, highlighted as an attentive scale for evaluating post-stroke patients related to COVID infection.<sup>40,54,69,83-85</sup> Although there is consensus on the use of this scale, it does not allow an exhaustive evaluation of the different cognitive-linguistic domains in post-stroke patients.

Our results report a wide use of the MoCA test as well. Chiti and Pantoni<sup>86</sup> highlight that it is not frequently used in evaluating stroke patients, but is common in people with mild cognitive impairment or dementia. Despite this, it has excellent psychometric properties to detect cognitive alterations. It has shown good sensitivity and specificity indexes to identify cognitive declines in post-stroke patients.<sup>87-89</sup> Khaw et al.<sup>90</sup> suggest that the MoCA test should be used cautiously in post-stroke people, because it does not consider either a detailed neuropsychological assessment or an exhaustive language evaluation. So far, few studies<sup>91,92</sup> have focused on language impairment in patients with COVID infection. Those studies highlight that lexical fluency and naming performance could affect these patients; however, they suggest that sociocultural language differences must be considered during assessment.

### Limitations

Our systematic review does not present a meta-analysis, focusing only on qualitative analysis. Likewise, we only considered three databases for articles search; therefore, our findings must be interpreted carefully. Moreover, most of the studies defined cognitive impairment using only the MoCA test and NIHSS; however, for some papers, symptoms were reported by clinicians only. Finally, the neuropsychological assessment in all the studies included does not report test scores. Neuropsychological deficits in patients with stroke related to COVID infection were thus performed from a general perspective (qualitative interpretation of the main findings in each article).

### Clinical contributions

A previous review by Vanderlind et al.<sup>93</sup> focused on patients' neuropsychological and neuropsychiatric sequelae related to COVID infection; however, they did not establish a neuroanatomical correlation with neuropsychological symptoms. Wilson et al.<sup>94</sup> highlight the importance of neuropsychological performance on stroke patients related to COVID infection, suggesting the importance of accurate detection for appropriate treatment. To our knowledge, this is the first systematic review concerning COVID infection-related strokes to characterize this clinical population from a neuropsychological and a neuroanatomical perspective. Our results provide relevant information for clinical practice, suggesting a generalized profile for implementing specific intervention programs in the acute stage of patients with COVID infection-re-

lated strokes and post-COVID patients without stroke. These interventions will reduce functional disability index value and will contribute to delaying the progression of vascular dementia.

### Future directions

Although our study focused on the neuroanatomical correlation from a structural damage perspective, future research should consider functional MRI to determine the pattern of brain connectivity affected in patients with COVID infection-related strokes and its implications in the chronic stage and long COVID cases. Finally, the assessment process must establish unified cognitive-linguistic protocols for these patients and the general stroke population.

### Conclusions

Results show similar cognitive deficits to those reported in typical strokes. Memory, orientation, attention, and executive function decline are the most common symptoms of COVID infection-related stroke patients, which concurs with reports from the general stroke population. Aphasia is also reported, but not only limited to left-side lesions. Cortical and subcortical involvement is postulated in these patients as well, and alterations are mainly presented in the left hemisphere or bilaterally in the clinical population with ischemic stroke.

Finally, it must be noted that the neurorehabilitation process should be performed in the acute stage. Early intervention in this population is critical, considering their susceptibility to developing dementia secondary to stroke.

### References

1. Requena M, Olivé-Gadea M, Muchada M, García-Tornel Á, Deck M, Juega J, et al. COVID-19 and Stroke: Incidence and Etiological Description in a High-Volume Center. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29(11):105225. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105225>
2. Kwok HF. The significance of advanced COVID-19 diagnostic testing in pandemic control measures. *Int J Biol Sci* 2022; 18(12):4610–4617. <http://doi.org/10.7150/ijbs.72837>
3. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun* 2020; 2(2):fcaa069. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa069>
4. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol* 2020 ; 70(9):311-322. <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
5. Desforges M, Coupanec AL, Dubeau P, Bourguoin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous

- System? *Viruses* 2019; 12(1):14. <https://doi.org/10.3390/v12010014>
6. Zapa-Pérez N, Moreno-Vargas E, Sierra-Villalobos V, Castro-Salcedo C, Mesa-Santamaria K, Jiménez-Monsalve CA. Neurological symptoms associated with SARS-CoV-2 infection in a tertiary hospital in Bogota, Colombia. *Neurol Perspect* 2022; 2(2):67–72. <https://doi.org/10.1016/j.neurop.2021.12.003>
  7. Yamakawa M, Kuno T, Mikami T, Takagi H, Gronseth G. Clinical Characteristics of Stroke with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29(12):105288. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105288>
  8. Thieme H, Morkisch N, Mehrholz J, Pohl M, Behrens J, Borgetto B, et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 7:CD008449. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008449.pub3>
  9. Einstad MS, Saltvedt I, Lydersen S, Ursin MH, Munthe-Kaas R, Ihle-Hansen H, et al. Associations between post-stroke motor and cognitive function: a cross-sectional study. *Bmc Geriatr* 2021; 21:103. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02055-7>
  10. Knight-Greenfield A, Nario JJQ, Gupta A. Causes of Acute Stroke A Patterned Approach. *Radiol Clin N Am* 2019; 57(6):1093–1108. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2019.07.007>
  11. Levine DA, Galecki AT, Okullo D, Briceño EM, Kabeto MU, Morgenstern LB, et al. Association of Blood Pressure and Cognition after Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29(7):104754. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104754>
  12. Murray LL. Attention and Other Cognitive Deficits in Aphasia: Presence and Relation to Language and Communication Measures. *Am J Speech-lang Pat* 2012; 21(2):S51–S64. [https://doi.org/10.1044/1058-0360\(2012/11-0067\)](https://doi.org/10.1044/1058-0360(2012/11-0067))
  13. Rostamian S, Mahinrad S, Stijnen T, Sabayan B, de Craen AJM. Cognitive Impairment and Risk of Stroke. *Stroke* 2018; 45(5):1342–1348. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004658>
  14. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2022; 101:93–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
  15. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9(11):1275–1287. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00383-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00383-0)
  16. Hugon J, Msika EF, Queneau M, Farid K, Paquet C. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol* 2022; 269:44–46. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10655-x>
  17. Stefano GB. Historical Insight into Infections and Disorders Associated with Neurological and Psychiatric Sequelae Similar to Long COVID. *Med Sci Monit* 2021; 27:e931447-1–e931447-4. <http://doi.org/10.12659/MSM.931447>
  18. Xu Y, Zhuang Y, Kang L. A Review of Neurological Involvement in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Med Sci Monit* 2021; 27:e932962-1–e932962-11. <http://doi.org/10.12659/MSM.932962>
  19. Calabria M, García-Sánchez C, Grunden N, Pons C, Arroyo JA, Gómez-Anson B, et al. Post-COVID-19 fatigue: the contribution of cognitive and neuropsychiatric symptoms. *J Neurol* 2022; 269:3990–3999. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11141-8>
  20. Hugon J, Queneau M, Ortiz MS, Msika EF, Farid K, Paquet C. Cognitive decline and brainstem hypometabolism in long COVID: A case series. *Brain Behav* 2022; 12(4):e2513. <https://doi.org/10.1002/brb3.2513>
  21. Delgado-Alonso C, Valles-Salgado M, Delgado-Álvarez A, Yus M, Gómez-Ruiz N, Jorquera M, et al. Cognitive dysfunction associated with COVID-19: A comprehensive neuropsychological study. *J Psychiatr Res* 2022; 150:40–46. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.03.033>
  22. García-Sánchez C, Calabria M, Grunden N, Pons C, Arroyo JA, Gómez-Anson B, et al. Neuropsychological deficits in patients with cognitive complaints after COVID-19. *Brain Behav* 2022; 12(3):e2508. <https://doi.org/10.1002/brb3.2508>
  23. Voruz P, Allali G, Benzakour L, Nuber-Champier A, Thomasson M, de Alcántara IJ, et al. Long COVID Neuropsychological Deficits after Severe, Moderate, or Mild Infection. *Clin Transl Neurosci* 2022; 6(2):9. <https://doi.org/10.3390/ctn6020009>
  24. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nat* 2022; 604:697–707. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04569-5>
  25. Díez-Cirarda M, Yus M, Matías-Guiu J, Matias-Guiu JA. Predominance of visuoconstructive impairment after mild COVID-19? *Mol Psychiatr* 2023; 28:536–537. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01797-z>
  26. Bernhardt J, Godecke E, Johnson L, Langhorne P. Early rehabilitation after stroke. *Curr Opin Neurol* 2017; 30(1):48–54. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000404>
  27. Coleman ER, Moudgal R, Lang K, Hyacinth HI,

- Awosika OO, Kissela BM, et al. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. *Curr Atheroscler Rep* 2017; 19:59. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0686-6>
28. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016; 47:e98–e169. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000098>
  29. 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>
  30. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016; 5:210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
  31. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8):529. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
  32. Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A, Bekri I, Delorme C, Desestret V, et al. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry. *Clin Microbiol Infec* 2021 ; 27(3):458–466. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.005>
  33. Chaumont H, Meppiel E, Roze E, Tressières B, Broucker T de, Lannuzel A, et al. Long-term outcomes after NeuroCOVID: A 6-month follow-up study on 60 patients. *Rev Neurol* 2022; 178(1-2):137–143. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.12.008>
  34. Chougar L, Shor N, Weiss N, Galanaud D, Leclercq D, Mathon B, et al. Retrospective Observational Study of Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Acute SARS-CoV-2 Infection and Neurological Manifestations. *Radiol* 2020; 297(3):E313–E323. <http://doi.org/10.1148/radiol.2020202422>
  35. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Farahmand G, Koza E, Mowla A, Sadr AV, et al. SARS-CoV-2 and Stroke Characteristics. *Stroke* 2020; 52:e117–e130.
  36. van Lith TJ, Sluis WM, Wijers NT, Meijer FJ, Ulzen KK, De Bresser J, et al. Prevalence, risk factors, and long-term outcomes of cerebral ischemia in hospitalized COVID-19 patients – study rationale and protocol of the CORONIS study: A multicentre prospective cohort study. *Eur Stroke J* 2022; 7(2):180–187. <https://doi.org/10.1177/23969873221092538>
  37. Sabayan B, Moghadami M, Assarzagdegan F, Komachali SH-A, Poorsaadat L, Babaeepour Z, et al. COVID-19 Respiratory Illness and Subsequent Cerebrovascular Events, the Initial Iranian Experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021; 30(1):105454. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105454>
  38. Ashrafi F, Zali A, Ommi D, Salari M, Fatemi A, Arab-Ahmadi M, et al. COVID-19-related strokes in adults below 55 years of age: a case series. *Neurol Sci* 2020; 41:1985–1989. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04521-3>
  39. Irie F, Kamouchi M, Hata J, Matsuo R, Wakisaka Y, Kuroda J, et al. Sex Differences in Short-Term Outcomes After Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2015; 46:471–476. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006739>
  40. Mitta N, Sreedharan SE, Sarma SP, Sylaja PN. Women and Stroke: Different, yet Similar. *Cerebrovasc Dis Extra* 2021; 11(3):106–111. <https://doi.org/10.1159/000519540>
  41. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender Differences in Stroke Incidence and Poststroke Disability in the Framingham Heart Study. *Stroke* 2009; 40(4):1032–1037. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.542894>
  42. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77(6):683–690. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
  43. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *New Engl J Med* 2020; 382:2268–2270. <http://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
  44. Klok FA, Kruip MJHA, Meer NJM van der, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191:145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
  45. Fang MC, Perrillon MC, Ghosh K, Cutler DM, Rosen AB. Trends in Stroke Rates, Risk, and Outcomes in the United States, 1988 to 2008. *Am J Medicine* 2014; 127(7):608–615. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.03.017>
  46. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Age at stroke: Temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurol* 2012; 79(17):1781–1787. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318270401d>
  47. Tibæk M, Dehlendorff C, Jørgensen HS, Forchhammer HB, Johnsen SP, Kammersgaard LP. Increasing Incidence of Hospitalization for Stroke and Transient Ischemic Attack in Young Adults: A Registry-Based Study. *J Am Heart*



