

Editorial

7. ¿Es Posible Regular Concursos de Jefaturas de Servicio? La Importancia del Cambio y la Diversidad
Is It Possible To Regulate The Service Chief Competition? The Importance Of Change And Diversity
Carlos Valencia Calderón

Cartas al Editor

9. Desarrollo de las Publicaciones Sobre Neurología en Latinoamérica A Través del SCImago Journal And Country Rank
Development Of Publications On Neurology In Latin America Through The Scimago Journal And Country Rank
Joel I. Atencio-Paulino, Carlos Sedano, Elmer Castañeda
11. La Formación de los Técnicos de Conducta en la Florida (RBT/TC)
Training Of Behavior Technicians In Florida (RBT)
Yarelis Castellanos-Vargas
12. La Aventura de Wñwanitkit
The Wñwanitkit Affair
Oscar H. Del Brutto
13. Revistas Indexadas en Scopus en Ecuador: La Asignatura Pendiente
Journals Indexed In Scopus In Ecuador: A Pending Topic
Miguel Angel Garcia-Bereguain

Artículos Originales

15. Enfermedades Neuro-Psiquiátricas en Atención Primaria en una Zona Rural de la Sierra Ecuatoriana en el 2018
Neuro-Psychiatric Diseases In Primary Care In A Rural Area Of The Ecuadorian Highlands 2018
María José Cañizares-Villalba, Diego Vásquez-Cedeño
19. Cavum de Línea Media y Disfunción del Sistema Límbico en Individuos de 20 Años o Más Que Viven en Zonas Rurales Del Litoral Ecuatoriano. Estudio de Caso-Control Anidado en Una Cohorte Poblacional
Midline Cava And Limbic System Dysfunction In Community-Dwelling Individuals Aged ≥20 Years Living In Rural Ecuador. A Case-Control Study Nested To A Population-Based Cohort
Oscar H. Del Brutto, Diego Estrella, Robertino M. Mera, Jaydon Kierman, Paul Castle, and Mark J. Sedler
25. Coeficiente de Difusión Aparente en Tejido Encefálico: Valores de Normalidad en Población Colombiana Clínicamente Sana
Apparent Diffusion Coefficient In Brain Tissue: Values Of Normality In Clinically Healthy Colombian Population
Camilo A. Díaz-Rojas, Ana M. Quintero, David S. Romero-Leal, Kelly P. Estrada-Orozco
33. Propiedades Psicométricas de la Escala ADHD en el Contexto Escolar
Psychometric Properties Of ADHD Rating Scale In School Context
Carlos Ramos-Galarza, Pamela Acosta-Rodas, Valentina Ramos
41. El Control Inhibitorio y la Sintomatología Del Trastorno Por Déficit de Atención Con Hiperactividad
Inhibitory Control And Symptomatology Of Attention Deficit Hyperactivity Disorder
Carlos Ramos-Galarza, Pamela Acosta-Rodas, Claudia Pérez-Salas, Valentina Ramos
47. Índice Ventricular de Levene y Mensuración del Tercer Ventrículo en Neonatos Ecuatorianos Mediante Ecografía Cerebral
Levene Ventricular Index And Measurement Of The Third Ventricle In Ecuadorian Neonates By Means Of Cerebral Ultrasound
Claudio Scherle-Matamoros, Tatiana Escobedo-Sevilla, Milady Landrian-Monzón, Pablo Olmedo-Ayala
52. Percepción de Los Padres de Niños Con Déficit Ejecutivos Que Presentan Dificultades en el Aprendizaje de Matemáticas
Parental Perception In Children With Executive Deficits Who Have Learning Difficulties In Mathematics
Felipe Webster, María José Piedra, Fernando Estévez

Artículos de Revisión

59. Perspectivas en el Abordaje Farmacológico de la Epilepsia: Una Revisión Extensa de la Farmacoterapia
Perspectives On The Pharmacological Management Of Epilepsy: A Comprehensive Review
Luis E. Aguirre, Andres De Leon-Benedetti
68. Primera Crisis Epiléptica en Adultos: ¿Epilepsia o no?
First Seizure In Adults: Epilepsy Or Not?
Mónica Alonso Niño, Mario Montoya Jaramillo
73. Fundamentos Neurobiológicos del Sueño
Neurobiological Basis Of Sleep
Patricio Benavides-Endara, Carlos Ramos-Galarza
81. Encefalopatía Posterior Reversible Asociada a Exacerbación de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Reporte de Caso y Revisión de la Literatura
Reversible Posterior Encephalopathy associated with Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Case Report and Review Of Literature
Ma. Belén Cordero-Pérez, Julie Abifandi-Valverde, Roberto Rodríguez-Díaz, Filadelfo Saltos-Mata

Reportes de Casos Clínicos

87. Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible de Etiología Atípica
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome of Atypical Etiology
Margarita Amancha, Andrea García, Jennifer Gonzalez, Tomás Alarcón Aviles
94. Parálisis Facial Secundaria a Arteritis de la Arteria Carótida Interna en Paciente Escolar
Facial Palsy Secondary To Arteritis Of The Internal Carotid Artery In A School Patient
Oscar Espitia-Segura, Natalia Penagos, Ricardo Hernández-Sarmiento
98. Demencia Rápidamente Progresiva Como Manifestación de Recaída en Linfoma de Células Del Manto: Experiencia en Diagnóstico y Tratamiento
Rapidly Progressive Dementia As A Manifestation Of Relapse In Mantle Cell Lymphoma: Experience In Diagnosis And Treatment
Julian Gutiérrez Baquero, Juan Pablo Duran Ayllon, Miguel Silva Soler
101. Schwannoma Con Una Localización Cervical Infrecuente en un Paciente Pediátrico: Reporte De Caso
Schwannoma With A Non-Frequent Location In Pediatric Patient. Case Report
Génesis Maldonado, Carlos Paredes, Paul Mejía, Ernesto Fabre, Isabel M.Salcedo, María I. Sanchez
105. Encefalitis Límbica Autoinmune Asociada a Anticuerpos LGI1: Presentación de un Caso y Revisión de la Bibliografía
Autoimmune Limbic Encephalitis Associated With LGI1 Antibodies: Case Report And Review Of The Literature
María Pilar Navarro-Pérez, Elena Bellosta-Diogo, Cristina Pérez-Lázaro, Sonia Santos-Lasaosa, José Ángel Mauri-Llerda
109. Disfunción Mioneural Periférica Como Único Elemento Para el Diagnóstico de la Distrofia Miotónica Tipo I.
Myoneural Dysfunction For The Diagnosis Of Myotonic Dystrophy Type I
Andrés Ruiz-Flores, Katherine Simbaña-Rivera, Lenin Gómez-Barreno, Clara Paz, Eduardo Vasconez, Alfredo Borrero, María Emilia Arteaga-Espinosa, Esteban Ortiz-Prado
117. Imitador de Ictus Debido a Trombosis Venosa Cerebral
Stroke Mimic Due To Cerebral Venous Thrombosis
Stroke Mimic Due To Cerebral Venous Thrombosis
Abel Alejandro Sanabria-Sanchinel, Yoell David Bautista-Esquivel, Edwin Stanly Escobar-Pineda, Waleska Madrid-Rubi
120. Síndrome de Embolia Grasa Postraumática, Síntomas Neurológicos Sin Clínica Respiratoria en Ausencia de Foramen Oval Permeable
Posttraumatic Fat Embolism Syndrome, Neurological Symptoms Without Respiratory Symptoms In The Absence Of Permeable Foramen Ovale
Jorge Luis Vélez-Paez, Mario Patricio Montalvo-Villagómez, Wendy Milagros Tercero-Martínez, Pablo René Morocho-Jaramillo, Amparo Rocio Basantes Sánchez, Humberto Daniel Paredes Haro

Revista Ecuatoriana de Neurología

FEDERACIÓN DE REVISTAS NEUROLÓGICAS EN ESPAÑOL



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



S.E.N.
Sociedad Médica Ecuatoriana de Neurología

Vol. 28 N° 3 • 2019- ISSN 1019-8113

www.revematneurol.com

Revista de Ecuatoriana de Neurología

Vol. 28, Nº 3, 2019 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
Jorge Pesantes (Quito)

Vicepresidente
Rocío Santibáñez (Guayaquil)

Secretario
Magdalena Gómez (Quito)

Tesorero
Roberto Córdoba (Quito)

Vocales principales
Fernando Estévez (Azua)
Lupe Vergara (Los Ríos)
Lisette Duque (Pichincha)

Vocales suplentes
Gabriela Acuña (Guayas)
Lupe Bonilla (Azua)
Galo Estrada (Imbabura)

Comité de 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, MD
Neuropsicólogo
Pontificia Universidad Católica del Ecuador,
Quito-Ecuador

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

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

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

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

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

Carlos Heredia, MD
Neurólogo
Centro Médico Meditropoli, Quito-Ecuador

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

Víctor Del Brutto Andrade, MD
Neurólogo
University of Miami Health System, Miami - USA

Director de Arte
José Daniel Santibáñez

Diseño y Diagramación
Daniela Santibáñez

- Editorial
- 7 **¿Es Posible Regular Concursos de Jefaturas de Servicio? La Importancia del Cambio y la Diversidad**
Carlos Valencia Calderón
- Cartas al Editor
- 9 **Desarrollo de las Publicaciones Sobre Neurología en Latinoamérica A Través del SCImago Journal And Country Rank**
Joel I. Atencio-Paulino, Carlos Sedano, Elmer Castañeda
- 11 **La Formación de los Técnicos de Conducta en la Florida (RBT/TC)**
Yarelis Castellanos-Vargas
- 12 **La Aventura de Wiwanitkit**
Oscar H. Del Brutto
- 13 **Revistas Indexadas en Scopus en Ecuador: La Asignatura Pendiente**
Miguel Angel Garcia-Bereguain
- Artículos Originales
- 15 **Enfermedades Neuro-Psiquiátricas en Atención Primaria en una Zona Rural de la Sierra Ecuatoriana en el 2018**
María José Cañazares-Villalba, Diego Vásquez-Cedeño
- 19 **Cavum de Línea Media y Disfunción del Sistema Límbico en Individuos de 20 Años o Más Que Viven en Zonas Rurales Del Litoral Ecuatoriano. Estudio de Caso-Control Anidado en Una Cohorte Poblacional**
Oscar H. Del Brutto, Diego Estrella, Robertino M. Mera, Jaydon Kiernan, Paul Castle, and Mark J. Sedler
- 25 **Coefficiente de Difusión Aparente en Tejido Encefálico: Valores de Normalidad en Población Colombiana Clínicamente Sana**
Camilo A. Diaz-Rojas, Ana M. Quintero, David S. Romero-Leal, Kelly P. Estrada-Orozco
- 33 **Propiedades Psicométricas de la Escala ADHD en el Contexto Escolar**
Carlos Ramos-Galarza, Pamela Acosta-Rodas, Valentina Ramos
- 41 **El Control Inhibitorio y la Sintomatología Del Trastorno Por Déficit de Atención Con Hiperactividad**
Carlos Ramos-Galarza, Pamela Acosta-Rodas, Claudia Pérez-Salas, Valentina Ramos
- 47 **Índice Ventricular De Levene y Mensuración del Tercer Ventriculo en Neonatos Ecuatorianos Mediante Ecografía Cerebral**
Claudio Scherle-Matamoros, Tatiana Escobedo-Sevilla, Miladys Landrian-Monzón, Pablo Olmedo-Ayala
- 52 **Percepción De Los Padres De Niños Con Déficit Ejecutivos Que Presentan Dificultades En El Aprendizaje De Matemáticas**
Felipe Webster, María José Piedra, Fernando Estévez
- Artículos de Revisión
- 59 **Perspectivas en el Abordaje Farmacológico de la Epilepsia: Una Revisión Extensa de la Farmacoterapia**
Luis E. Aguirre, Andres De Leon-Benedetti
- 68 **Primera Crisis Epiléptica en Adultos: ¿Epilepsia o no?**
Mónica Alonso Niño, Mario Montoya Jaramillo
- 73 **Fundamentos Neurobiológicos del Sueño**
Patricio Benavides-Endara, Carlos Ramos-Galarza
- 81 **Encefalopatía Posterior Reversible Asociada a Exacerbación de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Reporte de Caso y Revisión de la Literatura**
María Belén Cordero-Pérez, Julie Abifandi-Valverde, Roberto Rodríguez-Díaz, Filadelfo Saltos-Mata
- Reportes de Casos Clínicos
- 87 **Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible de Etiología Atípica**
Margarita Amancha, Andrea García, Jennifer Gonzalez, Tomás Alarcón Aviles
- 94 **Parálisis Facial Secundaria a Arteritis de la Arteria Carótida Interna en Paciente Escolar**
Oscar Espitia-Segura, Natalia Penagos, Ricardo Hernández-Sarmiento
- 98 **Demencia Rápidamente Progresiva Como Manifestación de Recaída en Linfoma de Células Del Manto: Experiencia en Diagnóstico y Tratamiento**
Julian Gutiérrez Baquero, Juan Pablo Duran Ayllon, Miguel Silva Soler
- 101 **Schwannoma Con Una Localización Cervical Infrecuente en un Paciente Pediátrico: Reporte De Caso**
Génessis Maldonado, Carlos Paredes, Paul Mejía, Ernesto Fabre, Isabel M. Salcedo, María I. Sanchez
- 105 **Encefalitis Límbica Autoinmune Asociada a Anticuerpos LGI1: Presentación de un Caso y Revisión de la Bibliografía**
María Pilar Navarro-Pérez, Elena Bellosta-Diag, Cristina Pérez-Lázaro, Sonia Santos-Lasaosa, José Ángel Mauri-Llerda
- 109 **Disfunción Mioneural Periférica Como Único Elemento Para el Diagnóstico de la Distrofia Miotónica Tipo I.**
Andrés Ruiz-Flores, Katherine Simbaña-Rivera, Lenin Gómez-Barreno, Clara Paz, Eduardo Vasconez, Alfredo Borrero, María Emilia Arteaga-Espinosa, Esteban Ortiz-Prado
- 117 **Imitador de Ictus Debido a Trombosis Venosa Cerebral Stroke Mimic Due To Cerebral Venous Thrombosis**
Abel Alejandro Sanabria-Sanchinell, Yoell David Bautista-Esquivel, Edwin Stanly Escobar-Pineda, Waleska Madrid-Rubi
- 120 **Síndrome de Embolia Grasa Postraumática, Síntomas Neurológicos Sin Clínica Respiratoria en Ausencia de Foramen Oval Permeable**
Jorge Luis Vélez-Paez, Mario Patricio Montalvo-Villagómez, Wendy Milagros Tercero-Martínez, Pablo René Morocho-Jaramillo, Amparo Rocío Basantes Sánchez, Humberto Daniel Paredes Haro

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, P.O.BOX 09-04-462 Policentro, Código Postal 090510, Guayaquil, Ecuador. E-mail: revecutneurolog@gmail.com.