- Assoc 2016; 5(5):e003158. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003158>
48. Putaala J, Yesilot N, Waje-Andreassen U, Pitkaniemi J, Vassilopoulou S, Nardi K, et al. Demographic and Geographic Vascular Risk Factor Differences in European Young Adults With Ischemic Stroke. *Stroke* 2012; 43(10):2624–2630. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.662866>
  49. Koellhoffer EC, McCullough LD. The Effects of Estrogen in Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res* 2013; 4:390–401. <https://doi.org/10.1007/s12975-012-0230-5>
  50. Liu F, McCullough LD. Interactions between age, sex, and hormones in experimental ischemic stroke. *Neurochem Int* 2012; 61(8):1255–1265. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.10.003>
  51. Sohrabji F, Okoreeh A, Panta A. Sex hormones and stroke: Beyond estrogens. *Horm Behav* 2019; 111:87–95. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.10.010>
  52. Turtzo LC, McCullough LD. Sex-specific responses to stroke. *Futur Neurol* 2010; 5(1):47–59. <https://doi.org/10.2217/fnl.09.66>
  53. Wilson ME. Stroke: understanding the differences between males and females. *Pflügers Arch – Eur J Physiol* 2013; 465:595–600. <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1260-x>
  54. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun* 2020; 87:115–119. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.077>
  55. Bhatt N, Malik AM, Chaturvedi S. Stroke in young adults: Five new things. *Neurol Clin Pract* 2018; 8(6):501–506. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000522>
  56. George MG, Tong X, Bowman BA. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and Strokes in Younger Adults. *JAMA Neurol* 2017; 74(6):695–703. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.0020>
  57. Zhang S, Zhang J, Wang C, Chen X, Zhao X, Jing H, et al. COVID-19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review). *Int J Mol Med* 2021; 47(3):21. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4854>
  58. Benedictus MR, Hochart A, Rossi C, Boulouis G, Hénon H, van der Flier WM, et al. Prognostic Factors for Cognitive Decline After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2018; 46(10):2773–2778. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.010200>
  59. Biffi A, Bailey D, Anderson CD, Ayres AM, Gurol EM, Greenberg SM, et al. Risk Factors Associated With Early vs Delayed Dementia After Intracerebral Hemorrhage. *JAMA Neurol* 2016; 73(8):969–976. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0955>
  60. Poon MTC, Fonville AF, Salman RAS. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2014; 85(6):660. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306476>
  61. Zacharia BE, Hickman ZL, Grobelny BT, DeRosa P, Kotchetkov I, Ducruet AF, et al. Epidemiology of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 2010; 21(2):221–233. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2009.10.002>
  62. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2020; 16(2):137–149. <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>
  63. Kamalian S, Lev MH. Stroke Imaging. *Radiol Clin N Am* 2019; 57(4):717–732.
  64. Kidwell CS, Hsia AW. Imaging of the brain and cerebral vasculature in patients with suspected stroke: Advantages and disadvantages of CT and MRI. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006; 6:9–16. <https://doi.org/10.1007/s11910-996-0003-1>
  65. Šaňák D, Nosál' V, Horák D, Bártková A, Zelenák K, Herzig R, Bučil J, et al. Impact of diffusion-weighted MRI-measured initial cerebral infarction volume on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion treated by thrombolysis. *Neuroradiol* 2006; 48:632–639. <https://doi.org/10.1007/s00234-006-0105-0>
  66. Yoo AJ, Verduzco LA, Schaefer PW, Hirsch JA, Rabinov JD, González RG. MRI-based selection for intra-arterial stroke therapy: value of pre-treatment diffusion-weighted imaging lesion volume in selecting patients with acute stroke who will benefit from early recanalization. *Stroke* 2009; 40(6):2046–2054. <http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.541656>
  67. Vaidya C, Majmudar D. A clinical study of ischemic stroke from capital of Gujarat, India. *Sahel Med J* 2015; 18(4):177–181. <https://doi.org/10.4103/1118-8561.176591>
  68. Kamtchum-Tatuene J, Allali G, Saj A, Bernati T, Sztajzel R, Pollak P, et al. An exploratory cohort study of sensory extinction in acute stroke: prevalence, risk factors, and time course. *J Neural Transm* 2017; 124:483–494. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1663-x>
  69. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *New Engl J Med* 2020; 382:e60. <http://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>
  70. Corbetta D, Imeri F, Gatti R. Rehabilitation that incorporates virtual reality is more effective than



- standard rehabilitation for improving walking speed, balance and mobility after stroke: a systematic review. *J Physiother* 2015; 61(3):117–124. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2015.05.017>
71. Kandiah N, Wiryasaputra L, Narasimhalu K, Karandikar A, Marmin M, Chua EV, et al. Frontal subcortical ischemia is crucial for post stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2011; 309(1-2):92–95. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.07.013>
  72. Vataja R, Pohjasvaara T, Mäntylä R, Ylikoski R, Leppävuori A, Leskelä M, et al. MRI correlates of executive dysfunction in patients with ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2003; 10(6):625–631. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00676.x>
  73. Ariza M, Cano N, Segura B, Adan A, Bargalló N, Caldú X, et al. COVID-19 severity is related to poor executive function in people with post-COVID conditions. *J Neurol* 2023; 270, 2392–2408. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11587-4>
  74. Al-Qazzaz NK, Ali SH, Ahmad SA, Islam S, Mohamad K. Cognitive impairment and memory dysfunction after a stroke diagnosis: a post-stroke memory assessment. *Neuropsych Dis Treat* 2014; 10:1677–1691. <https://doi.org/10.2147/ndt.s67184>
  75. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, Pohjasvaara T, Kaste M, Erkinjuntti T, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol* 2015; 22(9):1288–1294. <https://doi.org/10.1111/ene.12743>
  76. Nys GMS, van Zandvoort MJE, de Kort PLM, Jansen BPW, de Haan EHF, Kappelle LJ. Cognitive Disorders in Acute Stroke: Prevalence and Clinical Determinants. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23(5-6):408–416. <https://doi.org/10.1159/000101464>
  77. VanGilder JL, Hooyman A, Peterson DS, Schaefer SY. Post-Stroke Cognitive Impairments and Responsiveness to Motor Rehabilitation: A Review. *Curr Phys Med Rehabil Rep* 2020; 8:461–468. <https://doi.org/10.1007/s40141-020-00283-3>
  78. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Zarvani A, Cheraghmakani H, Baghbanian SM. Ischemic stroke associated with novel coronavirus 2019: a report of three cases. *Int J Neurosci* 2021; 131(12):1243–1247. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1782902>
  79. Mattioli F, Stampatori C, Righetti F, Sala E, Tomasi C, DE Palma G. Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up. *J Neurol* 2021; 268, 4422–4428. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10579-6>
  80. Akabogu J, Nnamani A, Otu MS, Ukoha E, Uloh-Bethels AC, Obiezu MN, et al. Efficacy of cognitive behavior language therapy for aphasia following stroke: Implications for language education research. *Med* 2019; 98(18):e15305. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000015305>
  81. Fridriksson J, den Ouden DB, Hillis AE, Hickok G, Rorden C, Basilakos A, et al. Anatomy of aphasia revisited. *Brain* 2021; 141(3):848–862. <https://doi.org/10.1093/brain/awx363>
  82. Blake ML. Communication Deficits Associated with Right Hemisphere Brain Damage. In: Damico JS, Müller N, Ball MJ (eds) *The Handbook of Language and Speech Disorders*, 2nd Ed, Wiley-Blackwell, Chichester; 2021. <https://doi.org/10.1002/9781119606987.ch24>.
  83. Boone M, Chillon J-M, Garcia P-Y, Canaple S, Lamy C, Godefroy O, Bugnicourt JM. NIHSS and acute complications after anterior and posterior circulation strokes. *Ther Clin Risk Manag* 2012; 8:87–93. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s28569>
  84. Cheng Z, Geng X, Rajah GB, Gao J, Ma L, Li F, et al. NIHSS Consciousness Score Combined with ASPECTS is a Favorable Predictor of Functional Outcome post Endovascular Recanalization in Stroke Patients. *Aging Dis* 2021; 12(2):415–424. <http://doi.org/10.14336/AD.2020.0709>
  85. Kaschner MG, Caspers J, Rubbert C, Lande R, Kraus B, Lee JI, et al. Mechanical thrombectomy in MCA-mainstem occlusion in patients with low NIHSS scores. *Interv Neuroradiol* 2018; 24(4):398–404. <https://doi.org/10.1177/1591019918760747>
  86. Chiti G, Pantoni L. Use of Montreal Cognitive Assessment in Patients With Stroke. *Stroke* 2014; 45(10):3135–3140. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004590>
  87. Burton L, Tyson S. Screening for cognitive impairment after stroke: A systematic review of psychometric properties and clinical utility. *J Rehabil Med* 2015; 47(3):193–203. <http://doi.org/10.2340/16501977-1930>
  88. Ghafar MZAA, Miptah HN, O’Caoimh R. Cognitive screening instruments to identify vascular cognitive impairment: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatr* 2019; 34(8):1114–1127. <https://doi.org/10.1002/gps.5136>
  89. Ramírez-Moreno JM, Alberca SB, Vega PM, Barona EJG. Screening for cognitive impairment with the Montreal Cognitive Assessment in Spanish patients with minor stroke or transient ischaemic attack. *Neurol Engl Ed* 2022; 37(1):38–44. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2018.11.008>
  90. Khaw J, Subramaniam P, Aziz NAA, Raymond AA, Zaidi WAW, Ghazali SE. Current Update on the Clinical Utility of MMSE and MoCA for Stroke Patients in Asia: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(17):8962. <https://doi.org/10.3390/ijerph18178962>

[org/10.3390/ijerph18178962](https://doi.org/10.3390/ijerph18178962)

91. Shamji JF, Hundal JS, Irani F, Sunderaraman P. Language and Acculturation: Neuropsychological Sequelae of COVID-19 in Indian Americans. *J Health Serv Psychol* 2022 ; 48:175–184. <https://doi.org/10.1007/s42843-022-00071-8>
92. Beaud V, Crottaz-Herbette S, Dunet V, Vaucher J, Bernard-Valnet R, Du Pasquier R, et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2021; 92(5):567–568. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325173>
93. Vanderlind WM, Rabinovitz BB, Miao IY, Oberlin LE, Bueno-Castellano C, Fridman C, et al. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment. *Curr Opin Psychiatr* 2021; 34(4):420–433. <http://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000713>

94. Wilson BA, Betteridge S, Fish J. Neuropsychological consequences of Covid-19. *Neuropsychol Rehabil* 2020; 30(9):1625–1628. <https://doi.org/10.1080/09602011.2020.1808483>

**Funding:** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or non-profit sectors.

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

**Acknowledgements:** David Toloza-Ramirez thanks ANID-Subdirección de Capital Humano/Doctorado Nacional/2021-21212181, and Teresa Julio-Ramos thanks ANID-Subdirección de Capital Humano/Doctorado Nacional/2023-21230591.

### Supplementary File: Search strings for all databases in the systematic review

**Table 1.** Search strings for PubMed.

1.	"Adult"[Mesh] OR adults OR "Aging"[Mesh] OR elderly
2.	"COVID-19"[Mesh] OR SARS-CoV-2 Infection OR coronavirus infection
3.	"Stroke"[Mesh] OR cerebral stroke OR ischemic stroke OR cerebral hemorrhage
4.	Cognition"[Mesh] OR cognitive decline OR cognitive impairments OR neuropsychological assessment OR "Cognition"[Mesh] OR cognitive decline OR cognitive impairments OR neuropsychological assessment
5.	#1 AND #2 AND #3 AND #4
6.	All fields: Articles type: Journal Article: Evaluation study and Observational study
7.	FILTER: Species: Humans
8.	FILTER: Language: English
9.	FILTER: Age: Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years
10.	FILTER: 2020 – 2022

**Table 2.** Search strings for Scopus.

1.	Adult* AND older adult*
2.	COVID-19* OR coronavirus*
3.	Stroke* OR brain injury
4.	cognitive decline* OR neuropsychological* OR neuroimaging* OR brain imaging OR diagnost*
5.	#1 AND #2 AND #3 AND #4
6.	FILTER: 2020 to 2022

**Table 3.** Search strings for Web of Science.

1.	Adult* AND older adult*
2.	COVID-19* OR coronavirus*
3.	Stroke* OR brain injury
4.	cognitive decline* OR cognition OR neuropsychological* OR neuropsychological assessment OR neuroimaging* OR brain imaging OR diagnost*
5.	#1 AND #2 AND #3 AND #4
6.	Refined by: Document types: (article or proceedings paper) and [excluding] categories of web of science: (engineering electrical electronic and anthropology and biotechnology applied microbiology and computer science hardware architecture and computer science software engineering and computer science theory methods and mathematical computational biology and computer science artificial intelligence and computer science information systems and urology and nephrology and veterinary sciences and information science library science).
7.	FILTER: Publication dates: January 2020 to September 2022
8.	Citation Indexes: SCI-EXPANDED

# Paraparesia flácida subaguda progresiva y meningitis carcinomatosa como forma de presentación de recaída tardía de leucemia linfoblástica aguda de estirpe linfoide B BCR-ABL/Phi+

## *Progressive subacute flaccid paraparesis flaccida and subclinical carcinomatous meningitis as a presentation of late relapse of BCR-ABL/Phi+ B-lymphoblastic acute lymphoblastic leukaemia*

Juan Francisco Garcia-Granado,<sup>1</sup> María del Pino Pérez-García<sup>2</sup>

### Resumen

**Introducción:** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia maligna caracterizada por la proliferación de células linfoides anormales en médula ósea (MO) y/o en territorios extramedulares.

**Caso clínico:** Varón de 20 años con LLA-B BCR-ABL en la infancia, que presenta paraparesia flácida subaguda (PFS) y parestesias en miembros inferiores. Presenta polineuropatía axonal motora, captación leptomenígea en surcos occipito-parietales izquierdos e infiltración extramedular intrarraquídea D11-S1. Los inmunoblastos en sangre periférica y MO con mutación BCR-ABLp190 confirman recaída tardía de LLA.

**Conclusiones:** Se expone un caso raro de PFS y meningitis carcinomatosa como forma de presentación de recaída tardía de LLA-B BCR-ABL.

**Palabras clave:** Leucemia linfoblástica aguda, meningitis carcinomatosa, paraparesia flácida subaguda

### Abstract

**Introduction:** Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a malignant neoplasm characterized by the proliferation of abnormal lymphoid cells in bone marrow (BM) and/or extramedullary territories.

**Case report:** 20-year-old male with BCR-ABL B-ALL in childhood, presenting with subacute flaccid paraparesis (PFS) and paresthesias in the lower limbs. He presents with motor axonal polyneuropathy, leptomeningeal uptake in left occipito-parietal sulci and extramedullary intrathecal D11-S1 infiltration. Immunoblasts in peripheral blood and MO with BCR-ABLp190 mutation confirm late relapse of ALL.

**Conclusions:** We expose a rare case of PFS and carcinomatous meningitis as a form of presentation of late relapse of BCR-ABL ALL-B BCR-ABL.

Progressive subacute flaccid paraparesis flaccida and subclinical carcinomatous meningitis as a presentation of late relapse of BCR-ABL/Phi+ B-lymphoblastic acute lymphoblastic leukaemia.

**Keywords:** Acute lymphoblastic leukaemia, carcinomatous meningitis, subacute flaccid paraparesis

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 1, 2024

### Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia maligna caracterizada por la proliferación y acumulación de células progenitoras linfoides anormales en la médula ósea y/o en sitios extramedulares.<sup>1,2</sup>

El Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA) realizado entre los años 2000 a 2008 cal-

culó una incidencia de 45,7 casos por cada 1.000.000 de niños menores de 15 años por año.<sup>3</sup> A pesar de afectar a infantes de todas las edades, la incidencia alcanza su punto máximo entre los 2 y 5 años, con un ligero predominio entre los varones.<sup>4</sup>

El daño del SNC al momento del diagnóstico ocurre en 5 a 8% de los pacientes y se presenta con mayor fre-

<sup>1</sup>Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. Canarias. España.

<sup>2</sup>Servicio de Medicina familiar y comunitaria. Las Palmas de Gran Canaria. Canarias. España.

Correspondencia:

Juan Francisco García-Granado.

Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. Canarias. España.

E-mail: juanfra21@gmail.com

cuencia como alteración de nervios craneales o menin-gismo.<sup>5</sup> La recaída del SNC ocurre en aproximadamente el 15% de los casos a pesar del tratamiento profilác-tico, manifestándose como infiltración intraaxial, afec-tación meníngea o infiltración de la médula ósea, o las tres.<sup>6</sup> Hay que destacar que la carcinomatosis meníngea (CM) ocurre en aproximadamente el 8% de las neoplasias malignas, siendo la causa más frecuente los tumores hematológicos, fundamentalmente la leucemia linfoblás-tica aguda y el linfoma no Hodgkin de grado intermedio o alto, y asociándose a mal pronóstico, con una supervi-vencia media entre 3 y 6 meses.<sup>7,8</sup>

El diagnóstico se establece por la presencia de 20% o más de linfoblastos en la médula ósea o la sangre perifé-rica.<sup>9</sup> La evaluación de la morfología, citometría de flujo, inmunofenotipaje y pruebas citogenéticas son valiosas tanto para confirmar el diagnóstico como para la estrati-ficación del riesgo. La punción lumbar con análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) es el estándar de atención al momento del diagnóstico para evaluar el compromiso del SNC, estando indicado la realización de resonancia magnética cerebral y de neuroeje si el SNC está involu-crado, sobre todo si existe CM asociada.<sup>1</sup> Asimismo, el diagnóstico de compromiso del SNC por LLA surge de la visualización mediante microscopía de células leucémicas en LCR por citología convencional, que es considerado el método patrón oro. La evaluación de la morfología, cito-metría de flujo, inmunofenotipaje y pruebas citogenéticas son valiosas tanto para confirmar el diagnóstico como para la estratificación del riesgo. La punción lumbar con análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) es el estándar de atención al momento del diagnóstico para evaluar el compromiso del SNC, estando indicado la realización de resonancia magnética cerebral y de neuroeje si el SNC está involucrado, sobre todo si existe CM asociada.<sup>10</sup>

El Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA) recomienda realizar examen del LCR al diagnóstico por citología convencional/recuento en cámara y cito-morfología por cytospin (CC), junto a datos clínicos y/o de neuroimagen.<sup>11</sup>

El compromiso del SNC al diagnóstico confiere un peor pronóstico a la enfermedad y un mayor requeri-miento de terapia dirigida a dicha localización. Además, las recidivas en SNC constituyen una de las razones prin-cipales de fracaso terapéutico durante el seguimiento a corto, mediano y largo plazo, estimadas entre 7-15%. Ciertas características de la neoplasia son consideradas factores de riesgo de compromiso del SNC al momento del diagnóstico, como el fenotipo B maduro, fenotipo T, BCR-ABL 1/Phi (+), hiperleucocitosis y LDH ele-vada, que permiten sospecharla, mientras que la recaída en SNC suele estar marcadamente asociada a fenotipo T, hiperleucocitosis, citogenético de alto riesgo como

t(9;22) (q34.1;q11.2), BCR-ABL1, t(v;11q23.3), reorde-namiento KMT2A, hipodiploidía, punción lumbar trau-mática y compromiso de SNC al diagnóstico.<sup>12</sup>

### **Caso clínico**

Varón de 20 años con antecedentes de sobrepeso grado I y de leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) BCR-ABL positivo a los 4 años tratado con inhibidores de la tirosín-quinasa (ITK). El paciente con-sulta en octubre de 2022 por un cuadro clínico de paraparesia flácida progresiva y trastorno sensitivo consistente en parestesias en miembros inferiores (MMII) de apro-ximadamente tres meses de evolución, con limitación funcional asociada y para la deambulaci3n. El paciente niega síndrome febril, clínica respiratoria, abdominal ni otra focalidad neurológica asociada.

Exploraci3n somática dentro de la normalidad.

### **Exploraci3n neurológica:**

- Balance motor según la Escala MRC (Medical Research Council) normal en miembros supe-riores. Balance motor por grupos musculares en miembros inferiores: en miembro inferior derecho cintura pelviana 2/5, bíceps semi-membranoso y semitendinoso 1/5 y tibial ante-rior y flexi3n plantar 0/0. En miembro infe-rior izquierdo a nivel de cintura pelviana 1/5, bíceps semimembranoso y semitendinoso 1/5 y tibial anterior y flexi3n plantar 0/5.
- Reflejos miotáticos rotulianos abolidos y aquileos hipoactivos. Reflejos cutáneo-plantares flexores.
- Trastorno sensitivo consistente en parestesias distales en cara externa de ambos miembros inferiores, asimétrico y de predominio izquierdo.
- Resto de exploraci3n neurológica dentro de la normalidad.

### **Pruebas complementarias:**

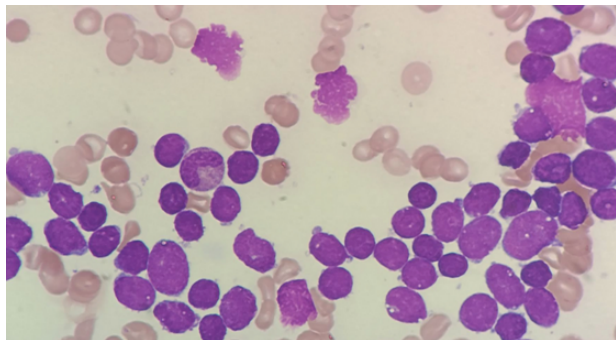
Bioquímica con perfil glucémico, ionograma, fun-ci3n renal y hepática, vitamina B12, ácido fólico, pro-teína C reactiva y procalcitonina dentro de la norma-lidad. LDH 413 U/l (10-250) y VSG de 56.00 mm/h (0.00-20.00). Coagulaci3n normal.

Hematimetría con 7260 leucocitos/ul (3.00-12.00) con porcentaje de neutrófilos y linfocitos dentro de la normalidad.