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

Editorial

- 7 **Is It Possible To Regulate The Service Chief Competition? The Importance Of Change And Diversity**
Carlos Valencia Calderón

Letter to the Editor

- 9 **Development Of Publications On Neurology In Latin America Through The Scimago Journal And Country Rank**
Joel I. Atencio-Paulino, Carlos Sedano, Elmer Castañeda
- 11 **Training Of Behavior Technicians In Florida (RBT)**
Yarelis Castellanos-Vargas

- 12 **The Wiwanitkit Affair**
Oscar H. Del Brutto

- 13 **Journals Indexed In Scopus In Ecuador: A Pending Topic**
Miguel Angel Garcia-Bereguain

Original Articles

- 15 **Neuro-Psychiatric Diseases In Primary Care In A Rural Area Of The Ecuadorian Highlands 2018**
María José Cañizares-Villalba, Diego Vásquez-Cedeño
- 19 **Midline Cava And Limbic System Dysfunction In Community-Dwelling Individuals Aged ≥ 20 Years Living In Rural Ecuador. A Case-Control Study Nested To A Population-Based Cohort**
Oscar H. Del Brutto, Diego Estrella, Robertino M. Mera, Jaydon Kiernan, Paul Castle, and Mark J. Sedler
- 25 **Apparent Diffusion Coefficient In Brain Tissue: Values Of Normality In Clinically Healthy Colombian Population**
Camilo A. Diaz-Rojas, Ana M. Quintero, David S. Romero-Leal, Kelly P. Estrada-Orozco
- 33 **Psychometric Properties Of ADHD Rating Scale In School Context**
Carlos Ramos-Galarza, Pamela Acosta-Rodas, Valentina Ramos
- 41 **Inhibitory Control and Symptomatology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder**
Carlos Ramos-Galarza, Pamela Acosta-Rodas, Claudia Pérez-Salas, Valentina Ramos
- 47 **Levene Ventricular Index And Measurement Of The Third Ventricle In Ecuadorian Neonates By Means Of Cerebral Ultrasound**
Claudio Scherle-Matamoros, Tatiana Escobedo-Sevila, Miladys Landrian-Monzón, Pablo Olmedo-Ayala
- 52 **Parental Perception In Children With Executive Deficits Who Have Learning Difficulties in Mathematics**
Felipe Webster, María José Piedra, Fernando Estévez
- Review Articles
- 59 **Perspectives On The Pharmacologic Management Of Epilepsy: A Comprehensive Review**
Luis E. Aguirre, Andres De Leon-Benedetti

- 68 **First Seizure In Adults: Epilepsy Or Not?**
Mónica Alonso Niño, Mario Montoya Jaramillo

- 73 **Neurobiological Basis Of Sleep**
Patricio Benavides-Endara, Carlos Ramos-Galarza

- 81 **Reversible Posterior Encephalopathy associated with Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Case Report and Review Of Literature**
María Belén Cordero-Pérez, Julie Abifandi-Valverde, Roberto Rodríguez-Díaz, Filadelfo Saltos-Mata

Case Reports

- 87 **Posterior Reversible Encephalopathy Síndrome of Atypical Etiology**
Margarita Amancha, Andrea García, Jennifer Gonzalez, Tomás Alarcón Aviles
- 94 **Facial Palsy Secondary To Arteritis Of The Internal Carotid Artery In A School Patient**
Oscar Espitia-Segura, Natalia Penagos, Ricardo Hernández-Sarmiento
- 98 **Rapidly Progressive Dementia As A Manifestation Of Relapse In Mantle Cell Lymphoma: Experience In Diagnosis And Treatment**
Julian Gutiérrez Baquero, Juan Pablo Duran Ayllon, Miguel Silva Soler
- 101 **Schwannoma With A Non-Frequent Location In Pediatric Patient. Case Report**
Génessis Maldonado, Carlos Paredes, Paul Mejía, Ernesto Fabre, Isabel M. Salcedo, María I. Sanchez
- 105 **Autoimmune Limbic Encephalitis Associated With LGI1 Antibodies: Case Report And Review Of The Literature**
María Pilar Navarro-Pérez, Elena Bellosa-Diago, Cristina Pérez-Lázaro, Sonia Santos-Lasaosa, José Ángel Mauri-Llerda
- 109 **Myoneural Dysfunction For The Diagnosis Of Myotonic Dystrophy Type I**
Andrés Ruiz-Flores, Katherine Simbaña-Rivera, Lenin Gómez-Barreno, Clara Paz, Eduardo Vasconez, Alfredo Borrero, María Emilia Arteaga-Espinosa, Esteban Ortiz-Prado
- 117 **Imitador de Ictus Debido a Trombosis Venosa Cerebral Stroke Mimic Due To Cerebral Venous Thrombosis**
Abel Alejandro Sanabria-Sanchinel, Yoell David Bautista-Esquivel, Edwin Stanly Escobar-Pineda, Waleska Madrid-Rubi
- 120 **Posttraumatic Fat Embolism Syndrome, Neurological Symptoms Without Respiratory Symptoms In The Absence Of Permeable Foramen Ovale.**
Jorge Luis Vélez-Paez, Mario Patricio Montalvo-Villagómez, Wendy Milagros Tercero-Martínez, Pablo René Morocho-Jaramillo, Amparo Rocío Basantes Sánchez, Humberto Daniel Paredes Haro

NORMAS PARA PUBLICACIÓN

La Revista Ecuatoriana de Neurología invita a todos los profesionales a enviar trabajos científicos para que sean considerados para publicación, previa clasificación del Comité Revisor. Los manuscritos deben ser enviados al correo electrónico de la Revista Ecuatoriana de Neurología: revecuatneurol@gmail.com. Los trabajos aceptados lo serán bajo el entendimiento de que no han sido publicados previamente, ni lo serán, en otra revista sin el consentimiento escrito del Editor, y pasan a ser propiedad de la Revista Ecuatoriana de Neurología.

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

Los autores deben ajustarse a las siguientes normas en la preparación de manuscritos:

A. Los manuscritos deben ser realizados en *Microsoft Word*. Se debe enviar el documento junto con las tablas y figuras correspondientes al correo electrónico: revecuatneurol@gmail.com.

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, la institución a la que pertenece y la dirección completa del autor que será encargado de la correspondencia concerniente a dicho artículo. Para evitar la confusión con el nombre de los autores a nivel internacional, el apellido paterno y materno —en caso de que se desee incluirlo— serán unidos por un guión.

C. Los 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. Los trabajos de revisión y los reportes de casos clínicos también deben tener un resumen, cuya extensión dependerá de la tamaño del manuscrito.

D. Los Artículos Originales deben tener las siguientes secciones: Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Conclusiones. Su longitud debe ser no mayor a 30.000 caracteres, incluyendo espacios, título, resumen, tablas, pies de figuras y anexos. Se pueden incluir un máximo de 6 figuras y 3 tablas.

E. Los Reportes de Casos Clínicos deben incluir una breve introducción, la descripción completa del caso y un comentario final sobre los aspectos relevantes de dicho caso. Su longitud debe ser no mayor a 20.000 caracteres, incluyendo espacios, título, resumen, tablas, pies de figuras y anexos —hasta 3 figuras y 2 tablas.

F. El formato de **los Trabajos de Revisión** 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. Se aceptarán hasta 6 figuras y 3 tablas.

G. Las Cartas al Editor son bienvenidas. Deben ser escritas a doble espacio, y no mayor de 300 palabras. Pueden incluir una figura y hasta cinco referencias bibliográficas. Tratarán sobre temas neurológicos generales o sobre comentarios de artículos publicados en números previos de la revista.

H. Las tablas deben ser incluidas en una página aparte, numeradas consecutivamente de acuerdo a su ubicación en el texto. Deben llevar a un pie explicativo conciso. Se evitará el exceso de tablas, evitando repetir en el texto lo que se exprese en ellas. **Si las tablas han sido hechas en Excel, deben adjuntarse, también, los documentos originales.**

I. Los gráficos y fotografías deben ser enviados por separado, en formato JPEG o EPS, 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.**

Los pies de foto deben estar en un documento separado de *Microsoft Word*. Se recomienda utilizar únicamente aquellas fotografías que contribuyan significativamente al texto. Las fotografías en color serán aceptadas si aportan datos que no pueden ser revelados en fotografías en blanco y negro. 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.

J. Las referencias bibliográficas deben ser escritas en una página aparte, a doble espacio, y estar ordenadas de acuerdo a su aparición en el texto (**no** por orden alfabético de los autores). 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 veracidad de las referencias y de su correcta transcripción. Las referencias deberán seguir el estilo y puntuación de los siguientes ejemplos:

Referencias de Revistas:

Sommer C, Schroder JM. Hereditary motor and sensory neuropathy with optic atrophy. *Arch Neurol* 1989; 46:973-977.

Referencias de Libros:

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

K. 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 Revisor, previa aceptación para su publicación.

L. Los manuscritos que no se acepten para publicación no serán devueltos. Los autores únicamente recibirán una carta explicando los motivos de la no aceptación, así como las figuras de dicho manuscrito. 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.

¿Es Posible Regular Concursos de Jefaturas de Servicio?
La Importancia del Cambio y la Diversidad
*Is It Possible To Regulate The Service Chief Competition?
The Importance Of Change And Diversity*

Dr. Carlos Valencia Calderón, MD, PhD

Se nos pide tener iniciativas, ser activos, proactivos, protagonistas de cambios o leyes que transformen positivamente nuestra sociedad. Con plena conciencia de nuestra participación como ciudadanos, creyentes en el desarrollo de la sociedad, esta carta editorial representa un aporte a la misma sociedad, con disponibilidad desinteresada, servicio generoso y solidaridad profunda. El hábitat natural de este editorial tiene que ser ineludiblemente la Revista Ecuatoriana de Neurología.

Después de haber vivido muchos años en el exterior, conociendo sistemas sanitarios evolucionados y de alta competencia asistencial, científica y tecnológica, me dirijo a ustedes para exponerles una situación compleja que vive el sistema sanitario público de nuestro país.

Como investigador senior del proyecto Prometeo de la Senescyt durante tres años, como evaluador del CEAACES de la Carrera de Medicina de Ecuador, como médico tratante de hospitales públicos durante 21 años, y como ex-director del Departamento de Docencia e Investigación de un hospital de referencia nacional, he tenido la oportunidad de evaluar diferentes facultades de medicina del país, de visitar diferentes servicios hospitalarios, y de tratar personalmente con centenares de médicos generales en funciones asistenciales y médicos residentes de postgrado de casi todas las especialidades clínicas y quirúrgicas. Esto me ha permitido percibir una delicada situación que afecta a todo el país, que es la permanencia de muchos años de jefes de servicios (situación que está desapareciendo en muchos centros internacionales de renombre). La mayoría de las veces estos puestos son obtenidos por encargos y no por concursos de merecimiento y oposición. Actualmente existen servicios hospitalarios públicos con jefes de servicios que tienen 10, 15 y 20 años en sus cargos. En otros casos, las autori-

dades hospitalarias encargan las jefaturas de servicio a profesionales que nunca ganaron un concurso o sin el título de especialistas que corresponde a dicha especialidad. Muchas veces se escucha decir que las jefaturas son cargos de confianza de las autoridades administrativas, o una forma de mantener el statu quo.

Esta situación favorece a la falta de equidad, vulnera la meritocracia, produce un aposentamiento en los procesos y protocolos, permite un manejo de los servicios asistenciales a conveniencia de sus jefaturas, y a las indicaciones de tratamientos que no pueden ser cuestionados por el equipo de médicos tratantes de los servicios. En otras ocasiones, a vista y paciencia —y penoso aprendizaje— de residentes, de rotantes y de estudiantes de pregrado, los pases de visita y las sesiones clínicas de los servicios se convierten en verdaderos campos de batalla entre el jefe de servicio y el médico tratante "alfa" que considera que le robaron el concurso de la jefatura de servicio.

En muchos escenarios se habla de calidad y de excelencia, cualidades que exigimos a la hora de buscar centros educativos para nuestros hijos. Esta calidad y excelencia debe ir de la mano con la meritocracia de los docentes de dichas instituciones, así como de los profesionales sanitarios a los cuales solicitamos sus servicios.

A nivel internacional, y siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, las instituciones sanitarias deben manejar una triada funcional: asistencia, docencia e investigación. Esto debe exigirse en todos los hospitales públicos del país.

Internacionalmente, se realizan concursos públicos abiertos de las jefaturas de servicios con periodicidad de tres a cinco años, hecho que otorga igualdad a los candidatos más idóneos, hace más versátil la atención médica, favorece la sana competencia curricular y por ende favo-

rece también la triada funcional que recomienda la Organización Mundial de la Salud. Estos concursos, exponen públicamente los méritos de todos los concursantes.

La gestión de salud pública se ha vuelto propiedad de funcionarios de libre nombramiento que, en cargos nacionales, coordinaciones zonales y direcciones distritales permanecen desde hace años, a pesar de los cambios de administración estatal. La salud pública no puede permanecer entregada a un grupo de funcionarios intocables.

Por todo lo antes mencionado, pido en nombre del país, se considere la propuesta de normatizar concursos públicos para jefes de servicios clínicos, quirúrgicos y de diagnósticos en los hospitales públicos del todo el Ecuador. Concursos en los que los méritos (carpeta curricular) y la oposición (examen) pesen más que la entrevista (donde se pueden filtrar la influencia y los favores).