Frotis de sangre periférica e inmunofenotipo con inmunoblastos de estirpe linfoide. Linfocitos acti-vados con algunos de aspecto inmaduro. Del total de los leucocitos, 1.5% de blastos CD34+/CD19+/CD10+/CD20+(50%)/TDt+

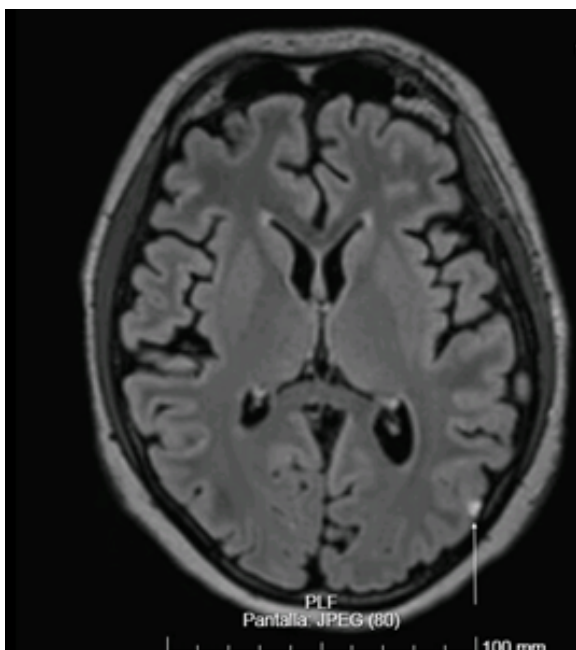
Medulograma y estudio molecular: Presencia de hasta un 38% de blastos de fenotipo linfoide B aberrante. Médula ósea hiper celular con infiltraci3n marcada por

blastos de aspecto linfoide, compatible con infiltración por LLA preB y mutación BCR-ABLp190 (ver Figura 1). Mutación dominio ABL1 negativo. Cariotipo 46XY.



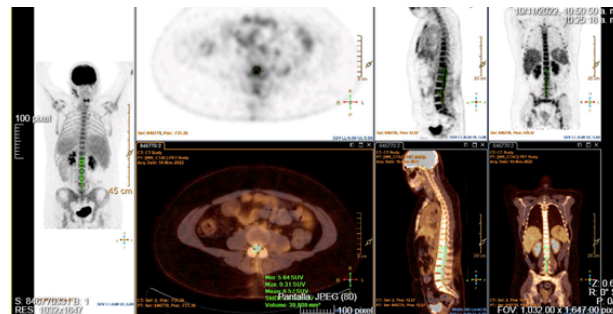
**Figura 1.** Estudio de extensión de médula ósea con tinción de Wright-Giemsa a 1000x donde se objetiva la presencia de células de gran tamaño con núcleo de cromatina laxa compatible con linfoblastos.

Resonancia magnética (RM) cerebral y de neuroeje: En el cráneo se observa captación leptomenígea en surcos occipito-laterales izquierdos (ver Figura 2). En neuroeje se observa alteración de señal con captación de los somas toracolumbares y de los arcos costales como alteración de la hematopoyesis probablemente en el contexto de recaída tumoral. Además, se aprecia desde T11 hasta región sacra S1 proceso infiltrativo extramedular intrarraquídeo. Hallazgos neurorradiológicos compatibles con meningitis carcinomatosa e infiltración intraxial extramedular intrarraquídeo de origen neoplásico.



**Figura 2.** Resonancia magnética cerebral en secuencia FLAIR, corte axial. Captación hiperintensa a nivel leptomenígea en surcos occipito-laterales izquierdos.

PET-TC con 18F-FDG: Hallazgos que sugieren proceso linfoproliferativo con afectación nodal supra-diafragmática e infradiafragmática por presencia de foco hipermetabólico único peripancreático, así como afectación medular D11-S1 en contexto de neurolinfomatosis (ver Figura 3).



**Figura 3.** PET-TC con 18F-FDG con hallazgos con afectación medular D11-S1 en contexto de infiltración neoplásica axial extramedular intrarraquídea.

Electromiografía: datos compatibles con polineuropatía axonal motora, con afectación en miembros inferiores y presencia de denervación aguda.

Punción lumbar: ausencia de salida de LCR por infiltración medular metastásica en los 3 primeros intentos. Al cuarto intento LCR acelular sin presencia de blastos. BCR-ABL negativo. 69 copias de ABL.

Se confirma recaída de la enfermedad hematológica tras realización de aspirado de médula ósea, se informa al paciente de los hallazgos y se procede a traslado desde Neurología a cargo de Hematología.

#### ***Evolución clínica:***

Ante la situación clínica urgente que presenta el paciente, se decide iniciar tratamiento quimioterápico con el Bloque A con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y dexametasona, según esquema HCVAD (inicio 15/11/22) y posteriormente con Bloque B con metotrexato y citarabina a altas dosis. Como complicaciones presenta síndrome febril sin aislamiento microbiológicos e hipertransaminasemia transitoria en contexto hepatitis tóxica de origen farmacológico por quimioterápicos, con posterior resolución sin afectación a la función hepática. En la reevaluación tras el primer ciclo se objetiva buena respuesta, por lo que se inicia nuevamente tratamiento con Bloque A (inicio 13/12/22) con buena tolerancia. Por mal acceso intratecal, se coloca Reservorio Omayá el 14/12/22 para continuar el tratamiento.

Durante su estancia en planta de Hematología, el paciente se mantiene clínica y hemodinámicamente estable. Se realiza nuevamente un PET-TC tras quimioterapia 1 mes después, con importante mejoría de la captación en canal medular. Asimismo, se realiza aspirado



de médula ósea de control 2 meses después del primer aspirado, que confirma remisión completa morfológica con 0.6% blastos y con BCR-ABL en sangre periférica y médula ósea negativos.

El paciente presenta una notable mejoría clínica neurológica, con capacidad autónoma para la deambulación y mejoría franca del balance motor, mejorando asimismo el trastorno sensitivo presente anteriormente.

Finalmente, el paciente recibe Dasatinib 140 mg de mantenimiento hasta nueva valoración por parte de Hematología.

### Discusión

El caso clínico presentado destaca la complejidad y los desafíos que rodean el compromiso del sistema nervioso central (SNC) en la leucemia linfoblástica aguda (LLA). La recaída en el SNC es una complicación crítica, y su diagnóstico temprano es fundamental para un pronóstico favorable. El paciente experimentó una paraparesia flácida subaguda y una carcinomatosis meníngea que condujeron a una evaluación exhaustiva, incluyendo pruebas de imagen y análisis de líquido cefalorraquídeo, que confirmaron la afectación del SNC.

El tratamiento agresivo con quimioterapia, a pesar de las complicaciones temporales, resultó en una mejora significativa en los síntomas neurológicos y una remisión completa. Esto subraya la importancia de una atención multidisciplinaria y la necesidad de estrategias terapéuticas adaptadas a casos de LLA con compromiso del SNC.

### Conclusiones

El interés de nuestro caso radica en la forma de presentación como primera recaída tardía de una leucemia linfoblástica aguda de estirpe linfoide B BCR-ABL. La paraparesia subaguda flácida por infiltración axial extramedular intrarraquídeo y la meningitis carcinomatosa por compromiso leptomeníngeo sincrónicos en contexto de una recaída leucémica tardía en un paciente adulto constituye un hallazgo muy poco frecuente y no se ha descrito actualmente en la literatura.

### Referencias

1. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017 Jun 30;7(6):e577. PMID: 28665419; PMCID: PMC5520400. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>
2. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc.* 2016 Nov;91(11):1645-1666. PMID: 27814839. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.010>

3. Moreno F, et al. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino: incidencia 2000-2009 supervivencia 2000-2007 tendencia de mortalidad 1997-2010. 1ª Ed. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2012.
4. Espinoza CI, et al. Leucemia linfoblástica aguda aguda y complicaciones neurológicas en niños y adolescentes. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, vol. 38, núm. 6, 2019.
5. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2015 Aug 1;121(15):2517-28. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25891003. <https://doi.org/10.1002/cncr.29383>
6. Kembhavi SA, Somvanshi S, Banavali S, Kurkure P, Arora B. Pictorial essay: Acute neurological complications in children with acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Radiol Imaging.* 2012 Apr;22(2):98-105. PMID: 23162250; PMCID: PMC3498649. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.101080>
7. Strik H, Prömmel P. Diagnosis and individualized therapy of neoplastic meningitis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010 Jul;10(7):1137-48. PMID: 20645702. <https://doi.org/10.1586/era.10.86>
8. Herrlinger U, Förschler H, Küker W, Meyermann R, Bamberg M, Dichgans J, et al. Leptomeningeal metastasis: survival and prognostic factors in 155 patients. *J Neurol Sci.* 2004 Aug 30;223(2):167-78. PMID: 15337619. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.05.008>
9. Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P, Ballen KK, Barta SK, Borate U, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015 Oct;13(10):1240-79. PMID: 26483064. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0153>
10. Del Principe MI, Maurillo L, Buccisano F, Sconocchia G, Cefalo M, De Santis G, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia: diagnostic tools, prophylaxis, and therapy. *Mediter J Hematol Infect Dis.* 2014 Nov 1;6(1):e2014075. PMID: 25408861; PMCID: PMC4235468. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2014.075>
11. Parellada ME, Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento, Volumen 23 N° 2: 56-64, 2019.
12. le Viseur C, Hotfilder M, Bomken S, Wilson K, Röttgers S, Schrauder A, et al. In childhood acute lymphoblastic leukemia, blasts at different stages of immunophenotypic maturation have stem cell properties. *Cancer Cell.* 2008 Jul 8;14(1):47-58. PMID: 18598943; PMCID: PMC2572185. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.05.015>



# All that Restricts is Not Stroke: A Case Series of Brain imaging Findings in Infective Endocarditis

## *Todo lo que restringe no es enfermedad cerebrovascular: una serie de casos de hallazgos de imágenes cerebrales en endocarditis infecciosa*

Jonathan Cheruba MBBS,<sup>1</sup> Ramesh Rithvik MD DM,<sup>2</sup> Narayanasamy Senthil MD,<sup>1</sup>  
Gopalan Sowmya MD,<sup>1</sup> Ranganadhan Lakshmi Narasimhan MD DM<sup>2</sup>

### Abstract

Infective endocarditis is a systemic illness characterized by infection and inflammation of the endocardium which produces symptoms due to local causes and embolization. One of the sites of embolism is the central nervous system. Cerebral magnetic resonance imaging (MRI) exhibits greater sensitivity than computed tomography (CT) when detecting covert lesions like cerebral microbleeds and asymptomatic embolisms. There are specific patterns on cerebral MRI that prompt the diagnosis of infective endocarditis. This is a retrospective case series with the collection of data from 3 patients, who were encountered in the emergency and intensive care departments. All three patients had clinical features secondary to a shower of multiple emboli detected on MRI brain as multiple bi-hemispheric and multi-circulation foci of diffusion restriction. They were presumed initially to be cardioembolic in origin, which after targeted investigation were found to be due to infective emboli from IE. Bi-hemispheric scattered diffusion restricting foci can mislead the treating physician into evaluation for stroke secondary to cardioembolism including the hunt for an occult atrial fibrillation which can delay treatment required in IE. Distinguishing between septic and other cardioembolic lesions will result in the optimum management of such cases.

**Keywords:** Infective endocarditis, stroke, MRI in IE

### Resumen

La endocarditis infecciosa es una enfermedad sistémica caracterizada por infección e inflamación del endocardio que produce síntomas por causas locales y embolización. Uno de los sitios de embolia es el sistema nervioso central. La resonancia magnética cerebral (MRI) exhibe una mayor sensibilidad que la tomografía computarizada (CT) cuando detecta lesiones encubiertas como microhemorragias cerebrales y embolias asintomáticas. Existen patrones específicos en la resonancia magnética cerebral que impulsan el diagnóstico de endocarditis infecciosa. Esta es una serie de casos retrospectiva con la recopilación de datos de 3 pacientes, que fueron atendidos en los departamentos de urgencias y cuidados intensivos. Los tres pacientes tenían características clínicas secundarias a una lluvia de múltiples émbolos detectados en la resonancia magnética del cerebro como múltiples focos de restricción de difusión bihemisféricos y de circulación múltiple. Inicialmente se supuso que tenían un origen cardioembólico, pero tras una investigación específica se determinó que se debían a embolias infecciosas por EI. Los focos bihemisféricos que restringen la difusión dispersa pueden inducir a error al médico tratante a realizar una evaluación de una enfermedad cerebrovascular secundaria a cardioembolismo, incluida la búsqueda de una fibrilación auricular oculta que puede retrasar el tratamiento requerido en la EI. La distinción entre lesiones sépticas y otras lesiones cardioembólicas dará como resultado el tratamiento óptimo de tales casos.

**Palabras clave:** Endocarditis infecciosa, ictus, resonancia magnética en Endocarditis Infecciosa

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 1, 2024

<sup>1</sup>Department of General Medicine, Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research, Porur, Chennai, India.

<sup>2</sup>Department of Neurology, Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research, Porur, Chennai, India.

Corresponding author:

Dr Rithvik Ramesh

Associate professor

Department of Neurology, Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research, Ramachandra nagar, Porur, Chennai 600

E-mail: rithvy@gmail.com

## Introduction

Infective endocarditis (IE) is an infrequent yet severe ailment with a substantial propensity for fatality and affliction. There are various clinical presentations ranging from heart failure, pyrexia of unknown origin, and infarcts in end organs due to septic emboli. The fatality is high at 20% for both native and prosthetic valve endocarditis cases. Extracardiac symptoms are due to septic emboli which may be symptomatic or asymptomatic. Neurological symptoms may be varied such as headache, focal neurological deficits, seizures, altered sensorium, meningitis or transient ischemic attack which are all nonspecific. Brain imaging can reveal multiple bi-hemispheric infarcts which, in the setting of neurological symptoms can bias the treating physician toward the evaluation and treatment of ischemia. Herein we present a case series where findings on cerebral MRI along with the clinical presentation conversely prompted the diagnosis of IE.

## Case series

### Case 1:

A 73-year-old male presented with sudden-onset right upper limb weakness and pedal oedema lasting for 5 days. He had a history of chronic kidney disease (CKD) on maintenance dialysis, diabetes mellitus, hypertension, coronary artery disease (CAD), and a prior left hemiparesis following an old cerebrovascular accident (CVA) with minimal residual deficit. An MRI of the brain revealed multiple small non-hemorrhagic diffusion-restricted areas in the bilateral cerebral hemispheres, gangliocapsular region, pons, and cerebellar hemisphere, suggesting an embolic stroke (Figure 1A). During his hospital stay, the patient experienced paroxysmal atrial fibrillation, which was managed with beta-blockers. Surprisingly, a 2D Echo revealed vegetation at the tip of the right atrioventricular valve, leading to empirical antibiotics and antiplatelet therapy. Blood cultures grew *Enterococcus faecalis*, and antibiotic treatment was adjusted. Subsequently, the patient deteriorated requi-

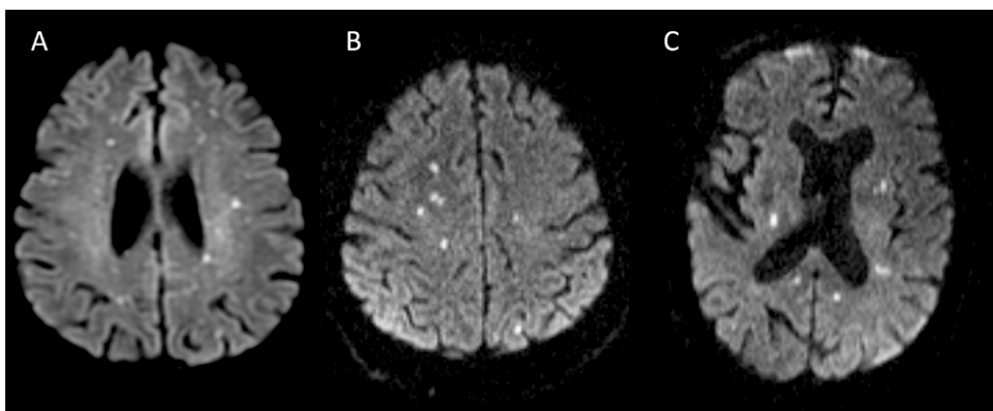
ring inotropes and NIV. He also underwent intermittent slow low-efficiency dialysis (SLED). Due to financial constraints, the patient was transferred to another facility for further management.

### Case 2:

A 73-year-old male, presented with reduced responsiveness for 1 day. He was status post mitral valve replacement, on anticoagulation. MRI brain done showed multiple areas of diffusion restriction bilateral cerebral hemispheres, basal ganglia and cerebellar hemispheres (Figure 1B). Transthoracic echocardiogram showed dilated left and right atria, prosthetic valve with no worsening regurgitation. Blood cultures sent for evaluation of altered sensorium subsequently grew *Streptococcus agalactiae* and he was initiated on intravenous antibiotics. Transesophageal echo showed the presence of 12 x 9mm pedunculate mass attached to atrial aspect of mitral valve. Patient received 4 weeks of antibiotics during hospital stay and was planned to continue the same for 2 more weeks and remained symptomatically stable.

### Case 3:

51-year-old male, retro positive status presented with fever and altered sensorium for the past 12 days. MRI brain was done which showed multiple punctate foci of diffusion restriction with corresponding T2Flair changes in bilateral frontal, parietal, left temporal, and bilateral cerebellar hemispheres (Figure 1C). Cerebrospinal fluid analysis additionally showed neutrophilic pleocytosis, elevated protein 84.9, with cultures and Gram stain showing no growth. He was initiated on intravenous antibiotics. Examination revealed splinter hemorrhages in his fingertips. 2D echo showed new regional wall motion abnormalities and EF 45 % with evidence of vegetation over the mitral valve. At the end of two weeks of antibiotic treatment, the patient was symptomatically better, and was lost to follow-up.



**Figure 1.** MRI Brain axial sequences showing multiple areas of diffusion restriction from case 1 (A), case 2 (B), and case 3 (C).

## Discussion

Symptomatic cerebral ischemic or hemorrhagic events occur in about 30% of infective endocarditis (IE) patients, while asymptomatic events are detected in approximately 60%.<sup>1,2</sup> MRI is more sensitive than CT for identifying covert lesions like cerebral microbleeds and embolisms.<sup>3</sup> However, routine cerebral imaging for IE diagnosis and management requires further validation. According to the American Heart Association's guidelines routine CNS imaging is not recommended for asymptomatic patients while in contrast, the European Society of Cardiology advocates for cerebral MRI in cases where IE diagnosis is uncertain but clinical suspicion is high, including asymptomatic patients.<sup>2,4</sup>

Neurological complications in IE can vary widely, and symptoms may be the primary indicators due to systemic septic embolization.<sup>1,5</sup> The CNS is the most common site of embolization (65%), mainly ischemic in nature. Other lesions include microbleeds, hemorrhagic lesions, brain abscesses, meningitis, and intracranial mycotic aneurysms. Ischemic lesions can vary in number, location, and diffusion restriction, making them appear similar to other thromboembolic causes.<sup>1</sup>

IE-related lesions are often multiple in number, and various sizes, and can involve both hemispheres and all circulations simultaneously. Cortical lesions are common in both IE and other thromboembolic strokes, but IE lesions may be multiple and in distal cortical branch territories.<sup>6,7</sup>

Cerebral MRI in IE serves two purposes: identifying covert cerebrovascular complications in suspected IE cases and aiding in IE diagnosis in those with nonspecific neurological complaints. When ischemic and cerebral microbleeds coexist, it should raise suspicion for infective endocarditis.<sup>8,9</sup>

In conclusion, in the context of multiple foci of diffusion restriction in brain imaging, especially with an ambiguous clinical presentation IE has to be considered in one of the differentials. The judicious use of cerebral MRI will aid in the early detection of this condition and knowledge of distinguishing features of these lesions will help in timely management.

## References

1. Cantier M, Mazighi M, Klein I, et al. Neurologic Complications of Infective Endocarditis: Recent Findings. *Curr Infect Dis Rep*. 2017 Sep 19;19(11):41. <https://doi.org/10.1007/s11908-017-0593-6>
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075-3128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>
3. Vitali P, Savoldi F, Segati F, et al. MRI versus CT in the detection of brain lesions in patients with infective endocarditis before or after cardiac surgery. *Neuroradiology*. 2022 May;64(5):905-913. <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02810-y>
4. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Oct 13;132(15):1435-86. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000296>
5. Champey J, Pavese P, Bouvaist H, et al. Cerebral imaging in infectious endocarditis: A clinical study. *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(3):235-40. <https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1109704>
6. Novy E, Sonnevile R, Mazighi M, et al. Neurological complications of infective endocarditis: new breakthroughs in diagnosis and management. *Med Mal Infect*. 2013 Dec;43(11-12):443-50. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2013.09.010>
7. Singhal AB, Topcuoglu MA, Buonanno FS. Acute ischemic stroke patterns in infective and nonbacterial thrombotic endocarditis: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Stroke*. 2002 May;33(5):1267-73. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000015029.91577.36>
8. Kim SJ, Lee JY, Kim TH, et al. Imaging of the neurological complications of infective endocarditis. *Neuroradiology*. 1998 Feb;40(2):109-13. <https://doi.org/10.1007/s002340050549>
9. Hess A, Klein I, Jung B, Lavallée P, et al. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Aug;34(8):1579-84. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a3582>

# Encephalitis and rapidly progressive dementia due to probable Prion disease presenting with a non-convulsive status epilepticus. Case report and literature review

## *Encefalitis y demencia rápidamente progresiva por probable enfermedad priónica que se presenta con un estado epiléptico no convulsivo. Reporte de caso y revisión de la literatura*

Diego Alejandro Cubides-Diaz,<sup>1</sup> Valentina Negrette Lazaro,<sup>2</sup> Mario Rey,<sup>3</sup> Karen Mantilla,<sup>4</sup>  
Eder Cáceres<sup>5</sup>

### Abstract

Prion diseases are rare and rapidly progressive fatal neurological disorders characterized by abnormal folding of neuronal proteins. The diagnosis is often challenging and relies on a high clinical suspicion, imagenological findings, electroencephalographic (EEG) patterns and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. We present a case of probable prion disease with an accelerated neurological decline and a non-convulsive status epilepticus (NCSE), which has only been described in a few cases worldwide, and seems to be associated with worse neurological outcomes and shorter survival time. Clinical manifestations, treatment, and outcomes are shown below.