Consciente estoy de que es una tarea compleja, dificultada por muchas situaciones. La salud pública es un campo de discusión y debate políticos, pero las decisiones y políticas públicas tienen que descansar en sólidos y evidentes argumentos epidemiológicos, científicos y técnicos. La razón no pide fuerza; llevo siete años redactando pacientemente esta carta, rectificando mis intenciones más profundas y consultando con autoridades nacionales e internacionales. La aplicación de esta propuesta, lo puedo decir de forma categórica, solo puede traer beneficios al país.

A las autoridades del país (esta carta ha sido enviada a dos Presidentes y a cuatro Ministras de Salud), les pido que se considere esta propuesta que debe partir de un levantamiento de información de las jefaturas de servicios de todos los hospitales públicos del país, presentar gráficamente el estado de antigüedad a nivel nacional y justificar la necesidad de los concursos y los beneficios de dicho proceso.

Propongo un paradigma, esto es, un modelo a seguir en campos diferentes a la medicina, como en la educación, en la justicia; propongo una revolución científica — asistencial, y este nuevo paradigma es inconmensurable con respecto a la situación actual.

Al estimado lector, no le pregunto si está de acuerdo o no con esta propuesta pero si le pido que considere si la misma podría contribuir reducir los lamentables y bochornosos manejos de los bienes públicos de nuestros hospitales. Por un momento dejemos escapar la imaginación enfocándonos en dos grandes escenarios:

1. ¿Qué pasaría si esto se aplicase en diferentes espacios (por ejemplo, para asignación de ministerios de gobierno, de gerencias y direcciones hospitalarias, de rectores de universidades, de decanos de facultades, de jueces de la corte suprema de justicia, de ...?)
2. ¿Qué pasaría si esta propuesta se aplicase a través de una encuesta digital masiva en redes sociales?

Desarrollo de las Publicaciones Sobre Neurología en Latinoamérica
A Través del SCImago Journal And Country Rank
*Development Of Publications On Neurology In Latin America Through
The Scimago Journal And Country Rank*

Joel I. Atencio-Paulino,^{1,b} Carlos Sedano,^{1,a} Elmer Castañeda,^{1,2,a}

Estimada Editora:

Desde que se fundó la “Revista Ecuatoriana de Neurología” por uno de los pioneros como el Dr. Oscar Del Brutto, uno de los pilares fue la producción de conocimiento nuevo, en colaboración con otros países y ser una de las revistas referentes en Latinoamérica!¹

La revisión bibliométrica es una herramienta valiosa para evaluar el impacto que tienen las revistas en la comunidad científica, es así que en una revisión en lengua española sobre la publicación en Neurología en el año 2007 fue que, dentro de las 10 áreas temáticas biomédicas, el área de neurociencias ocupaba un buen lugar por su carácter investigativo cuantitativo como cualitativo, solo superada por el área de biología–bioquímica; además de que se registraron 16 revistas españolas de neurología.²

Una de las maneras de medir el impacto científico de las revistas es el (SJR) de SCOPUS y que puede ser consultada en el SCImago Journal and Country Rank. Por este motivo se analizó de dicho portal el índice (SJR) de las revistas en la subcategoría: “Neurology (clinical)” en “Latin America.”³ Determinándose que entre los años 1999-2018 la mejor revista con el índice (SJR) fue la revista “Arquivos de Neuro-Psiquiatria” de Brazil, además que la “Revista Ecuatoriana de Neurología” de Ecuador ocupó el quinto puesto con un H index=4 esto visto en la figura 1.

Estudios bibliométricos en Cuba como “El Centro Internacional de restauración neurológica” (CIREN) evaluó su producción científica determinando que entre los años 1989-2013 el 35% de los artículos son publicados en revistas de impacto y 28% en colaboración con instituciones nacionales e internacionales.⁴ Así por su parte en Perú se identificó que las publicaciones en Neurología la cantidad de artículos entre los años 1999-2018 fue un total de 337, a diferencia del Ecuador que fue 518.⁵

La labor de la Revista Ecuatoriana de Neurología es inconmensurable por ser la revista en lengua española con mejor impacto en Latinoamérica desarrollando más colaboraciones con países de nuestra región.

Referencias

1. González-Andrade F, Aguinaga G. Las revistas científicas biomédicas en Ecuador: datos y reflexiones sobre el pasado, presente y futuro de las publicaciones periódicas. Rev Fac Cienc Médicas Quito. 2018;43(1):105-24.
2. González de Dios J, Sempere A, Aleixandre-Benavent R. Biomedical publications in Spain on debate (I): state of neurological journals. Rev Neurol. 2007;44(1):32-42.

¹Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional del Centro del Perú

²Red de Salud de Satipo-Junín

³Médico-Cirujano

⁴Estudiante de Medicina

Correspondencia:

Joel Atencio

Jr. Zorritos 1399, Block 42. Dept. 403, Cercado de Lima; código postal: 5112006; Cel: +51927999363

E-mail: joel_005@yahoo.com

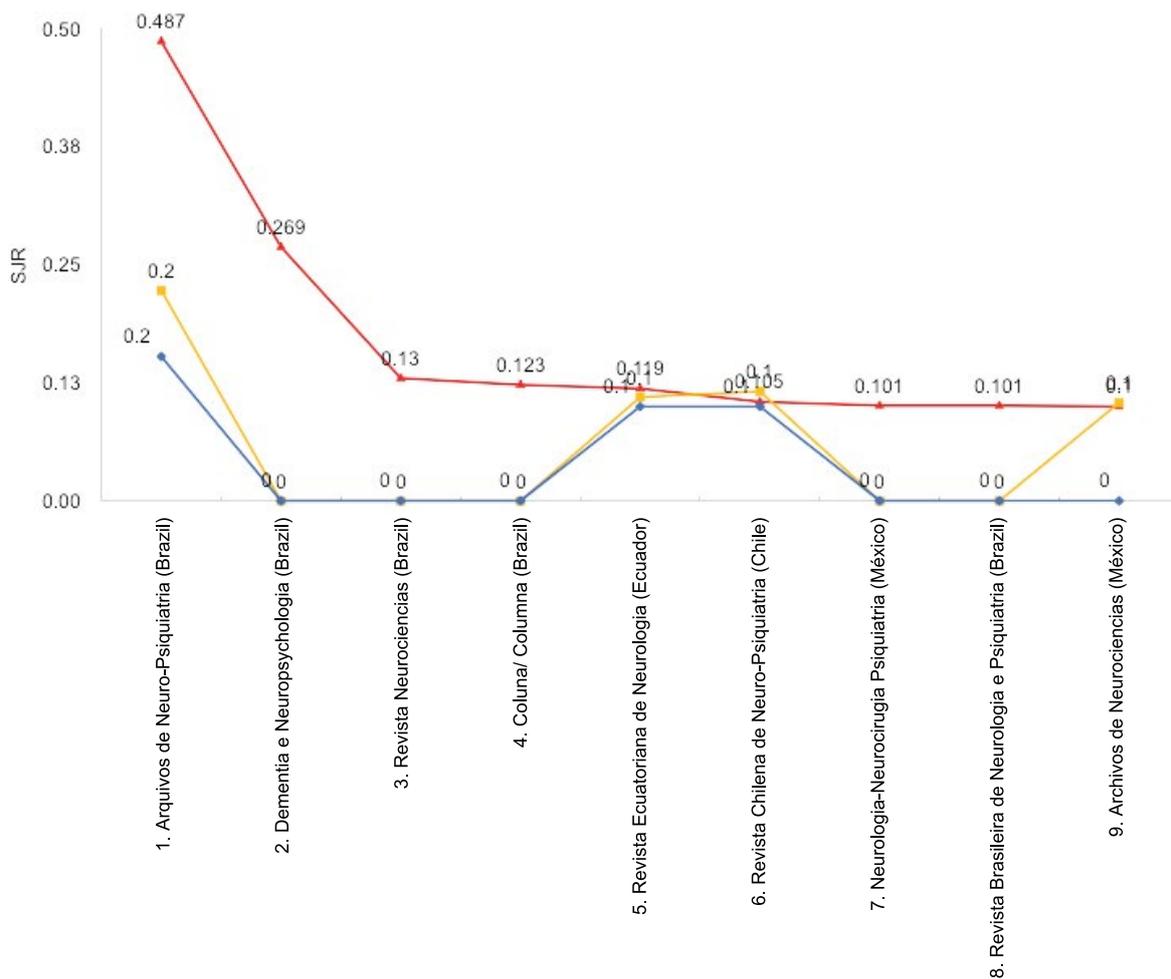


Figura 1. Indicadores de impacto (SJR) de las 9 primeras revistas en la categoría “Neurology (clinical)” en Latinoamérica periodo (1999-2018). Fuente: Scimago journal and country rank.

- Scimago. Scimago Journal & Country Rank. Madrid: Scimago; 2019. (Fecha de acceso setiembre del 2019) Disponible en: <https://www.scimagojr.com/countryrank.php>
- Rodríguez M, Araujo J, Carballo M, Macías R, Arencibia R. Estudio bibliométrico de la producción científica en revistas de impacto del Centro Internacional de Restauración Neurológica. Rev CENIC Cienc Quím. 2015;46:126-31.
- Atencio-Paulino J, Paucar-Huaman W, Condor-Elizarbe I. Publicación científica en especialidades de Neurología y Psiquiatria en el Perú a través del SCImago Journal and Country Rank. Rev Neuropsiquiatr. 2019;82:227.

Palabras clave: Neurología; Investigación; Publicaciones; Latinoamérica.

Conflictos de intereses: Declaramos bajo juramento que no tenemos ningún conflicto de interés: ninguno de los autores del artículo presentado ni sus familiares inmediatos tenemos un acuerdo financiero o afiliación importante con productos y servicios empleados o abordados en el artículo o cualquier otro posible sesgo potencial en contra de otro producto, servicio o Institución.

Agradecimiento: Al Dr. Danilo Antonio Morales Morales, neurocirujano, docente de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Centro del Perú.

La Formación de los Técnicos de Conducta en la Florida (RBT/TC) *Training Of Behavior Technicians In Florida (RBT)*

RBT. Yarelis Castellanos-Vargas

Estimada editora:

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) ha aumentado vertiginosamente en la última década en el estado de Florida. Según las evidencias estadísticas uno de cada 68 niños puede sufrir algún trastorno relacionado con el autismo.¹ Como parte de una gran potencia mundial se destinan recursos y esfuerzos en función del diagnóstico, investigaciones y rehabilitación de dicho trastorno. Teniendo en cuenta que la medicina es una noble profesión se requieren además alta capacidad intelectual y altos valores éticos y humanos²

Consideramos que alrededor del TEA, su intervención y tratamiento, el Técnico de Conducta (T.C.) juega un papel importante en este proceso considerado por la autora como: eslabón primario facilitador del desarrollo y la inserción de individuos a Servicios Clínicos de Rehabilitación y Programas de Escuelas Públicas.

Aún así surge una gran pregunta ¿Está el T.C. óptimamente preparado para asumir la tarea de implementar tratamientos en función de la regulación de las conductas socialmente mal adaptadas? Según el sitio oficial del BOARD para analistas de conductas y terapeutas que implementan Análisis de Conducta Aplicado (ABA por sus siglas en inglés), son aptos para trabajar directamente con los individuos en cuestión después de un “corto curso, que enseña a los RBTs (Registered Behavior Technician, por sus siglas en inglés) cómo prepararse para sesiones de ABA, colectando data, y cómo ponerlo en gráficos. El técnico aprende a describir conductas con palabras claras, ayuda con asesoramientos, y entrena (...) en la manera correcta de ABA”³ Una vez concluido el curso son sometidos a un test con un supervisor y se le otorga el listo para el test final, el cual es más complejo y extenso comparado con los pasos anteriores. Todos estos factores hacen considerar un cambio en los pasos previos a una aplicación de trabajo con semejante responsabilidad social. El estado

de la Florida está listo para considerar la puesta en práctica de un programa educativo como soporte teórico antes de enfrentarse a tan particular práctica. El TEA puede coexistir con enfermedades más complejas como epilepsias, neurosis, psicosis requiriendo conocimientos previos que no se limitan a implementar programas de Conducta Verbal, Relaciones Sociales o Terapia Ocupacional.

Cambios previos han sido hechos. Aún así, un cambio se impone en la formación de los T.C. que complementen ese potencial humano con conocimiento teórico. Hay que alcanzar mejor docencia para los que optan por esta modalidad, sin que abandonen tan noble tarea por falta de soporte y entendimiento. Debemos eliminar los precedentes carentes de docencia e investigación y proyectar programas que deriven en un incremento de material para la consulta, facilitando la auto superación.

Teniendo en cuenta que la base de todo servicio clínico y de neurología moderna es la organización y ejecución de un buen programa de residencia,⁴ en un estado como la Florida es inconcebible la no existencia del mismo. No debe ser muy extenso pero tampoco tan corto como 40 horas del curso y un poco más contando las supervisadas. Las clínicas y hospitales pueden incrementar la calidad de los servicios y por consiguiente lograr un mayor desarrollo de habilidades socio-emocionales y de conducta social, con terapeutas más profesionalmente preparados.

Referencias

1. Castropé, D. El cuarto condado con más niños autistas en EE.UU. Diariolasmaericas.com/florida/Miami-dade-el-cuarto-condado-mas-ninos-eeuu-N4100517 [citada 03 de septiembre de 2019]; [aprox.5p]
2. Diaz Calderón, E. La Formación de los Neurólogos del Siglo 21. *Rev. Ecuat. Neurol.* Vol 21 N0 1-3, 2012
3. Web site. Abaespanol.bravesites.com/cedential-en-rbt. [citada 03 de septiembre de 2019]; [aprox.3p]

The Wiwanitkit Affair

La Aventura de Wiwanitkit

Oscar H. Del Brutto, MD

Dear Editor – I would like to call to your attention and that of the editors of other medical journals to an uncommon situation that may represent a case of scientific misconduct. During the past years, I have received several “letters to the editor” written by Dr. Viroj Wiwanitkit (Bangkok, Thailand), commenting on my publications on neurocysticercosis. While those letters were not hostile, they included useless comments and were clearly written by a person that is not familiar with this disease. Intrigued for this attitude, I performed a PubMed search up to October 27, 2019 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=wiwanitkit+v>) on the scientific production of this physician and could find that he has written 2,331 papers during the past 20 years (with a mean of more than 116 papers per year), the vast majority of which were letters to the editor. The problem that I see is that the letters were related to such different topics of medicine that it is hard to believe that they have been written by the same person. Indeed, topics ranged from infectious diseases to nephrology, cancer, hematology, trace elements, pediatrics, surgery, and so on. In other words, virtually all topics and specialties of medical sciences (from basic to clinical and surgical) have been covered in such letters. Such a number of papers surpass the scientific production of almost all medical scientists, even that of some Nobel laureates such as D. Carleton Gajdusek and Stanley B. Prusiner (568 and 508 papers in MEDLINE, respectively).