**Keywords:** Encephalitis, Dementia, Prion Disease, Non-convulsive status epilepticus, Creutzfeldt-Jakob syndrome

### Resumen

Las prionopatías son trastornos neurológicos infrecuentes, fatales y rápidamente progresivos caracterizados por el plegamiento anormal de proteínas neuronales. Su diagnóstico es un reto frecuentemente, y se fundamenta en una alta sospecha clínica, hallazgos imagenológicos típicos, patrones electroencefalográficos sugestivos y el estudio del líquido cefalorraquídeo. Presentamos un caso de enfermedad por priones probable con un deterioro neurológico acelerado y un estado epiléptico no convulsivo, este se ha descrito en pocos casos a nivel mundial y se ha asociado con desenlaces neurológicos desfavorables y menor tasa de supervivencia. Las manifestaciones clínicas, tratamiento y desenlaces se presentan a continuación.

**Palabras clave:** Encefalitis, Demencia, Enfermedad por priones, Estatus epiléptico no convulsivo, Síndrome de Creutzfeldt-Jakob

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 1, 2024

### Introduction

Prion diseases are rapidly progressive and fatal neurological conditions of undetermined nature which can be classified into sporadic, genetic, or acquired.<sup>1</sup> Among the sporadic diseases, Creutzfeldt-Jakob's disease (CJD) is the most prevalent, followed by sporadic fatal insomnia and variably protease sensitive prionopathy. Genetic conditions are characterized by their dominant auto-

somal inheritance pattern, such as genetic CJD, Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome and fatal familial insomnia. Finally, the acquired conditions are the least prevalent and include Kuru's disease, iatrogenic CJD and variant CJD.<sup>2</sup> All of these disorders are characterized by the accumulation of abnormally folded and differentiated prion proteins called protease-resistant prion proteins (PRPSc), due to their post-translational conformation

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Internal medicine specialist, Universidad de La Sabana, Chía 140013, Colombia.

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, General physician, Universidad del Rosario, Bogotá, 111321, Colombia.

<sup>3</sup>Faculty of Medicine, General physician, Universidad de La Sabana, Chía 140013, Colombia.

<sup>4</sup>Department of Intensive Care and Critical Medicine, Critical care specialist, Universidad de La Sabana, Chía 140013, Colombia.

<sup>5</sup>Department of Intensive Care and Critical Medicine, Neurocritical care specialist, Clínica Universidad de La Sabana, Chía 250008, Colombia.

Corresponding author:

Dr. Mario Rey

114th street #45-65, Bogotá, Colombia.

Phone number: +57-3174022225

E-mail: mariodrey13@gmail.com

into  $\beta$ -sheets which confers them resistance to protease activity, as opposed to the conformation of  $\alpha$ -helices observed in the normal form of the cellular prion protein (PrPc).<sup>3</sup> The PrPc is normally found in human brain cells anchored to neuronal plasma membranes via the glycoposphatidylinositol, while its anomalous form, the PrPSc, is usually found inside the cell predominantly in cytoplasmic vacuoles and secondary lysosomes.<sup>2</sup>

Although the functions of PRPc have not yet been fully elucidated, they have been described to contribute to cellular adhesion, neuroprotection, regulation of the circadian rhythm, maintenance of myelin, ionic homeostasis (especially related to copper), cell signaling, immunological functions and neuronal development.<sup>3-5</sup> The alteration of neuronal proteostasis and the insufficient degradation of proteins lead to the accumulation of PrPSc. This promotes a state of cellular stress, proliferation of glial cells, absence of a classic inflammatory response, loss of synaptic signaling, and the induction of apoptotic pathways, cellular death and neuronal loss.<sup>6</sup> Two theories attempt to explain the pathophysiological causes of neurotoxicity; the first one suggests that PrPSc aggregates corrupt the function of neuronal receptors such as the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor, increasing the permeability of the cell membrane. The second one suggests a binding between PrPc and the membrane anchored PrPSc, acquiring the ability to act as a receptor of prionic toxicity favoring synaptotoxicity.<sup>2</sup>

The presentation and progression of these conditions are variable, but the prognosis is always ominous. They are usually suspected in cases of rapidly progressive dementia, rapid cognitive impairment, myoclonus, pyramidal or extrapyramidal symptoms, visual or cerebellar dysfunction, and akinetic mutism.<sup>7</sup> The diagnosis is challenging and requires a high clinical suspicion and the combination of characteristic imagenological findings, electroencephalographic (EEG) patterns and cerebrospinal fluid (CSF) analysis; with most cases being confirmed post-mortem with histopathological studies.<sup>1,7</sup> The present describes a case of probable prion disease with an accelerated neurological decline and presenting with a non-convulsive status epilepticus (NCSE), which to our knowledge has only been reported in less than twenty cases worldwide.<sup>8-20</sup>

### Case report

A 69-year-old male with history of arterial hypertension and without any family medical records, presented to the emergency department with a two-month history of headache, recurrent amnesia, bradypsychia delirium and apathy without functional impairment. His symptoms worsened in the last 20 days presenting functional dependence for basic daily activities, unsteady gait, aggressive behavior, and myoclonic jerks of the lower limbs predominantly noc-

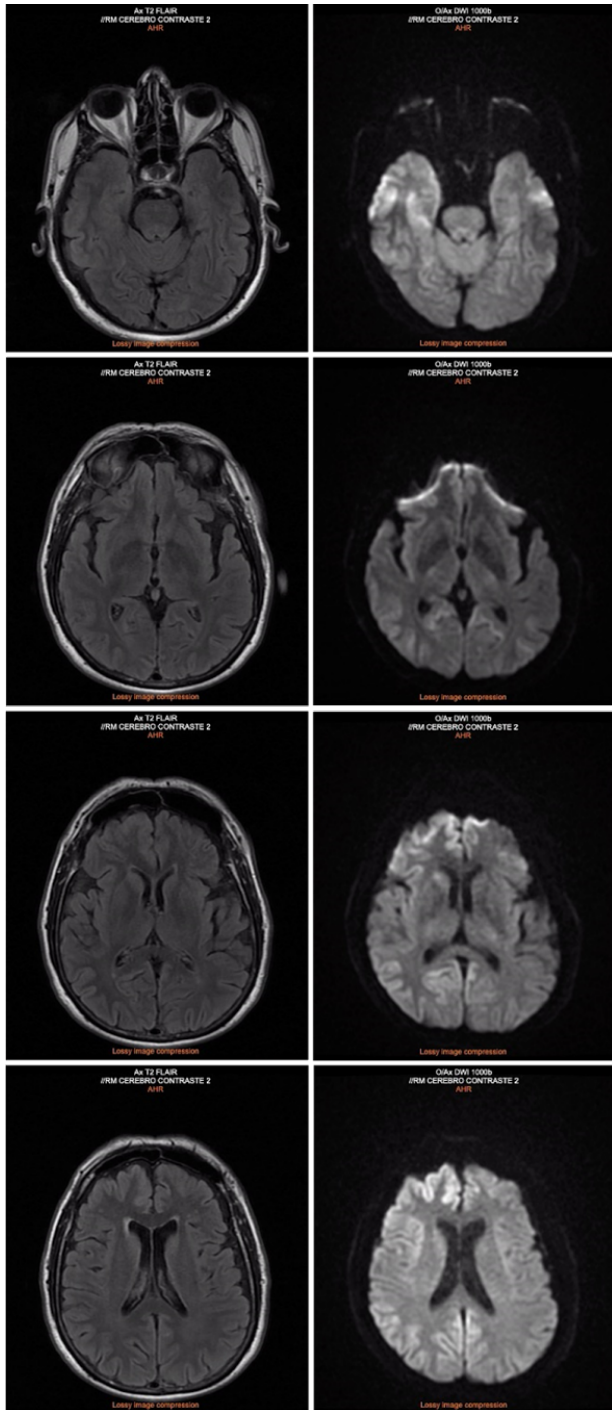
turnal. Before admission, a magnetic resonance imaging (MRI) of the brain was performed in the ambulatory setting revealing hyperintensities in the right anterior, medial occipital and lateral frontal cortex in diffusion weighted images (DWI). On admission he was alert, disoriented, with reduced activity and slowness, limited facial expressions and with no verbal response compatible with akinetic mutism. Vital signs were normal except for mild hypertension. A computed tomography of the brain was normal, and initial laboratories revealed a mild leukocytosis with neutrophilia and elevated serum creatinine. Lumbar puncture was performed revealing an increased protein level, with normal opening pressure and leukocyte count (Table 1).

**Table 1.** Laboratory findings

Laboratory	Admission	Day 12
White blood cell count (103/ $\mu$ L)	12	10,99
Neutrophils (%)	72	81,5
Hemoglobin (mg/dL)	16,2	12,5
Hematocrit (%)	43,9	35,3
Platelet count (103/mL)	344	255
Creatinine (mg/dL)	1,38	1,13
Blood urea nitrogen (mg/dL)	18	37,5
Sodium (mmol/L)	141	139
Potassium (mmol/L)	3,7	3,75
Chloride (mmol/L)	103	98,6
Magnesium (mg/dL)	2,21	2,2
D-dimer (ng/mL)	450	-
Prothrombin time (seconds)	10,4	-
Partial thromboplastin time (seconds)	27,6	-
C-reactive protein (mg/L)	1,6	201
Lumbar puncture	Admission	Day 12
Opening pressure (cmH <sub>2</sub> O)	9	11
Appearance	Clear	Clear
pH	7	7,1
Glucose (mg/dL)	61	119
Protein level (mg/dL)	73	37
Red blood cell count (mm <sup>3</sup> )	1	0
White blood cell count (mm <sup>3</sup> )	0	0
Gram stain	Negative	Negative
Indian Ink stain	Negative	Negative
Direct microscopy	Negative	Negative
Non-treponemal (VDRL) test	Non reactive	Non reactive
Microbiological culture	Negative	Negative
N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies	-	Negative
Adenosine deaminase (U/L)	-	0,22
Multiplex polymerase chain reaction meningitis/encephalitis panel (BioFire® FilmArray® System): <i>Escherichia coli</i> K1, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , Human Parechovirus (HPeV), Enterovirus (EV), Herpes simplex virus 1 (HSV-1), Herpes simplex virus 2 (HSV-2), Human Herpesvirus 6 (HHV-6), Cytomegalovirus (CMV), Varicela-zoster virus (VZV), <i>Cryptococcus neoformans/gatti</i>	-	No microorganisms reported

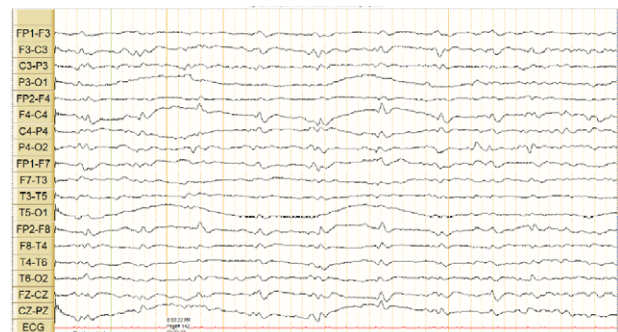


On day 3 of admission the patient presented neurological decline with dysphagia, recurrent myoclonic jerks at night time, and behavioral impairments such as aggression, psychomotor agitation and incomprehensible language. A new MRI of the brain revealed an increase on the hyperintense areas on DWI (figure 1) ruling out neoplastic, ischemic or bleeding processes.



**Figure 1.** MRI of the brain with flair (left) and diffusion (right) weighted images revealing hyperintensities on the upper left parasagittal frontoparietal cortex, right head of caudate nucleus, and on the right side of the anterolateral and upper frontal temporal occipital cortex.