Besides his multifaceted knowledge, Wiwanitkit seems to be simultaneously affiliated (in the past two years) to at least four institutions located in four different countries, including the Department of Biological Science, Joseph Ayobabalola University, Ikeji-Ara-

keji, Nigeria; The Dr. DY Patil University, Pune, India; The Hainan Medical College, Haikou, China; and The Surindra Rajabhat University, Surin, Thailand. This talks about the “versatility” of this young investigator.

In what I believe is a paradox, Wiwanitkit has even written a letter about “ghostwriting” and realized that this is a problem in Asia, where honoraria given to seniors investigators for the production of medical students is a common practice [Wiwanitkit V. Ghostwriting: an existing problem. *Am J Med* 2012;125(10):e17]. In my opinion, the “highly prolific” medical production of Wiwanitkit must be monitored to reduce the probable increasing prevalence of “ghostwriting” or, even worst, of “waste-writing” as seems to be this particular case. As a final comment, those 2,331 papers have been published in at least a similar number of pages of medical journals (in print or online), a space that could have been better used for publication of some real and interesting medical work that has not been accepted just because “lack of space” (a common excuse given by medical editors rejecting a paper without review). It is time for medical journals to pay more attention to the seriousness of their contributors and stop including in their issues what could be called “rubbish writing.”

Keywords: *Medical misconduct, Ghost writing, Wiwanitkit.*

Palabras claves: *Mala conducta médica, escritores fantasmas, Wiwanitkit.*

Conflicts of interest: *Nothing to disclose.*

Revistas Indexadas en Scopus en Ecuador: La Asignatura Pendiente

Journals Indexed In Scopus In Ecuador: A Pending Topic

Miguel Angel Garcia-Bereguain, PhD

Estimada editora:

He leído con interés la reciente carta al editor de Rodríguez-Morales y colaboradores,¹ donde se hace un análisis de la situación actual en cuanto a producción de artículos científicos en América Latina. Se detalla la notable mejoría en la producción científica de Ecuador y otros países vecinos en los últimos años. Sin embargo, se destaca acertadamente la dificultad que supone la escasez de revistas científicas indexadas en bases de datos como Scopus a la hora de aumentar la producción científica en nuestros países. Este problema que los autores identifican como endémico de nuestra región, es particularmente acuciante para Ecuador, hasta el punto que resulta ciertamente sorprendente el enorme incremento en la producción de artículos científicos que destacan Rodríguez-Morales y colaboradores,¹ a la luz de los datos que a continuación detallaré.

Si tomamos como referencia la base de datos Scimago/Scopus para clasificar los países de América Latina en base a su producción científica, se obtienen los siguientes resultados para los 10 primeros clasificados (entre paréntesis se indica el número de documentos indexados): 1. Brasil (938.352); 2. México (318.095); 3. Argentina (209.294); 4. Chile (147.389); 5. Colombia (99.301); 6. Venezuela (40.072); 7. Cuba (39.570); 8. Perú (25.175); 9. Uruguay (19.229); 10. Ecuador (18.795).

Tomando nuevamente la base de datos Scimago/Scopus, podemos clasificar nuevamente a los países de América Latina en base al número de revistas indexadas en Scopus con que cuentan, siendo los 10 primeros clasificados los siguientes (entre paréntesis se indica el número de revistas indexadas): 1. Brasil (378); 2. México (114); 3. Chile (102); 4. Colombia (99); 5. Argentina (64); 6. Venezuela (39); 7. Cuba (25); 8. Perú (9); 9. Ecuador (2); 10. Uruguay (1).

Comparando ambas clasificaciones se observa que hay una correlación positiva entre el número de artículos científicos indexados en Scopus en un país y el número de revistas indexadas con que ese país cuenta, con alguna excepción a esta norma como Argentina, que es tercero en producción pese a ser quinto en número de revistas. Sin embargo, es particularmente llamativo el caso de Ecuador, donde sólo existen 2 revistas indexadas en Scopus (una de ellas la Revista Ecuatoriana de Neurología) del total de 848 revistas indexadas en dicha base en América Latina. Si se observan los dos seriales expuestos en los párrafos anteriores, la producción de artículos de Ecuador es cercana al 20% de la de Colombia, 50% de la de Venezuela o Cuba y 75% de la de Perú. Por el contrario, Ecuador cuenta con un 2%, 5%, 8% y 25% de revistas indexadas en Scopus comparado con Colombia, Venezuela, Cuba y Perú, respectivamente. En definitiva, existe un enorme desfase entre la producción de artículos y el número de revistas indexadas en Ecuador.

La existencia de revistas indexadas en bases de datos internacionales como Scopus en un país determinado permite no sólo la publicación en la lengua materna de los autores, sino además que puedan ser publicados resultados de un interés regional y no necesariamente global. En definitiva, supone un catalizador de la producción científica de calidad en el país que a nivel global es frecuentemente evaluada tomando como referencia dichas bases de datos (muchos de los rankings mundiales de universidades toman como referencia estas bases de datos como Scopus para medir la producción científica de una universidad).

Como bien indican Rodríguez-Morales y colaboradores, el aumento de la producción de artículos científicos indexados en Scopus en Ecuador ha sido espec-

tacular en los últimos años.¹ Sin embargo, mantenemos como asignatura pendiente la generación de un número de revistas nacionales indexadas en Scopus acorde con nuestra producción. Si la comunidad científica ecuatoriana ha conseguido notables mejoras en producción con este handicap, sólo cabe esperar que se alcancen cotas aún más extraordinarias con el aumento del número de revistas científicas nacionales indexadas. Este debe ser un esfuerzo colectivo de universidades, centros de investigación, hospitales, colegios profesionales y la academia

ecuatoriana en general. La Revista Ecuatoriana de Neurología ha sabido ser pionera en este ámbito, demostrando que puede haber revistas científicas ecuatorianas de calidad internacional.

Referencias

1. Rodríguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Rodríguez-Morales AG. Publicar Desde América Latina. ¿En dónde estamos? Rev Ecuat Neurol 2018; Vol 27 (3) 12-14.

Enfermedades Neuro-Psiquiátricas en Atención Primaria en una Zona Rural de la Sierra Ecuatoriana en el 2018

Neuro-Psychiatric Diseases In Primary Care In A Rural Area Of The Ecuadorian Highlands 2018

María José Cañizares-Villalba, MD,¹ Diego Vásquez-Cedeño, MD¹

Resumen

Objetivo: Determinar datos epidemiológicos de enfermedades neuro-psiquiátricas de la sierra ecuatoriana en el año 2018.

Metodología: La muestra corresponde a una población indígena del norte de la sierra ecuatoriana, los datos fueron recolectados retrospectivamente obtenidos de la consulta externa del centro de salud en el año 2018. Fueron consideradas las patologías neurológicas y de salud mental codificadas en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). **Resultados:** Del total de consultas de medicina registradas, 521 correspondieron a diagnósticos neuro-psiquiátricos (4,07%). La mayoría de los pacientes fueron mujeres 66.79%. El promedio de la edad fue de 39.22 años IC 95% 37.17-41.26. La autoidentificación étnica fue indígena en el 90.79%. La patología neurológica más frecuente observada fue el espectro de cefaleas incluyendo migraña, cefalea tensional y cefalea con 240 casos; y la psiquiátrica de trastorno mental y del comportamiento con 18 casos. Además, se encontró que las mujeres con mayor edad están más predispuestas a padecer estas enfermedades. **Conclusiones:** La integración de los servicios neurológicos y psiquiátricos en la atención primaria de salud debería ser un objetivo político importante en nuestro país para el diagnóstico precoz y tratamiento de estas patologías con gran impacto en la salud.

Palabras clave: Atención primaria, Neurología, Psiquiatría, Epidemiología, Ecuador

Absract

Aim: To provide epidemiological data of neuro-psychiatric diseases. **Methods:** The sample corresponds to a native population of the northern Ecuadorian highlands, the data was retrospectively collected obtained from daily records of the health center in 2018. Neurological and mental health pathologies codified in ICD-10 were considered. **Results:** Of the total registered medical consultations, 521 corresponded to neuro-psychiatric diagnoses (4.07%). The majority of patients were women 66.79%. The average age was 39.22 years old 95% CI 37.17-41.26. Ethnic self-identification was native in 90.79%. The most frequent neurological pathology observed was the spectrum of headaches including migraine, tension headache and headache with 240 cases; and the psychiatric mental and behavioral disorder with 18 cases. It was also found that older women are more predisposed to suffer from these diseases. **Conclusions:** The integration of neurological and psychiatric services in primary health care should be an important political objective in our country for the early diagnosis and treatment of these pathologies with great impact on health.

Keywords: Primary care, Neurology, Psychiatry, Epidemiology, Ecuador

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 3, 2019

Introducción

Durante los últimos años la atención médica se ha basado cada vez más en promover la salud a través de la prevención y el tratamiento de enfermedades. Tanto en los países desarrollados y en vías de desarrollo existen sistemas de salud basados en la atención primaria.¹

Según la OMS la atención primaria de salud es la asistencia sanitaria esencial accesible a todos los individuos y familias de la comunidad a través de medios aceptables para ellos, con su plena participación y a un costo asequible para la comunidad y el país.²

¹Facultad de Medicina. Universidad Católica Santiago de Guayaquil. Guayaquil-Ecuador

Correspondencia:
María José Cañizares Villalba, MD
Lomas de Urdesa. Calle Colinas MZ 23.
Guayaquil, Ecuador
E-mail: m_canizaresv@hotmail.com

La prestación de atención médica en los países en desarrollo varía de acuerdo a las necesidades y recursos, así como con la disponibilidad de varios tipos de profesionales médicos. Hay que recordar que la atención primaria representa el punto de entrada para la gran mayoría de las personas que buscan atención médica y para muchas personas es su único acceso a la medicina.

La misión de la salud pública es satisfacer el interés de la sociedad en garantizar condiciones en las que las personas puedan estar saludables. Las tres funciones básicas de salud pública son: la evaluación y el monitoreo de la salud de las comunidades y poblaciones en riesgo para identificar problemas y prioridades de salud, la formulación de políticas públicas diseñadas para resolver problemas y prioridades de salud locales y nacionales identificados, asegurarse de que todas las poblaciones tengan acceso a una atención adecuada y rentable, incluida la promoción de la salud y los servicios de prevención de enfermedades, y la evaluación de la eficacia de esa atención.³

Por lo tanto la atención en el primer nivel de salud de las enfermedades mentales y neurológicas, representaría la forma más segura de promover su prevención, detección temprana y tratamiento oportuno.¹ En Ecuador la atención médica se basa en el Manual del Modelo de Atención Integral de Salud (MAIS)⁴

La población estudiada proviene de un centro de salud de un área rural al norte de la zona Andina ecuatoriana al noreste de la provincia de Pichincha, a una altura de 3180 metros sobre el mar. Conformada por 16231 habitantes aproximadamente, autoidentificados como indígenas Kichwa Kayambi.⁵

Existen pocos estudios descritos en áreas rurales del Ecuador acerca de la epidemiología de enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Como han mencionado otros autores, Ecuador es un país con gran diversidad geográfica, étnica y cultural, por lo que resulta difícil extrapolar los resultados a toda la población.^{6,7}

El siguiente estudio tiene como objetivo determinar con datos epidemiológicos de enfermedades neurológicas y psiquiátricas de esta población del norte andino de nuestro país.

Materiales y Métodos

La etnia de la población estudiada es indígena Kichwa Kayambi. La información recolectada fue obtenida del Registro Diario Automatizado de Consultas y Atenciones Ambulatorias (RDACAA) de un centro de salud al sureste del cantón Cayambe en el año 2018, donde fueron incluidas las patologías neuro-psiquiátricas de acuerdo los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). Los diagnósticos fueron realizados por médicos generales y un médico familiar. Se midieron frecuencias, porcentajes, promedios, desviación estándar, T de student para variables cuantitativas: edad con sexo y edad con comorbilidad para cualitativas. Se utilizó el programa Stata versión 14.2 para Windows.

Resultados

Al sexo masculino le correspondieron 173 (33.21%) y al femenino 348 (66.79%). Gráfico 1.

El promedio de la edad fue de 39.22 años IC 95% 37.17-41.26.

Autoidentificación étnica del paciente correspondió a indígena en 473 casos (90.79%) y mestizos 48 casos (9.21%). Gráfico 2.

La tasa de morbilidad de primeras consultas 400 casos (76.78%) y subsecuentes fueron 121 casos (23.22%). La tabla 1 incluye sexo y morbilidad del paciente en donde la mayoría fueron primera consulta hombres 130 vs 43 consultas y mujeres 270 vs 78 consultas. Con una p de 0.534.

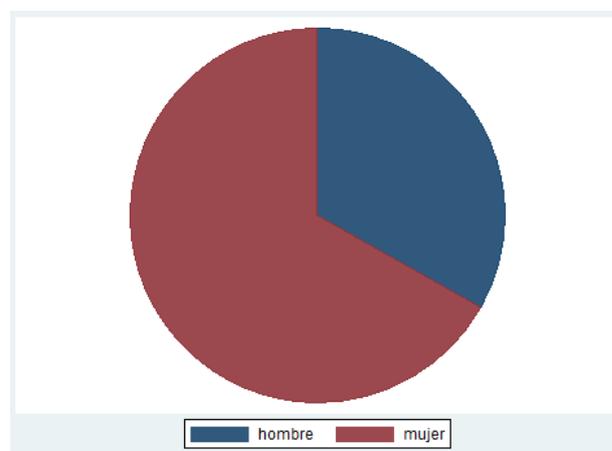


Gráfico 1.