A few days later, consciousness began to deteriorate and an EEG revealed a NCSE with moderate encephalopathy, delta/theta triphasic activity and a symmetric fluctuating frequency of 2.5 Hz throughout the reading (Figure 2). These findings were considered suggestive of sporadic onset prionopathy, and the patient was started on valproic acid 1000 mg initial dose, then 500 mg every 8 hours. Later it was necessary to add therapy with levetiracetam 1000 mg every 8 hours. Other causes of encephalopathy were taken into consideration, such as paraneoplastic syndrome and autoimmune encephalitis, for which a contrast tomography of the chest and abdomen were performed with normal results, and a therapeutic test of intravenous pulsed methylprednisolone 1000 mg every 24 hours for 5 days was initiated, with no neurological improvement. A new EEG was performed 8 days after the first one without significant changes compared to the initial, with persistence of delta/theta activity of triphasic morphology with a frequency of 2.5 Hz symmetrical that increases and decreases along the route, compatible with NCSE.



**Figure 2.** EEG tracing with triphasic delta / theta activity, with a 2-2.5 Hz frequency in the left hemisphere and a maximum negativity at C3 that increases and decreases throughout the trace. These findings are present in the 50% of the reading, and are compatible with definitive NCSE. No clinical crises were documented.

On day 7 of hospitalization the neurological condition continued to deteriorate progressively. A state of stupor and a Glasgow coma score (GCS) of 7 prompted a transfer to the intensive care unit for invasive mechanical ventilation and deep sedation. A new lumbar puncture was performed which revealed a CSF of the same characteristics as the one before, with a negative FilmArray® Meningitis/Encephalitis panel (Biomerieux) and a negative report of NMDA antibodies. It should be noted that an expanded panel of antibodies was not performed due to its unavailability. In order to evaluate the neurological condition, a sedation vacation was initiated 48 hours after ICU admission with poor neurological response, therefore a therapeutic failure of intravenous corticosteroid pulses was considered and the likelihood of autoimmune encephalitis decreased suggesting a diagnosis of prion disease. Although the diagnosis of autoimmune encephalitis could not be ruled out comple-



tely, the rapid clinical and neurological deterioration, the poor neurological prognosis and the willing of the family members to limit additional interventions; made unviable to consider other therapeutic alternatives such as plasma exchange or intravenous immunoglobulin. Scheduled extubation was performed and persistence of unsatisfactory neurological evolution promptly led to bradycardia, hypotension and asystole. Decease presented fourteen days after hospital admission, and clinical autopsy was suggested but not permitted by the family members.

### **Discussion**

The diagnosis workup of patients presenting with rapidly progressive dementia includes ruling out metabolic, infectious, autoimmune and paraneoplastic disorders. Prion diseases are usually considered as exclusion diagnoses, especially due to the limited availability of confirmation tests and the poor prognosis, with a median survival time of 4 months from the onset of symptoms.<sup>21</sup> Some additional characteristics could aid in the diagnosis of prion diseases, such as the presence of myoclonic jerks and visual or cerebellar disturbances.<sup>21</sup> The most common imaging finding is the presence of hyperintensities in the head of the caudate and putamen nucleus in MRI diffusion weighted images. CSF can also be tested in these patients and usually presents with high levels of 14-3-3 protein, neuron-specific enolase and tau protein.<sup>21-23</sup> EEG findings are, however, very variable. The most common EEG pattern is the presence of periodic discharges initially lateralized and later becoming generalized during the course of the illness. This pattern has been described in up to 77 % of the patients, but there have also been described cases with normal EEG tracings.<sup>21</sup> Recently, real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) has been considered as one of the most effective diagnostic techniques for prion disease. This test induces PRPc conversion into a poorly folded form which can be controlled and detected in real time by fluorescent stainings.<sup>24</sup> The gold-standard diagnostic method remains the detection of the abnormal protein in tissue samples, which can be performed by immunohistochemistry or western blot techniques.<sup>25,26</sup>

The present case has many elements that suggest a probable prion disease. Amongst those are the clinical

presentation, the MRI findings and the exclusion of other conditions associated with rapidly progressive dementia such as autoimmune encephalitis, metabolic disorders, neoplastic diseases and neuroinfection. It was not possible to confirm this condition since we couldn't perform specific protein measurements in CSF or histopathological studies. However, according to the 2018 CDC's Diagnostic Criteria for Creutzfeldt-Jakob Disease, it could be classified into probable CJD given the presence of rapidly progressive dementia, myoclonus, akinetic mutism, compatible cerebral MRI findings and the ruling out of alternative diagnostics.<sup>27</sup> An interesting aspect of the case is the presence of a NCSE, which has been described only in a few cases of CJD. A scoping review of the literature describes the association of CJD and NCSE in only 14 cases to our knowledge,<sup>8-20</sup> half of these cases being classified as probable CJD as ours. The clinical presentation and outcomes of these cases are presented in Table 2.

There are currently no treatment options for this group of neurodegenerative disorders, which have a devastating clinical course with high mortality rates from the time of their first clinical manifestations.<sup>1</sup> Cases that presented with NCSE had a mean survival time of 2.8 months since the beginning of symptoms,<sup>8-20</sup> in comparison with cases that presented with other EEG findings that reported a mean survival time of 4 months in some series.<sup>21</sup> This could suggest that the presence of a NCSE in the course of the disease correlates with a worse prognosis and shorter survival time. This association has not been described previously and warrants further investigation.

### **Conclusions**

Overall, prion diseases are a group of rare disorders characterized by rapid clinical and neurological deterioration and a high mortality rate. There are many studies that could aid in the diagnosis of these conditions, but not all of these are universally accessible and, in some cases, only MRI of the brain and EEG tracings are available, often making prion diseases an exclusion diagnosis. The present case describes one of the few probable cases of prion disease associated with a NCSE, and reviews the possible association of NCSE with worse outcomes and a shorter survival time in patients with these disorders.

**Table 2.** Cases of prion disease and non convulsive status epilepticus (NCSE)

Reference	Age (years) / Sex	Symptoms at onset	EEG findings	Cerebral MRI findings (DWI)	Diagnostic classification	Time from onset to death (months)
Rees et al. 1999 (8)	58 / W	Mood disturbances, confusion, unsteady gait	Continuous variable amplitude sharp waves in all areas although with a R-sided emphasis, with a repetitive appearance up to 2 per second	HP in the parieto-occipital white matter involving the right centrum semiovale with mass effect	Definite	-
Rees et al. 1999 (8)	68 / M	Confusion, abnormal behavior, dysphasia, obtundation	Periodic lateralized epileptiform discharges more marked on the L side	-	Probable	-
Fernandez-Torre et al. 2003 (9)	75 / W	Confusion, abnormal behavior, dysphasia, trouble walking	Continuous diffuse spikes, rhythmic sharp waves, sharp-and-slow wave complexes	-	Definite	2
Cohen et al. 2004 (10)	26 / M	Confusion, progressive language difficulties, dysphasia	Rhythmic 2-4-Hz delta activity intermixed with sharp waves, with a clear amplitude predominance over the L temporal region	HP involving the head of the R caudate and lentiform nuclei, and the R insula	Definite	2,5
Shapiro et al. 2004 (11)	71 / W	Weakness, fatigue, memory loss, language difficulties	Repetitive sharp waves confined to the R frontocentral region, disorganized background with theta, delta and beta frequencies	Diffuse cortical volume loss, periventricular small vessel disease and mild restricted diffusion in the R cerebrum and L frontal lobe	Definite	2,1
Rosseti et al. 2007 (12)	74 / W	Confusion, R extrapyramidal rigidity, rapidly progressive worsen of mental status	Iso-organized alpha-theta background with intermittently superimposed irregular spikes (about 2-3 Hz) non-reactive, slightly predominating on the R region	-	Probable	1
Lowden et al. 2008 (13)	49 / W	L upper extremity weakness, L upper extremity myoclonic activity and spasticity	Periodic lateralized epileptiform discharges with nearly continuous spike wave discharges seen arising predominantly from the R region	HP involving bilateral caudates, putamens and thalami pulvinars	Definite	2,3
Aiguabella et al. 2010 (14)	44 / M	Vertigo, gait abnormalities, tremor of the upper extremities	Continuous generalized periodic epileptiform discharges with a frequency of 1.5 Hz	HP in both caudate and lentiform nucleus and different cortical areas	Definite	5
Espinosa et al. 2010 (15)	64 / W	Decline in mental status, tremor in extremities	Generalized slowing and periodic epileptiform discharges at frequency of 1-1.5Hz	HP in the R caudate and few areas of the cerebral white matter	Definite	2,1
Coric et al. 2012 (16)	57 / W	Confusion, vomiting, headache	Diffuse spike-wave complex discharges at a rate of 2-3 Hz	High signal abnormalities in the insular cortex bilaterally and in the R temporal region	Probable	6,2
Rakitin et al. 2018 (17)	74 / W	Language difficulties, trouble walking and swallowing	Pseudoperiodic lateralized epileptiform discharges over the R hemisphere with a frequency of 2-3 Hz	Small periventricular and subcortical white matter lesions compatible with ischaemic leukoencephalopathy	Definite	2
Mahboob et al. 2018 (18)	60 / M	Confusion, progressively language difficulties	Focal seizure activity from L frontal region	Cytotoxic edema in the L frontal and parietal lobe with punctate calcified lesions in the R cortex	Probable	2
Katsikaki et al. 2020 (19)	57 / M	Confusion, cognitive impairment, unsteady gait	Theta activity followed by delta activity on the L frontotemporal area	Restriction of diffusion in the frontal and parietal cortex, insula, as well as in the head of the caudate nucleus and the anterior part of the putamen on the L	Probable	4
Srichawla et al. 2022 (20)	59 / M	Intermittent myoclonic jerks, moderate cognitive impairment, ataxic gait	Occasional generalized periodic discharges more predominant in the bifrontal leads with triphasic morphology typically at 1-2.0 Hz	HP of the bilateral temporal gyri in a cortical pattern consistent with cortical ribboning	Probable	-
Cubides et al. 2023*	69 / M	Cognitive impairment, unsteady gait, aggressive behavior and myoclonic jerks	Triphasic delta / theta activity with a 2-2.5 Hz frequency in the L hemisphere, and a maximum negativity at C3 that increases and decreases throughout the trace	HP on the upper L parasagittal frontoparietal cortex, R head of caudate nucleus, and on the R side of the anterolateral and upper frontal temporal occipital cortex	Probable	3

Abbreviations: F: female, HP: hyperintensities, L: left, M: male, R: right

\* Current case presented above.