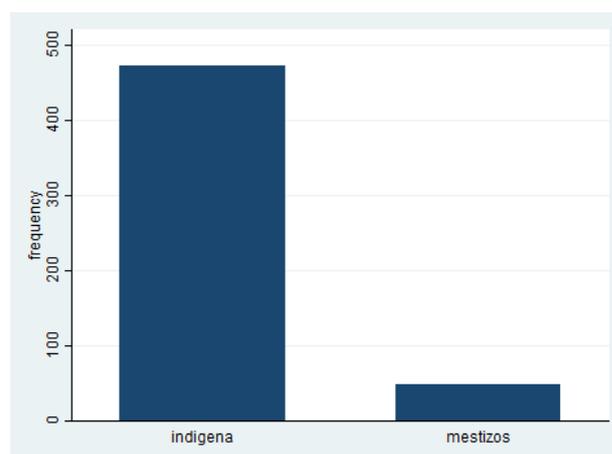


Gráfico 2.

Tabla 1. Sexo y morbilidad por paciente.

Sexo y Morbilidad por paciente - chi2			
Sexo	Morbilidad		Total
	Consultas 1	Consultas 2	
Hombre	130	43	173
Mujer	270	78	348
Total	400	121	521

Pearson chi2(1) = 0.3864 Pr = 0.534

De acuerdo al número de casos por morbilidad representado en la tabla 2 la edad cambia.

Del grupo de enfermedades psiquiátricas la más prevalentes fueron: retraso mental y del comportamiento 18 casos promedio 26.72 años DE 16.88. 7 casos de esquizofrenia promedio de edad 38.83 DE 12.6. Trastorno de ansiedad fueron 3 casos con promedio de edad 48.5 años DE 16.26.

En el grupo de enfermedades neurológicas, hubo 8 casos de migraña con un promedio de edad 35 años DE 19.5. Cefaleas tensionales 130 casos con promedio de edad 27.66 DE 19.63. Cefalea 102 casos promedio de edad 44.12 años DE 25.49. Epilepsia 36 casos promedio de edad 36.33 años DE 24.66. Otras convulsiones 3 casos promedio de edad 6.66 años DE 5.77. Se identificaron 4 casos de demencia con un promedio de edad de 80.5 años DE 1.7. Lumbago con ciática 31 casos promedio de

edad 56 años DE 22.46. Neuropatías 12 casos promedio de edad 33.66 años DE 19.93. Cervicalgia 11 casos promedio de edad 51.90 años DE 13.53. Neuralgia 7 casos promedio de edad 36.57 años DE 16.86. Parálisis de Bell 3 casos promedio de edad 52.33 años DE 35.23. Traumatismos 8 casos promedio de edad 27.25 años DE 35.04.

El T de student entre edad en años vs sexo: la mayoría fueron mujeres y el promedio fue mayor que los hombres con 42.79 años de mujeres vs 32.16 años en hombres. Con una p de $= < 0.00$.

La tabla 3 incluye años por morbilidad de la primeras consultas que son 400 con un promedio de edad de 41.01 años con diferencia en consultas subsecuentes de 121 con un promedio de 33.28 años. Con una p de 0.0017.

Discusión

El resultado más relevante del estudio fue que se encontró una baja prevalencia de enfermedades neuropsiquiátricas en comparación con el resto de consultas. El sexo dominante fue el femenino estos datos se correlacionan con los estudios de Wong-Achi⁶ y Moreno et al.⁷ La media de edad fue de 39.22 años DE 1.04 y es parecido a Moreno et al. Y un poco alejado de Wong-Achi.

A diferencia de los estudios de Wong y Moreno et al donde la población es Kiwcha- Kañari, la nuestra es Kiwcha-Kayambi representando el primer estudio neuroepidemiológico en el norte de la sierra ecuatoriana con población rural. Representando 90% indígenas, dato parecido a Moreno et al donde la población se autoidentificó en 65.8%, al contrario con Wong que corresponde a 5.7%.

En cuanto a primeras consultas los datos son parecidos a Wong-Achi que en su estudio fueron de 74.2%. La patología más frecuente observada fue el espectro de cefaleas incluyendo migraña, cefalea tensional y cefalea datos que se correlacionan con Wong-Achi y con Moreno et al.

Tabla 2. Frecuencias, media y DE de la Edad con las principales patologías encontradas.

Patología	N	Media	DE
Retraso mental y del comportamiento	18	26.72	16.88
Esquizofrenia	7	38.83	12.6
Trastornos de ansiedad	3	48.5	16.26
Migraña	8	35	19.5
Cefalea debido a tensión	130	27.66	19.63
Cefalea	102	44.12	25.49
Epilepsia	36	36.33	24.66
Otras convulsiones	3	6.66	5.77
Demencia y Alzheimer	4	80.5	1.7
Lumbago con ciática	31	56	22.46
Neuropatías	12	33.66	19.93
Neuralgias	7	36.57	16.86
Parálisis de Bell	3	52.33	35.23
Traumatismos craneoencefálicos	8	27.25	53.04

Tabla 3. Años por morbilidad asociado con consultas primeras y subsecuentes.

Edad - Morbilidad asociado a consultas							
Consulta	Obs	Media	Std. Err	DE	IC 95%		
1	400	410.175	1.215.468	2.430.935	38.62798	43.40702	
2	121	3.328.099	1.917.953	2.109.748	29.48358	37.0784	
combined		521	39.22073	1.04307	23.80852	37.17158	41.26988
diff		7.736508	2.449126	2.925089	12.54793		
diff = mean(1) - mean(2)				t = 3.1589			
Ho: diff = 0				degrees of freedom = 519			
Ha: diff < 0		Ha: diff != 0		Ha: diff > 0			
Pr(T < t) = 0.9992		Pr(T > t) = 0.0017		Pr(T > t) = 0.0008			

Existe un estudio realizado en Quito metropolitano con 3 centros de salud de atención primaria desde el año 2013 a 2016 sobre patologías psiquiátricas donde se encontró igualdad entre género y mayor frecuencia de patologías como retraso mental y del comportamiento como en nuestro estudio.⁸

Con respecto a tablas cruzadas como sexo y morbilidad en nuestro estudio la mayoría de nuestros pacientes fueron primeras consultas y menor porcentaje subsecuentes independientemente del sexo.

Conclusiones

Concluyendo con el estudio, las mujeres con mayor edad tienen como factor predisponente para patologías neuro-psiquiátricas en comparación con los hombres y evidenciamos que las primeras consultas son vitales porque incluye el 90% de los casos por lo cual la incorporación de la atención neurológica y psiquiátrica en el sistema de salud pública es ampliamente reconocida como una forma de mejorar la cobertura al proporcionar un servicio accesible y de bajo costo que involucra a las familias y la comunidad en la atención al paciente.

La evidencia limitada pero significativa de los países en desarrollo que han establecido tales programas indica que un medio factible y rentable para cumplir con este objetivo puede ser proporcionar diagnóstico y, en muchos casos, tratamiento para trastornos mentales en el primer punto de ingreso a la atención médica, en conjunto con el apoyo del segundo y tercer nivel de atención.⁹

La paradoja de la atención primaria es la observación de que los médicos de atención primaria brindan una atención de peor calidad para enfermedades específicas que los especialistas. Sin embargo, la atención primaria se asocia con una atención médica de mayor valor a nivel de toda la persona y una mejor salud, mayor equidad, menores costos y una mejor calidad de atención a nivel de las poblaciones.

Esta paradoja muestra que la evidencia científica actual específica de la enfermedad es inadecuada para conceptualizar, medir y pagar el desempeño de la atención médica. Desentrañar la paradoja de la atención primaria depende de comprender el valor agregado de integrar, priorizar, contextualizar y personalizar la atención de la salud a través de enfermedades agudas y crónicas,

problemas psicosociales y salud mental, prevención de enfermedades y optimización de la salud y el significado.¹⁰

El desarrollo de sistemas es necesario para integrar las fortalezas de la atención primaria y especializada para evitar consecuencias negativas involuntarias para la salud.

Referencias

1. Neurological, Psychiatric, and Developmental Disorders: Meeting the Challenge in the Developing World <http://www.nap.edu/catalog/10111.html>
2. Atención primaria en salud [Internet] [citado 20 de agosto de 2019] Disponible en: https://www.who.int/topics/primary_health_care/es/
3. Definición médica de salud pública. [Internet] [citado 20 de agosto de 2019] Disponible en: <https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=5120>
4. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Modelo de atención integral del Sistema Nacional de Salud [libro en línea]. MSP. 2013. Disponible en http://instituciones.msp.gob.ec/somossalud/images/documentos/guia/Manual_MAIS-MSP12.12.12.pdf
5. Cayambe turístico [Internet] [citado 20 de agosto de 2019] disponible en: <https://cayambeturismo.gob.ec/pages/datosgenerales.html>
6. Wong-Achi Xavier. Enfermedades neurológicas en atención primaria. Centro de salud de Ingapirca, Ecuador. *NEUROL ARG.* 2017;9(2):85–89
7. Moreno-Zambrano D, Penaherrera-Oviedo C, Santibáñez-Vásquez R. Prevalencia de enfermedades neurológicas en un centro de atención primaria en el Cantón Suscal, Ecuador. *Rev Mex Neuroci.* 2016;17:1–113
8. Gómez Vásquez Cristian. 2018. Repositorio Universidad Central del Ecuador. Prevalencia de Trastornos Mentales y del Comportamiento en el Primer Nivel de Atención de la Coordinación Zonal 9-Salud. Disponible en <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/15894>
9. Neurological, Psychiatric, and Developmental Disorders: Meeting the Challenge in the Developing World. Institute of Medicine (US) Committee on Nervous System Disorders in Developing Countries. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001 Disponible en: <http://www.nap.edu/catalog/10111.html>
10. Stange, K. C., & Ferrer, R. L. (2009). The paradox of primary care. *Annals of family medicine*, 7(4), 293–299. doi:10.1370/afm.1023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2713149/>

Midline Cava And Limbic System Dysfunction In Community-Dwelling Individuals Aged ≥ 20 Years Living In Rural Ecuador.

A Case-Control Study Nested To A Population-Based Cohort

Cavum de Línea Media y Disfunción del Sistema Límbico en Individuos de 20 Años o Más Que Viven en Zonas Rurales Del Litoral Ecuatoriano. Estudio de Caso-Control Anidado en Una Cohorte Poblacional

Oscar H. Del Brutto, MD,¹ Diego Estrella, MD,² Robertino M. Mera, MD, PhD,³ Jaydon Kiernan, MD,⁴ Paul Castle, MD,⁴ and Mark J. Sedler, MD, MPH⁴

Abstract

Background: Persistence of cavum septum pellucidum (CSP) and cavum vergae (CV) into adulthood and their association with mood disorders is unknown. **Objective:** We aimed to assess persistence of these cava in Atahualpa cohort individuals, and their association with clinical depression (as a surrogate of limbic system dysfunction). **Methods:** Cases were defined as Atahualpa residents aged ≥ 20 years with CSP and/or CV and paired 1:1 to age- and sex-matched randomly-selected controls. A board-certified psychiatrist (blinded to case-control status) interviewed individuals with the aid of the Patient Health Questionnaire depression module (PHQ-9) to establish a diagnosis of clinical depression. The McNemar's test and conditional logistic regression models were fitted to assess the independent association between persistence of CSP and/or CV and clinical depression (as the dependent variable). **Results:** Of 1,298 individuals undergoing a head CT, 51 (3.9%) had a CSP and/or CV. The selection process for the nested case-control study on the Atahualpa cohort (after excluding eight missing individuals with midline cava) generated 43 pairs. Nine of 43 case-patients (20.9%) and only two control subjects (4.7%) had moderate-to-severe scores on the PHQ-9 (cutoff ≥ 10 points). Clinical depression was significantly more frequent among case-patients than controls by the McNemar's test (OR: 8; 95% C.I.: 1.1 – 354.9) and the conditional logistic regression model (OR: 8; 95% C.I.: 1.00 – 63.96). **Conclusions:** This study provides epidemiological evidence favoring the association between midline cava and clinical depression, supporting their relationship with limbic system dysfunction.

Keywords: Cavum vergae; Cavum Septum Pellucidum; Clinical depression; Patient Health Questionnaire depression module.

Resumen

Antecedentes: La persistencia de cavum septum pellucidum (CSP) y cavum vergae (CV) en adultos y su asociación con trastornos del estado de ánimo es desconocida. **Objetivo:** Evaluar la persistencia de estas cavidades y su asociación con depresión clínica (como marcador de disfunción del sistema límbico). **Métodos:** Los casos se definieron como residentes de Atahualpa con edades ≥ 20 años con CSP y/o CV y se emparejaron 1:1 con controles aleatoriamente seleccionados de acuerdo con edad y sexo. Un psiquiatra (ciego al estado caso/control) entrevistó a los individuos con el módulo de depresión del cuestionario de salud del paciente (PHQ-9) para establecer diagnóstico de depresión clínica. La prueba de McNemar y modelos de regresión logística condicional se utilizaron para evaluar la asociación independiente entre persistencia de CSP y/o CV y depresión clínica (como variable dependiente). **Resultados:** De 1.298 individuos sometidos a TC de cerebro, 51 (3.9%) tenían un CSP y/o CV. El proceso de selección para el estudio de casos y controles generó 43 pares. Nueve de 43 casos (20.9%) y solo dos controles (4.7%) tuvieron puntajes de moderados a severos en el PHQ-9 (punto de corte ≥ 10 puntos). La depresión clínica fue significativamente más frecuente entre los pacientes que en los controles mediante la prueba de McNemar (OR: 8; 95% C.I.: 1.1 - 354.9) y la regresión logística condicional (OR: 8; 95% C.I.: 1.00 - 63.96). **Conclusiones:** Este estudio proporciona evidencia epidemiológica que favorece la asociación entre persistencia de CSP y/o CV y depresión clínica, lo que favorece su relación con disfunción del sistema límbico.

Palabras clave: Cavum vergae; Cavum Septum Pellucidum; Depresión clínica; Módulo de depresión del cuestionario de salud del paciente.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, No 3, 2019

¹School of Medicine, Universidad Espíritu Santo – Ecuador, Samborondón, Ecuador

²Department of Psychiatry, Instituto de Neurociencias, Guayaquil, Ecuador

³Department of Epidemiology, Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, USA

⁴School of Medicine, Stony Brook University, New York, NY, USA

⁵Community Center, the Atahualpa Project, Atahualpa, Ecuador

Correspondence:

Oscar H. Del Brutto, MD

Centro de Investigación, Universidad Espíritu Santo – Ecuador, Km 2.5 vía Puntilla-Samborondón, Samborondón, Ecuador.

E-mail: oscarbrutto@hotmail.com

Introduction

Three forms of anterior midline intracranial cava have been recognized, the cavum septum pellucidum (CSP), the cavum vergae (CV) and the cavum vellum interpositum (CVI). Current knowledge suggests that CSP and CV are not related to the ventricular cavities as they do not contain cerebrospinal fluid nor do they have ependymal lining. CVI is considered a subarachnoid cistern that communicates with the quadrigeminal cistern and the cisterna magna.^{1,2}

CSP and CV are often present in newborns and infants (as part of the normal embryo-fetal development) but their prevalence decrease during the first year of life. However, persistence of these congenital cava may be observed in young adults or even later in life, probably as a signature of limbic system dysgenesis.³ In addition, cases of acquired cava may be observed among professional boxers, fighters and survivors of repeated traumatic brain injury.^{4,5}

Prevalence of midline cava among young and older adults varied across studies.⁶ Such differences are likely related to characteristics of study populations. Data on the prevalence of these cava in the population at large is unknown, since most series are not based on healthy individuals taken from the community.⁷ A recent meta-analysis comparing prevalence of CSP across patients with mood disorders versus healthy subjects found that 293 out of 630 controls (46.5%) included in nine studies had CSP, which is likely an overestimate.⁸

Some studies found that persistence of CSP and/or CV into adulthood is associated with mood disorders and other psychiatric conditions.⁹⁻¹² As part of the limbic system, the septum pellucidum has a role in the connection between hypothalamus, hippocampus, amygdala, the trigonum habenuale, and the brainstem reticular formation, thus, providing a pathogenetic rationale for the association between persistence of congenital brain cava and various psychiatric disorders.¹³ Other studies, however, found no relationship between midline cava and mood disorders.^{14,15}

In this study, we aimed to assess the prevalence of CSP and CV in a cohort of individuals aged ≥ 20 years, and to assess their association with clinical depression. Individuals with CVI were not included in view of the lack of relationship between this cavum and psychiatric disorders.

Methods

Study population: This study was conducted in Atahualpa, a rural Ecuadorian village. The population is homogeneous regarding race/ethnicity (Amerindians), living conditions, socio-economic status and dietary habits, as previously described.¹⁶

Study design: Using a population-based design, we identified Atahualpa cohort individuals aged ≥ 20 years with a CSP and/or CV (case-patients) by means of a head CT. All identified cases were matched 1:1 by age (± 2 years) and sex to individuals without evidence of mid-

line cava (control subjects), in order to assess potential associations with symptoms of depression by use of the McNemar's test and conditional logistic regression models. The study followed the recommendations of the standards of reporting of neurological disorders (STROND) guidelines,¹⁷ and was approved by the Institutional Review Board of Hospital-Clinica Kennedy, Guayaquil, Ecuador (FWA 00006867). All individuals signed a comprehensive informed consent form before enrollment.

Neuroimaging protocol: CTs were performed with a Philips Brilliance 64 CT scanner (Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands) at Hospital-Clinica Kennedy, Guayaquil. Slice thickness was 3mm, with no gap between slices. Readings focused on the presence of CSP and CV on axial scans. CSP was defined as a structure located between the frontal horns of the lateral ventricles having as the anterior boundary the genu of the corpus callosum and as the posterior boundary the columns of the fornix (Figure 1, upper panel). CV was defined as a structure located between the lateral ventricles having as the anterior boundary the body of the corpus callosum and as the posterior boundary the crus of the fornix (Figure 1, lower panel). All images were read by two raters blinded to clinical information. Inter-rater agreement of CT lesions of interest was excellent ($k=0.92$); discrepancies were resolved by consensus.

Selection of control subjects: Individuals with no evidence of CSP or CV on CT were selected as potential controls by the use of the Random Integer Generator (<https://www.random.org/integers/>) and then matched 1:1 by age (± 2 years) and sex to patients with CT evidence of these cava. Subjects were ordered according to their unique 7-digit code used for enrollment in the Atahualpa Project. If a given randomly selected individual did not match with the corresponding case-patient or did not agree to participate, the next on the list (also matched by age and sex with the corresponding paired case-patient) was chosen.

Psychiatric evaluation: Both case-patients and control subjects were interviewed by a board-certified psychiatrist blinded to the case-control status. The psychiatric interview focused on the application of a widely used screening instrument to detect depression in primary care settings, the Patient Health Questionnaire depression module (PHQ-9). The PHQ-9 consists of nine items indicative of clinical depression plus a question about functional impairment. The nine questions were scored on a Likert scale ranging from 0 to 3, with a maximum score of 27 points. Individuals with a score up to 9 points were considered to be non-depressed or mildly depressed, those with a score of 10-14 points were moderately depressive and those with 15-27 points were moderate-to-severe or severely depressive. We used a cutoff of ≥ 10 points as positive for depressive symptoms, as previously described.¹⁸ The PHQ was developed by Spitzer

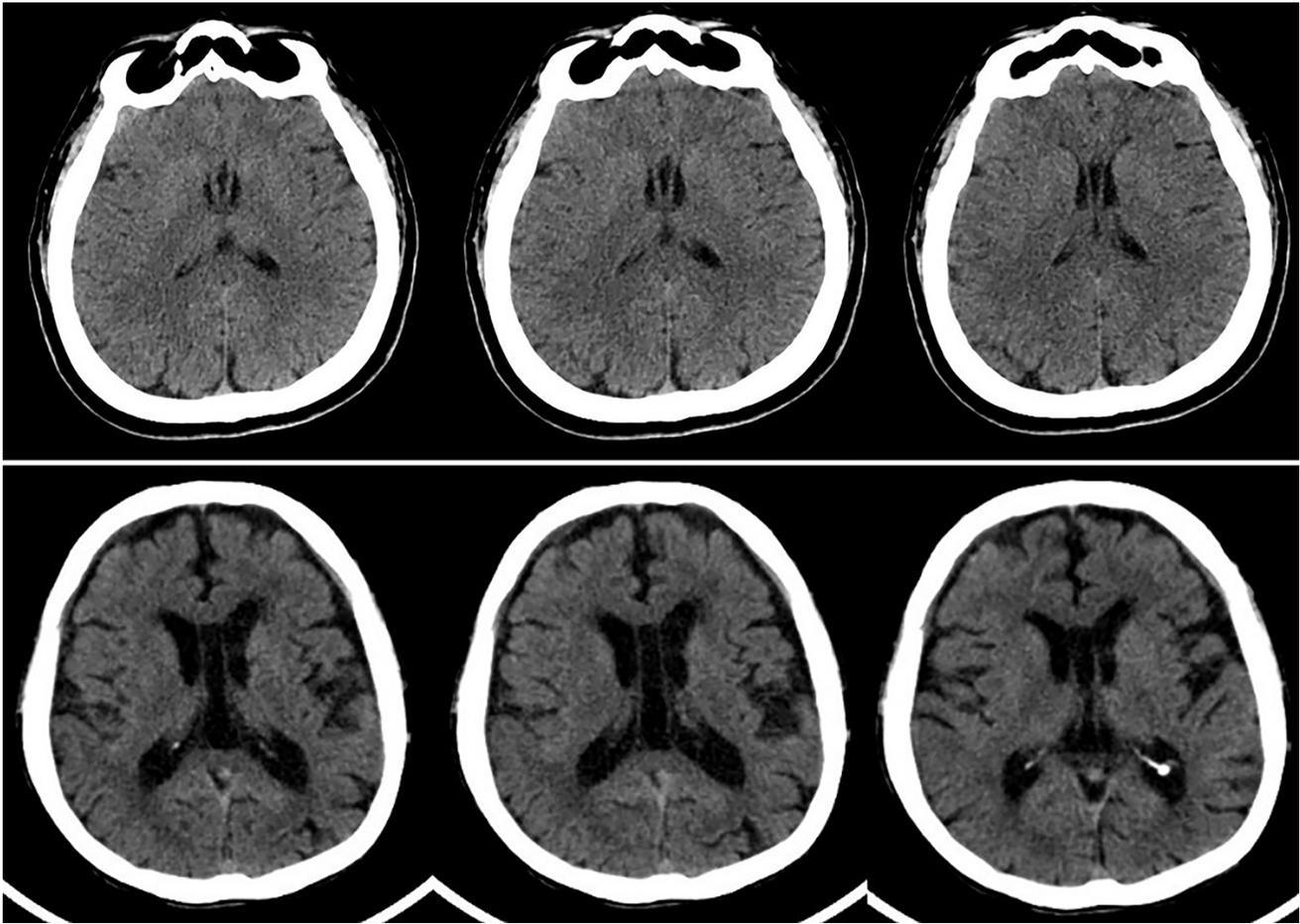


Figure 1. Unenhanced CT of a study participant with a cavum septum pellucidum (upper panel) and with a cavum Vergae (lower panel), showing the typical anterior and posterior boundaries of these midline cava.

et al (PRIME-MD© Pfizer Inc.),¹⁹ and the PHQ-9 depression module has been further translated into the Spanish language and validated in urban and rural Latin American communities.^{20,21} The instrument is useful for estimating the presence of major depression in both clinical settings and at the population level.

Covariates investigated: Education, alcohol intake, history of epilepsy and living arrangements may be associated with clinical depression, and were identified as covariates. Education was dichotomized in up to primary school education or higher. Alcohol intake was dichotomized in <50 g/day and ≥50 g/day. For epilepsy assessment, a neurology resident conducted face-to-face interviews to identify individuals with a suspected seizure disorder, and then, a certified neurologist confirmed the diagnosis. Living arrangements were classified into two groups: individuals living with their spouses or other relatives, and those living alone.

Statistical analyses: Data analyses were carried out by using STATA version 16 (College Station, TX, USA). In univariate analyses, differences in the prevalence of mood disorders across case-patients and control sub-

jects were assessed by the McNemar's test for paired data (matched-pair analysis). Multivariate conditional regression models were fitted to assess the independent association between the presence of CSP and/or CV (as the exposure) and clinical depression (as the dependent variable).

Results

Figure 2 depicts the reasons for not including potentially eligible individuals at each step of the enrollment process. Of 1,702 individuals aged ≥20 years identified during annual door-to-door surveys (2012 to 2018), 1,298 (76%) underwent a head CT. Of these, 51 (3.9%) had a CSP and/or CV, and the remaining 1,247 had no evidence of these cava on CT. The prevalence of brain cava decreased with age, being present in 5.6% individuals below and in only 2.2% above the median age (45 years) of the study population ($p=0.002$).

Demographics of the 51 individuals with brain cava differed from the 1,247 who did not have these cava. The former were younger (mean [±SD] age: 42.5±17.7 versus 48.1±18.4 years; $p=0.033$), and more often men (63% versus 46%; $p=0.022$) than those without cava.

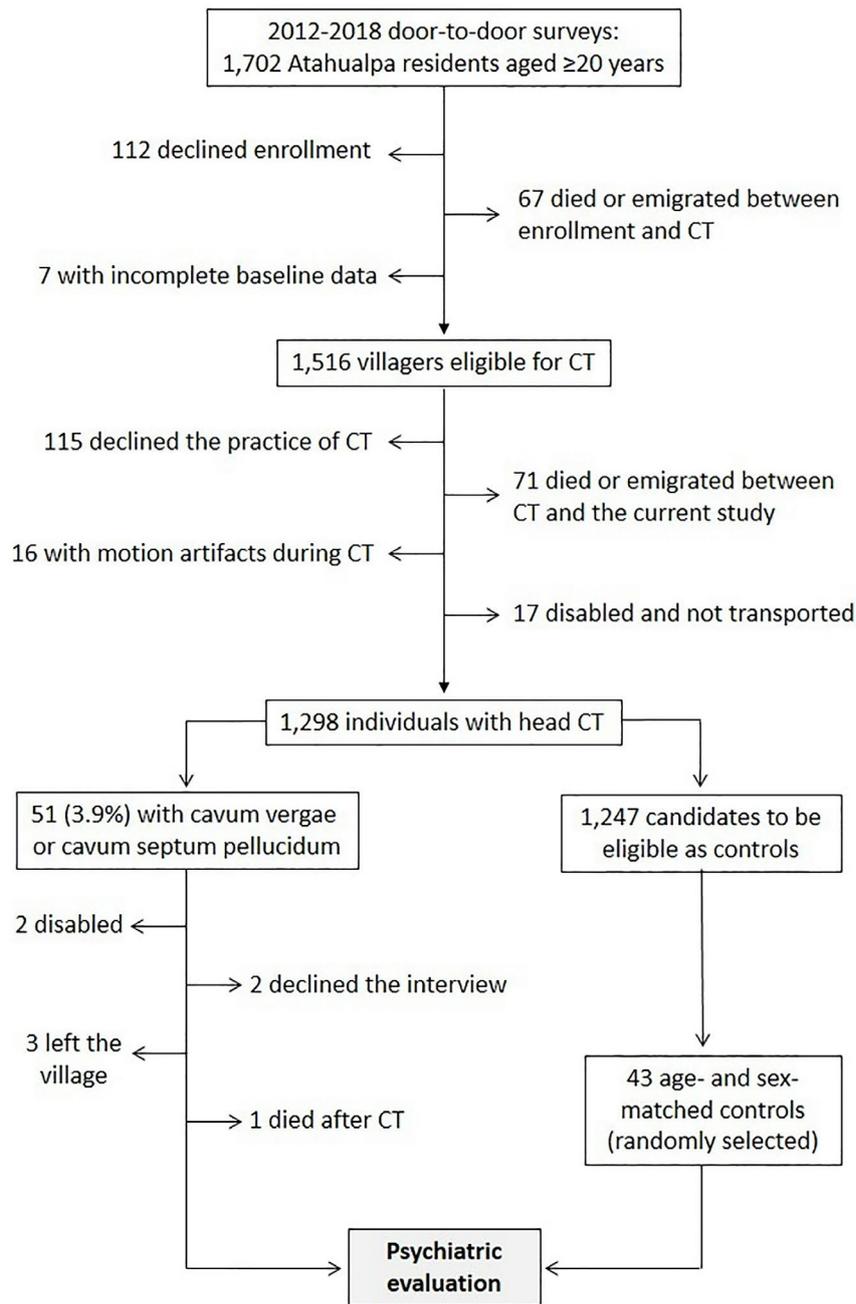


Figure 2. Flow diagram depicting the process of enrollment and the reasons for not including potentially eligible individuals at each step of the process.