## References

1. Baldwin KJ, Correll CM. Prion Disease. *Semin Neurol.* 2019 Aug;39(4):428-439. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1687841>
2. Sigurdson CJ, Bartz JC, Glatzel M. Cellular and Molecular Mechanisms of Prion Disease. *Annu Rev Pathol.* 2019 Jan 24;14:497-516. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-013109>
3. Harris DA. Cellular biology of prion diseases. *Clin Microbiol Rev.* 1999 Jul; 12(3): 429–444. <https://doi.org/10.1128/cmr.12.3.429>
4. Toni M, Massimino ML, Griffoni C, Salvato B, Tomasi V, Spisni E. Extracellular copper ions regulate cellular prion protein (PrPC) expression and metabolism in neuronal cells. *FEBS Lett.* 2005 Jan 31;579(3):741-4. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.12.053>
5. Isaacs JD, Jackson GS, Altmann DM. The role of the cellular prion protein in the immune system. *Clin Exp Immunol.* 2006 Oct;146(1):1–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03194.x>
6. Prusiner SB. The prion hypothesis. In: Prions, Prusiner SB, McKinley MP (Eds), Academic Press, San Diego 1987. p.17
7. Uslu FI, Gokcal E, Gursoy AE, Kolukisa M, Yildiz GB. Creutzfeldt-Jakob Disease: A single center experience and systemic analysis of cases in Turkey. *Ideggyogy Sz.* 2020 Mar 30;73(05–06):177–84. <https://doi.org/10.18071/isz.73.0177>
8. Rees JH, Smith SJ, Kullmann DM, Hirsch NP, Howard RS. Creutzfeldt-Jakob disease presenting as complex partial status epilepticus: a report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66(3):406–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.66.3.406>
9. Fernández-Torre JL, Solar DM, Astudillo A, Cereceda R, Acebes A, Calatayud MT. Creutzfeldt-Jakob disease and non-convulsive status epilepticus: A clinical and electroencephalographic follow-up study. 2004 Feb;115(2):316-9. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.10.012>
10. Cohen D, Kutluay E, Edwards J, Peltier A, Beydoun A. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2004 Oct;5(5):792–6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.06.019>
11. Shapiro JM, Shujaat A, Wang J, Chen X. Creutzfeldt-Jakob disease presenting as refractory non-convulsive status epilepticus. *J Intensive Care Med.* 2004 Nov-Dec;19(6):345-8. <https://doi.org/10.1177/0885066604269771>
12. Rossetti AO, Dunand M. Creutzfeldt-Jakob disease: evolution from nonconvulsive status epilepticus, through SIRPIDs, to generalized periodic discharges. *Clin Neurophysiol.* 2007 Nov;118(11):2533–6. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.08.002>
13. Lowden MR, Scott K, Kothari MJ. Familial Creutzfeldt-Jakob disease presenting as epilepsy partialis continua. *Epileptic Disord.* 2008 Dec;10(4):271–5. <https://doi.org/10.1684/epd.2008.0216>
14. Aiguabella M, Falip M, Veciana M, Bruna J, Palasí A, Corral L, et al. Refractory nonconvulsive status epilepticus in Creutzfeldt-Jakob disease. *Epileptic Disord.* 2010 Sep;12(3):239–42. <https://doi.org/10.1684/epd.2010.0318>
15. Espinosa PS, Bensalem-Owen MK, Fee DB. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting as nonconvulsive status epilepticus case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010 Jul;112(6):537–40. <https://doi.org/10.1016/j.clin-neuro.2010.03.025>
16. Ćorić L, Vargek-Solter V, Supanc V, Miškov S, Drnasin S, Sabolek K, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a patient with episodes of nonconvulsive status epilepticus: case report. Vol. 51, *Acta Clin Croat.* 2012.
17. Rakitin A, Vibo R, Veikat V, Ōunapuu A, Liigant A, Haldre S. Creutzfeldt-Jakob Disease Presenting as Nonconvulsive Status Epilepticus. *Case Rep Neurol Med.* 2018 Nov 4;2018:1–4. <https://doi.org/10.1155/2018/3092018>
18. Mahboob HB, Kaokaf KH, Gonda JM. Creutzfeldt-Jakob Disease Presenting as Expressive Aphasia and Nonconvulsive Status Epilepticus. *Case Rep Crit Care* 2018 Feb 14; 2018:5053175. <https://doi.org/10.1155/2018/5053175>
19. Katsikaki G, Dagklis IE, Angelopoulos P, Ntanos D, Prevezianou A, Bostantjopoulou S. Atypical and early symptoms of sporadic Creutzfeldt - Jakob disease: case series and review of the literature. *Int J Neurosci* 2021 Sep;131(9):927-938. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1759594>
20. Srichawla BS. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease With Status Epilepticus: Molecular Mechanisms and a Scoping Review of the Literature. *Cureus.* 2022 Sep 1; 14(8). <https://doi.org/10.7759/cureus.28649>
21. Muthusamy S, Garg P, Chandra R V., Seneviratne U. How common are seizures in the heidenhain variant of creutzfeldt-jakob disease? A case report and systematic review. *J Clin Neurosci.* 2021 Apr 1;86:301–9. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.10.002>

22. Kohira I, Tsuji T, Ishizu H, Takao Y, Wake A, Abe K, et al. Elevation of neuron-specific enolase in serum and cerebrospinal fluid of early stage Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurol Scand*. 2000 Dec;102(6):385-7. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.102006385.x>
23. Tudorică V, Bălșeanu TA, Albu VC, Bondari S, Bumbea AM, Pîrșcoveanu M. Tau protein in neurodegenerative diseases - a review. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58(4):1141-1150.
24. Green AJE. RT-QuIC: a new test for sporadic CJD. *Pract Neurol*. 2019 Feb 1; 19(1):49–55. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-001935>
25. Safar JG, Geschwind MD, Deering C, Didorenko S, Sattavat M, Sanchez H, et al. Diagnosis of human prion disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Mar 1; 102(9):3501–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409651102>
26. Appleby BS, Yobs DR. Symptomatic treatment, care, and support of CJD patients. *Handb Clin Neurol*. 2018 Jan ;153:399–408. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63945-5.00021-0>
27. CDC. CJD Diagnostic Criteria, In: Classic Creutzfeldt-Jakob Disease. CDC. 2024. <https://www.cdc.gov/prions/cjd/diagnostic-criteria.html>

**Funding:** *This research received no external funding*

**Conflicts of interest:** *The authors declare no conflicts of interest.*

**Institutional Review Board Statement:** *The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Universidad de La Sabana Clinic.*

**Informed Consent Statement:** *Written informed consent was obtained from the patient's family to publish this paper.*

**Data Availability Statement:** *All relevant information has been presented in the case report. Any additional data may be made available on reasonable request from the corresponding author.*

## External capsule infarct related to occlusion of the middle cerebral artery

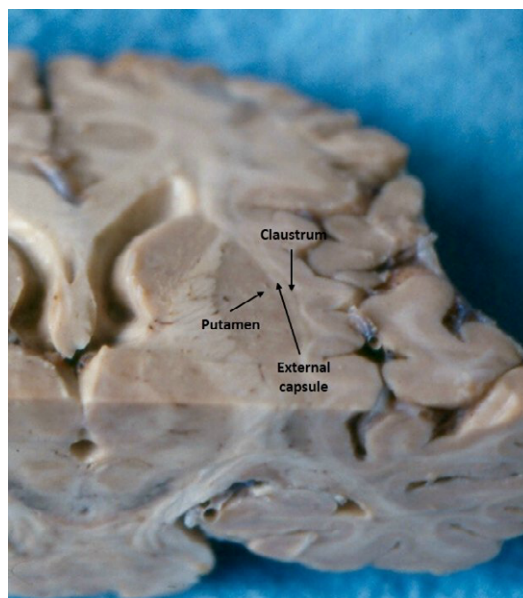
### *Infarto en la cápsula externa relacionado con oclusión de la arteria cerebral media*

Oscar H. Del Brutto, MD,<sup>1,2</sup> Emilio E. Arias, MD,<sup>2</sup> Denisse A. Rumbea, MHA<sup>2</sup>

The external capsule is a band of longitudinal fibers (white matter) limited by two deep gray matter structures, the putamen medially and the claustrum laterally (Figure 1). This structure is mainly composed of axons that connect different areas of the cerebral cortex with the tegmentum (corticotegmental fibers). Ischemic strokes confined to the external capsule are extremely rare, representing 0.3% of patients enrolled in a large hospital-based ischemic stroke registry.<sup>1</sup> External capsule infarcts may be related to different pathogenic mechanisms, including

large artery disease, cardiogenic brain embolism, sporadic cerebral small vessel disease, or to a combination of them. In addition, external capsule infarcts have been typically reported in a hereditary form of cerebral small vessel disease known as CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy).<sup>2</sup>

External capsule infarcts related to large artery atherosclerotic disease are not common. Indeed, only three out of nine patients with these infarcts had significant stenosis



**Figure 1.** Anatomical specimen at the level of the basal ganglia showing the external capsule and its two boundaries, the putamen and the claustrum (arrows).

<sup>1</sup>School of Medicine and <sup>2</sup>Research Center, Universidad Espíritu Santo – Ecuador, Samborondón, Ecuador.

Corresponding author:  
Oscar H. Del Brutto, MD.  
Urbanización Toscana, Apt 3H, Km 4.5 vía Puntilla-Samborondón, 092301,  
Samborondón – Ecuador.  
E-mail: oscardelbrutto@hotmail.com

of the internal carotid artery as the most likely cause.<sup>1</sup> In none of these patients there was isolated occlusion or stenosis of the middle cerebral artery.

While arterial supply of the external capsule mostly comes from lateral lenticulostriate branches of the middle cerebral artery, this structure is mostly a borderzone area and its ischemic damage depends, in part, of collateral blood supply. The case reported here is a clear example of an isolated external capsule infarct related to occlusion of the M1 segment of the middle cerebral artery (Figure 2).

### References

1. Kumral E, Calli C. External and extreme capsule: clinical, topographical and etiological patterns. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 21(4): 217-222. <https://doi.org/10.1159/000091217>

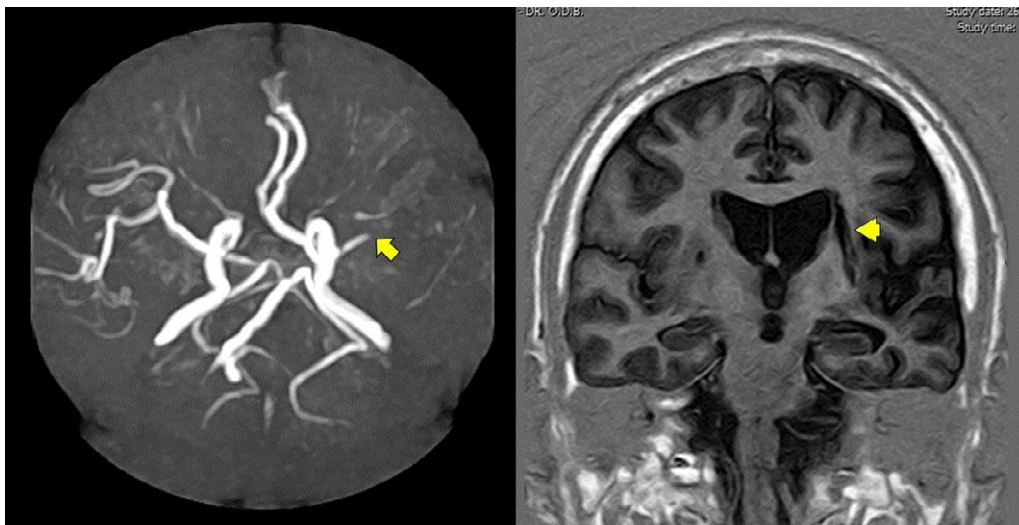
2. O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, et al. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology.* 2001; 56(5): 628-634. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.5.628>

**Keywords:** *External capsule, middle cerebral artery occlusion, intracranial large vessel disease, focal neurological deficit*

**Palabras clave:** *Cápsula externa, oclusión de la arteria cerebral media, enfermedad de grandes arterias, déficits neurológicos focales*

**Conflicts of interest:** *nothing to disclose.*

**Funding:** *Universidad Espíritu Santo – Ecuador.*



**Figure 2.** A 74-year-old man with history of arterial hypertension presented with right facio-brachial paresis of sudden onset associated with ipsilateral sensory deficit. Magnetic resonance angiography of intracranial vessels showed occlusion of the left middle cerebral artery (left panel), and T1-weighted inversion-recovery sagittal sequence showed an infarct located at the left external capsule (right panel).





# Revista Ecuatoriana de Neurología