Eight out of the 51 case-patients did not undergo the psychiatric interview. Three had left the village, two were disabled, two declined consent and one died after CT. This left 43 case-patients and a similar number of control subjects for analyses. Of the 43 subjects initially selected as controls, 15 did not match to case-patients or declined the interview. These subjects were substituted with corresponding controls next on the list (as detailed above).

None of the 43 case-patients had any condition known to be associated with acquired midline cava. The mean age of the 43 case-patients was 43.5 ± 14.7 years (median age: 35 years), and 17 (39.5%) were women. As expected, these numbers were similar to those of control subjects (mean age 43.9 ± 17.7 years [median age: 36 years], and 39.5% women). Among case-patients, 17 (39.5%) had primary school education only, 14 (32.6%)

reported alcohol consumption ≥ 50 g/day, one (2.3%) had epilepsy, and none lived alone. Among the 43 control subjects, 15 (34.9%) had primary school education only, 9 (20.9%) reported alcohol consumption ≥ 50 g/day, none had epilepsy, and one (2.3%) lived alone. There were no significant differences across case-patients and control subjects in any of the covariates.

Nine of 43 case-patients (20.9%) and only two of 43 control subjects (4.7%) had moderate-to-severe depression. According to the McNemar's test, clinical depression was significantly more common among case-patients than control subjects (OR: 8; 95% C.I.: 1.1 – 354.9, $p=0.046$). A conditional (fixed-effects) logistic regression model also revealed a significant association between the presence of midline cava and depression (OR: 8; 95% C.I.: 1.00 – 63.96; $p=0.05$).

Discussion

In this case-control study nested to a population-based cohort, subjects with CSP and/or CV had increased odds of having depression compared to those without midline cava. These results provide epidemiological evidence supporting an association between midline cava and depression.

As previously noticed, the association between midline cava and mood disorders is controversial. A recent meta-analysis including nine studies found no significant association between CSP and mood disorders.⁸ However, in the largest study evaluated in this meta-analysis, the presence of CSP was significantly associated with mood disorders,⁹ and in three others, the Odds of having mood disorders among individuals with CSP was from 2 to 4 times greater than in those without CSP (results did not reach significance due to large confidence intervals, probably related to the sample size or the effect of hidden confounders).^{12,22,23} On the other hand, studies attempting to find an association between CV and mood disorders are scarce, but a significant association was found in the single large series published to date.¹⁰

Most studies that assessed the presence of midline cava in patients with mood disorders were carried out at specialized centers and compared them with apparently healthy – often unmatched – controls. This may have resulted in a degree of selection bias. In contrast, the present study has a true population-based design in which all adults (aged ≥ 20 years) from the community were invited to undergo CT, and then, individuals with CT evidence of CSP and/or CV (and their matched control subjects) had a psychiatric evaluation to assess the prevalence of depression across case-patients and control subjects. This design reduces the chance of selection bias and allows for a more accurate determination of any differences in the population at large. This nested case-control study design, together with unbiased selection of subjects, the use of

a validated instrument for detection of individuals with clinical depression, the assessment of case-patients and control subjects by a certified psychiatrist, the systematic evaluation of CT images, and the high level of inter-rater agreement for CT findings of interest, all argue for the strength of our results.

On the basis that persistence of midline cava into adulthood is associated with limbic system dysfunction,^{3,13} our results support the concept that clinical depression is linked to dysfunction of midline brain structures of the limbic system and probably to abnormalities in the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation.^{24,25} In this view, our results provide a rational explanation for pathogenetic mechanisms involved in clinical depression.

The present study has some limitations, including the cross-sectional design, which precludes the evaluation of a potential cause-and-effect relationship between the presence of midline cava and depression. However, biological plausibility suggests that the direction of the relationship goes from midline cava to depression, since reverse causation is unlikely. Another limitation is the lack of MRI exams, which could demonstrate small midline cava not well-visualized by CT. However, the use of a high resolution 64 row CT scanner with 3mm slice thickness and no gap between slices, reduces this possibility. Moreover, the possible lack of visualization of small CSP may be – at the same time – an advantage of our study since small midline cava have not been associated with psychiatric manifestations. In view of the homogeneity of Atahualpa residents in terms of ethnicity and living conditions, our results might not be generalizable to other populations or ethnic groups. Finally, we cannot rule out the possibility that some of our patients with CSP and/or CV (particularly those in the younger age group) who had no current symptoms of depression may develop them in the future. Further longitudinal studies with repeated neuroimaging and psychiatric evaluation of the study population will be helpful to answer these questions.

References

1. Tsutsumi S, Ishii H, Ono H, Yasumoto Y. Visualization of the cavum septi pellucidi, cavum Vergae, and cavum veli interpositi using magnetic resonance imaging. *Surg Radiol Anat* 2018 Feb;40(2):159-164.
2. Tubbs RS, Krishnamurty S, Verma K, Sgoja MM, Loukas M, Mortazavi MM, et al. Cavum velum interpositum, cavum septum pellucidum, and cavum vergae: a review. *Childs Nerv Syst* 2011 Nov;27(11):1927-1930.
3. Nopoulos P, Swayze V, Flaum M, Ehrhardt JC, Yuh WT, Andreasen NC. Cavum septum pellucidum in normal and patients with schizophrenia as detected by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 1997 Jun;41(11):1102-1108.

4. Gardner RC, Hess CP, Brus-Ramer M, Possin KL, Cohn-Sheehy BI, Kramer JH, et al. Cavum septum pellucidum in retired American pro-football players. *J Neurotrauma* 2016 Jan;33(1):157-161.
5. Lee JK, Wu J, Banks S, Bernick C, Massand MG, Modic MT, et al. Prevalence of traumatic findings on routine MRI in a large cohort of professional fighters. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017 Jul;38(7):1303-1310.
6. Saba L, Anzidei M, Raz E, Suri J, Piga M, Grassi R, et al. MR and CT of brain's cava. *J Neuroimaging* 2013 Jul;23(3):326-335.
7. Akinola RA, Idowu OE, Nelson-Paseda AO. Caval variations in neurologically diseased patients. *Acta Radiol Short Rep* 2014 June;3(5):2047981614530288.
8. Beraldi GH, Prado KS, Amann BL, Radua J, Friedman L, Elkis H. Meta-analyses of cavum septum pellucidum in mood disorders in comparison with healthy controls or schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018 Dec;28(12):1325-1338.
9. Landin-Romero R, Amann BL, Sarró S, Guerrero-Pedraza A, Vicens V, Rodriguez-Cano E, et al. Midline brain abnormalities across psychotic and mood disorders. *Schizophr Bull* 2016 Jan;42(1):229-238.
10. Landin-Romero R, Sarró S, Fernandez-Corcuera P, Moro N, M Goikolea J, Isabel Carrion M, et al. Prevalence of cavum vergae in psychosis and mood spectrum disorders. *J Affect Disord* 2015 Nov;186:53-57.
11. Rajarethinam R, Miedler J, DeQuardo J, Smet CI, Brunberg J, Kirbat R, et al. Prevalence of cavum septum pellucidum in schizophrenia studied with MRI. *Schizophr Res* 2001 Mar;48(2-3):201-205.
12. Shioiri T, Oshitani Y, Kato T, Murashita J, Hamakawa H, Inubushi T, et al. Prevalence of cavum septum pellucidum detected by MRI in patients with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. *Psychol Med* 1996 Mar;26(2):431-434.
13. Nopoulos P, Krie A, Andreasen NC. Enlarged cavum septi pellucidi in patients with schizophrenia: clinical and cognitive correlates. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000 Summer;12(3):344-349.
14. Liu H, Li L, Shen LI, Wang X, Hou Y, Zhao Z, et al. Cavum septum pellucidum and first-episode psychosis: a meta-analysis. *PloS One* 2017 May;12(5):e0177715.
15. Takahashi T, Malhi GS, Wood SJ, Yucel M, Walterfrang M, Nakamura K, et al. Midline brain abnormalities in established bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 2010 May;122(3):301-305.
16. Del Brutto OH, Mera RM, Castillo PR, Del Brutto VJ. Key findings from the Atahualpa Project: what should we learn? *Expert Rev Neurother* 2018 Jan;18(1):5-8.
17. Bennett DA, Brayne C, Feigin VL, Barker-Collo S, Brainin M, Davis D, Gallo V, et al. Development of the standards of reporting of neurological disorders (STROND) checklist: a guideline for the reporting of incidence and prevalence studies in neuroepidemiology. *Neurology* 2015 Sep;85(9):821-928.
18. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Lowe B. The Patient Health Questionnaire somatic, anxiety, and depressive symptom scales: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2010 Jul-AUG;32(4):345-359.
19. Spitzer R, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA* 1999 Nov;282(18):1737-1744.
20. Arrieta J, Aguerrebere M, Raviola G, Flores H, Elliott P, Espinosa A, et al. Validity and utility of the Patient Health Questionnaire (PHQ)-2 and PHQ-9 for screening and diagnosis of depression in rural Chiapas, Mexico: a cross-sectional study. *J Clin Psychol* 2017 Sep;73(9):1076-1090.
21. Wulsin L, Somoza E, Heck J. The feasibility of using the Spanish PHQ-9 to screen for depression in primary care in Honduras. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2002 Oct;4(5):191-195.
22. Kim MJ, Lyoo IK, Dager SR, Friedman SD, Chey J, Hwang J, et al. The occurrence of cavum septi pellucidi enlargement is increased in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2007 May;9(3):274-280.
23. Trzesniak C, Schaufelberger MS, Duran FL, Santos LC, Rosa PG, McGuire PK, et al. Longitudinal follow-up of cavum septum pellucidum and adhesio interthalamica alterations in first-episode psychosis: a population-based MRI study. *Psychol Med* 2012 Dec;42(12):2523-2534.
24. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005 Dec;29(8):1201-1213.
25. Takayashi T, Yucel M, Lorenzetti V, Nakamura K, Whittle S, Walterfang M, et al. Midline brain structures in patients with current and remitted major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009 Aug;33(6):1058-1063.

Running Head: *Midline cava and clinical depression.*

Conflict of interest: *The authors have nothing to disclose.*

Funding: *Study supported by Universidad Espiritu Santo – Ecuador, Guayaquil – Ecuador.*

Coeficiente de Difusión Aparente en Tejido Encefálico: Valores de Normalidad en Población Colombiana Clínicamente Sana

Apparent Diffusion Coefficient In Brain Tissue: Values Of Normality In Clinically Healthy Colombian Population

Camilo A. Diaz-Rojas,¹ Ana M. Quintero,² David S. Romero-Leal,¹ Kelly P. Estrada-Orozco^{3,4}

Resumen

Introducción: Las secuencias de difusión en resonancia magnética, incluido el coeficiente de difusión aparente (ADC), representan una herramienta fundamental para el radiólogo en el diagnóstico clínico. Sin embargo, no existe estandarización para las medidas entre los límites normales o un rango de valores normales del ADC. **Objetivo:** Determinar valores normales del ADC en el tejido encefálico para la población clínica y radiológicamente sana. **Métodos:** Estudio de corte transversal sobre datos retrospectivos, se midieron valores del ADC para 21 regiones encefálicas (sustancia gris frontal, parietal y temporal, sustancia blanca frontal y parietal, núcleo caudado, putamen, tálamo, cápsula interna, hemisferios cerebelosos bilateralmente y puente del tallo cerebral) en 90 sujetos clínica y radiológicamente sanos, en dos clínicas privadas de Bogotá. **Resultados:** Valores normales del ADC, en población clínica y radiológicamente sana, en 21 territorios encefálicos, análisis comparativo de los resultados según el sexo y edad de los pacientes, y correlación entre las mediciones realizadas por dos investigadores. **Conclusiones:** Los hallazgos sirven como referencia para la población colombiana y latinoamericana normal, establecen un punto de comparación para la evaluación de patologías intracraneanas, y abre la posibilidad a desarrollar nuevos proyectos de investigación que busquen determinar valores de ADC en población enferma.

Palabras clave: ADC, neuroimagen, resonancia magnetica

Abstract

Introduction: The diffusion sequences in magnetic resonance, including the apparent diffusion coefficient (ADC), represent a fundamental tool for the radiologist in the clinical diagnosis. However, there is no standardization for measurements between normal limits or a range of normal ADC values. **Objective:** To determine normal ADC values in the brain tissue for the clinical and radiologically healthy population. **Methods:** Cross-sectional study on retrospective data, ADC values were measured for 21 encephalic regions (frontal gray, parietal and temporal substance, frontal and parietal white matter, caudate nucleus, putamen, thalamus, internal capsule, cerebellar hemispheres bilaterally and bridge of the brainstem) in 90 clinically and radiologically healthy subjects, in two private clinics in Bogotá. **Results:** Normal ADC values, in a clinical and radiologically healthy population, in 21 encephalic territories, comparative analysis of the results according to the sex and age of the patients, and correlation between the measurements made by two researchers. **Conclusions:** The findings serve as a reference for the Colombian and normal Latin American population, establish a point of comparison for the evaluation of intracranial pathologies, and open the possibility to develop new research projects that seek to determine ADC values in sick population.

Keywords: ADC, neuroimaging, magnetic resonance

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 3, 2019

¹Radiología e imágenes diagnósticas. Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá D.C. Colombia.

²Neurorradióloga Clínica Reina Sofía, Clínica Colsanitas, Bogotá, Colombia.

³Médica, Magister en Epidemiología Clínica, Candidata a Doctora en Salud Pública, Unidad de Investigaciones Clínicas, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, D.C., Colombia

⁴Center for Evidence to Implementation, Bogotá. Colombia

Correspondencia:

Camilo Alejandro Díaz Rojas

Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Sanitas

Segundo piso Calle 22B #66-46. Tel 5895377

E-mail: kadr982@hotmail.com; c.diazro@unisnitas.edu.co

Introducción

La resonancia magnética es una modalidad de estudio por imagen que usa principios físicos nucleares para obtener imágenes anatómicas de acuerdo al comportamiento de los átomos que componen cada tejido y cavidad anatómica.¹ Específicamente las secuencias de resonancia magnética en la modalidad de difusión, se basan en la cuantificación del movimiento traslacional aleatorio de las moléculas de agua en el medio biológico, el cual tiende a cambiar según las propiedades del medio como la temperatura o la viscosidad.^{2,3} Fue descrita en 1965, pero sólo se empezaron a explorar las posibilidades en el diagnóstico médico hasta 1971, y fue presentado en la práctica clínica hasta la década de 1990 debido a sus altos requisitos de ingeniería con gradientes de campos magnéticos de alto rendimiento, y sólo hasta hace algunos años se viene aplicando ampliamente a la evaluación de la patología cerebral.⁴ La modalidad incluye secuencias isotrópicas o imágenes de rastreo, las secuencias exponenciales, y el coeficiente de difusión aparente (ADC), el cual se puede representar en un mapa anatómico y es susceptible de cuantificación. Actualmente las secuencias de difusión representan una herramienta fundamental para el radiólogo en el diagnóstico clínico, que permite obtener información acerca de los diferentes tejidos corporales, de forma no invasiva.

A pesar del uso frecuente de la difusión y de los valores de ADC, en la práctica clínica no existe estandarización para las medidas entre los límites normales o el rango de valores normales, posiblemente por la variabilidad interobservador que se ha descrito para determinadas áreas cerebrales en la medición de valores de ADC.⁵ Se han sugerido valores patológicos menores de 1.0 a $1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, como puntos de corte para considerar restricción en ésta modalidad, e incluso se han logrado categorizar las alteraciones del sistema nervioso central según los valores de ADC.^{6,7} Teniendo en cuenta la falta de estandarización descrita, surge la necesidad de contar con valores establecidos de normalidad en nuestro país, por lo que el presente estudio tiene como objetivo describir los valores normalidad encontrados en población clínica y radiológicamente sana, así como evaluar la correlación interobservador, con el fin de calcular la variabilidad en la medición de los ADC que imprime el radiólogo.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio: Se realizó un estudio observacional de corte transversal sobre datos retrospectivos.

Población y muestra: Mediante la estimación de una muestra para media poblacional con desviación estándar esperada de 0.103,⁸ error máximo de estimación 3% y nivel de confianza 95% se calculó un tamaño

de muestra de 45 pacientes. Se decidió calcular por separado hombres y mujeres, por lo que se consideró una muestra total de 45 sujetos por cada grupo para un total de 90 pacientes.

Los criterios de inclusión fueron una edad mayor a 18 años y la realización de un estudio de resonancia magnética cerebral en la Clínica Universitaria Colombia o en la Clínica Reina Sofía con una interpretación radiológica normal. Los criterios de exclusión fueron antecedentes de condiciones patológicas capaces de alterar valores normales de ADC en el tejido encefálico, como patología tumoral, neoplásica, autoinmune, neurodegenerativa, inmunocompromiso, infeccioso, isquémico o traumático con lesiones anatómicamente demostrables, incluyendo antecedentes quirúrgicos intracraneos; tumores primarios benignos cerebrales o malignos de cualquier parte del cuerpo; malformaciones craneoencefálicas; cualquier tipo de déficit cognitivo; antecedentes de eventos isquémicos o hemorrágicos cerebrales; antecedentes de infecciones intracraneas incluyendo cualquier tipo de encefalitis y enfermedad por priones; trauma craneoencefálico moderado o severo con o sin hemorragias intracraneas; antecedente de intoxicación por monóxido de carbono o metronidazol, trastornos relacionados a cambios morfológicos cerebrales incluyendo condiciones de epilepsia; enfermedades autoinmunes con cambios cerebrales en especial las de tipo desmielinizantes como esclerosis múltiple, artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico.

En el estudio se consideró la definición de clínica y radiológicamente normal a los pacientes a quienes se les haya realizado un estudio de resonancia magnética en las instituciones de estudio, sin antecedentes patológicos, y cuyo estudio de resonancia magnética haya sido interpretado como normal, sin evidenciar ninguna alteración anatómica, o con cambios considerados parte del espectro de envejecimiento normal por parte del radiólogo. Por tanto, dentro del estudio se incluyeron pacientes con síntomas leves como cefalea o pérdida de memoria, pero sin antecedentes patológicos, que hayan consultado al servicio de urgencias, y que se les hayan descartado diagnósticos que hagan parte de los criterios de exclusión del estudio.

Los estudios fueron hechos en resonadores General Electric de 1.5 T en la Clínica Colombia y la Clínica Reina Sofía según los protocolos establecidos por el departamento de radiología, los cuales incluyen secuencias de difusión con valores de b de 0 y de 1000.

La selección de pacientes se realizó por muestreo no probabilístico a conveniencia, a partir de la revisión de imágenes en el software de almacenamiento y distribución de imágenes de la institución (IMPAX). Luego en estaciones de postproceso cada uno de los dos evaluadores, radiólogos en formación, realizaron las medi-

ciones correspondientes en los pacientes seleccionados, mediante regiones de interés (ROI por sus siglas en inglés) de 3mm, modificables según su criterio, en 21 regiones encefálicas: sustancia gris frontal, parietal y occipital, sustancia blanca frontal y parietal, núcleo caudado, putamen, tálamo, cápsula interna, hemisferios cerebrales de forma bilateral y puente del tallo cerebral. Los datos se consignaron por parte de cada investigador, en formatos de recolección diseñados con la herramienta de Excel, con identificación protegida de los pacientes.

Análisis estadístico: Con los valores de ADC para cada territorio encefálico se realizó un análisis con medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con la distribución de normalidad de los datos. Para cada región encefálica se calculó el valor promedio y desviación estándar. Adicionalmente los datos fueron objeto de un análisis bivariado según el sexo y dos grupos etarios, uno con pacientes entre 18 y 49 años, y otro con pacientes de más de 49 años. La variabilidad interobservador se calculó mediante el coeficiente de correlación intraclass, para cada grupo de medidas.

Todos los datos son presentados con su respectivo IC 95%. Se utilizó el software estadístico STATA v.13®

Aspectos éticos: El presente estudio se acoge a la normatividad establecida por el Ministerio de Salud en la resolución número 8430 de 1993 para el desarrollo de la actividad investigativa en salud, y se rige bajo los principios del acuerdo de Helsinki, en el cual se especifican los principios básicos de la práctica médica en la investigación clínica. Es clasificado como sin riesgo por la resolución 8430 de 1993, por el cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Fue aprobado por el comité de ética en investigación de la Fundación Universitaria Sanitas, mediante el acta 5566-17, el 29 de septiembre de 2017.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 45 hombres (50%) y 45 mujeres (50%) con edad promedio en total de 41.76 años, promedio de edad para hombres de 42.24 años con mínima de 18 y máxima de 74, y promedio de 41.28 para las mujeres, con mínima de 20 y máximo de 80.

Tabla 1. Valores de ADC medidos por el investigador 1, para cada territorio encefálico.

Territorio	Valores ADC mm ² /s 10-3						
	Promedio	Desviación estándar	Coefficiente de variación	Intervalo de confianza 95%		Mediana	Rango
Sustancia blanca frontal derecha (N=90)	0,92	0,14	0,16	0,63	1,2	0,88	(0,71-1,45)
Sustancia blanca frontal izquierda (N=90)	0,93	0,15	0,16	0,63	1,23	0,89	(0,72-1,58)
Sustancia blanca parietal derecha (N=90)	0,85	0,13	0,15	0,6	1,11	0,82	(0,70-1,27)
Sustancia blanca parietal izquierda (N=90)	0,91	0,23	0,25	0,45	1,38	0,86	(0,68-2,03)
Sustancia gris frontal derecha (N=90)	0,88	0,13	0,14	0,63	1,13	0,85	(0,70-1,36)
Sustancia gris frontal izquierda (N=90)	0,89	0,13	0,15	0,62	1,15	0,84	(0,70-1,37)
Sustancia gris parietal derecha (N=90)	0,81	0,08	0,1	0,66	0,97	0,8	(0,65-1,06)
Sustancia gris parietal izquierda (N=90)	0,81	0,1	0,12	0,61	1,01	0,79	(0,60-1,2)
Sustancia gris occipital derecha (N=90)	0,78	0,06	0,07	0,67	0,89	0,77	(0,66-0,98)
Sustancia gris occipital izquierda (N=90)	0,8	0,08	0,1	0,64	0,96	0,78	(0,61-1,16)
Núcleo caudado derecho (N=90)	0,79	0,07	0,09	0,65	0,94	0,77	(0,68-1,16)
Núcleo caudado izquierda (N=90)	0,78	0,08	0,11	0,62	0,95	0,77	(0,66-1,23)
Putamen derecho (N=90)	0,74	0,05	0,06	0,65	0,83	0,74	(0,61-0,91)
Putamen izquierdo (N=90)	0,72	0,04	0,06	0,63	0,8	0,72	(0,62-0,88)
Tálamo derecho (N=90)	0,77	0,04	0,05	0,69	0,84	0,77	(0,68-0,86)
Tálamo izquierdo (N=90)	0,77	0,06	0,07	0,66	0,89	0,77	(0,65-1,01)
Cápsula interna derecha (N=90)	0,77	0,08	0,1	0,61	0,93	0,78	(0,600,98)
Cápsula interna izquierda (N=90)	0,74	0,07	0,1	0,59	0,89	0,75	(0,55-0,91)
Puente (N=90)	0,66	0,07	0,11	0,51	0,81	0,66	(0,41-0,93)
Cerebelo derecho (N=90)	0,68	0,04	0,07	0,6	0,77	0,68	(0,59-0,84)
Cerebelo izquierdo (N=90)	0,7	0,06	0,09	0,58	0,82	0,68	(0,59-0,9)

Valores de ADC medidos por el investigador 1, para cada territorio encefálico, con su respectivo promedio, desviación estándar, coeficiente de variación, intervalo de confianza y rango.

Tabla 2. Valores de ADC organizados por sexo, para cada territorio encefálico.

Territorio	Valores ADC mm ² /s 10-3 Hombres						Valores ADC mm ² /s 10-3 Mujeres							
	Promedio	DE	Coefficiente de variación	Intervalo de confianza 95%		Mediana	Rango	Promedio	DE	Coefficiente de variación	Intervalo de confianza 95%		Mediana	Rango
Sustancia blanca frontal derecha (N=90)	0,95	0,16	0,16	0,64	1,26	0,9	(0,74-1,45)	0,88	0,12	0,13	0,65	1,12	0,86	(0,71-1,31)
Sustancia blanca frontal izquierda (N=90)	0,93	0,1	0,11	0,72	1,13	0,91	(0,74-1,15)	0,93	0,19	0,2	0,56	1,3	0,89	(0,73-1,58)
Sustancia blanca parietal derecha (N=90)	0,86	0,13	0,15	0,61	1,11	0,83	(0,7-1,27)	0,85	0,13	0,15	0,59	1,11	0,81	(0,71-1,18)
Sustancia blanca parietal izquierda (N=90)	0,93	0,23	0,25	0,46	1,39	0,87	(0,72-1,69)	0,9	0,23	0,26	0,44	1,36	0,83	(0,68-2,03)
Sustancia gris frontal derecha (N=90)	0,9	0,15	0,17	0,6	1,2	0,85	(0,72-1,36)	0,87	0,1	0,11	0,67	1,06	0,85	(0,71-1,11)
Sustancia gris frontal izquierda (N=90)	0,91	0,14	0,15	0,63	1,19	0,89	(0,71-1,28)	0,86	0,12	0,14	0,62	1,11	0,83	(0,71-1,37)
Sustancia gris parietal derecha (N=90)	0,8	0,08	0,09	0,65	0,96	0,8	(0,65-1,02)	0,82	0,08	0,1	0,66	0,98	0,8	(0,71-1,06)
Sustancia gris parietal izquierda (N=90)	0,79	0,07	0,09	0,64	0,94	0,78	(0,61-0,97)	0,83	0,12	0,14	0,6	1,07	0,79	(0,69-1,2)
Sustancia gris occipital derecha (N=90)	0,78	0,05	0,07	0,67	0,88	0,77	(0,66-0,91)	0,78	0,06	0,07	0,67	0,9	0,78	(0,70-0,99)
Sustancia gris occipital izquierda (N=90)	0,8	0,09	0,12	0,61	0,99	0,77	(0,62-1,16)	0,8	0,06	0,08	0,68	0,93	0,79	(0,71-0,98)
Núcleo caudado derecho (N=90)	0,79	0,08	0,11	0,62	0,96	0,77	(0,71-1,16)	0,79	0,06	0,08	0,67	0,91	0,77	(0,69-1,03)
Núcleo caudado izquierdo (N=90)	0,78	0,09	0,12	0,6	0,96	0,76	(0,67-1,23)	0,78	0,08	0,1	0,63	0,94	0,78	(0,69-1,06)
Putamen derecho (N=90)	0,74	0,04	0,06	0,65	0,83	0,74	(0,66-0,92)	0,74	0,05	0,06	0,64	0,83	0,73	(0,62-0,88)
Putamen izquierdo (N=90)	0,71	0,04	0,06	0,63	0,79	0,72	(0,62-0,79)	0,72	0,05	0,07	0,62	0,82	0,72	(0,64-0,89)
Tálamo derecho (N=90)	0,77	0,04	0,05	0,7	0,85	0,78	(0,7-0,86)	0,76	0,04	0,05	0,69	0,84	0,76	(0,69-0,87)
Tálamo izquierdo (N=90)	0,77	0,06	0,08	0,65	0,89	0,77	(0,65-0,93)	0,77	0,06	0,08	0,66	0,89	0,76	(0,68-1,01)
Cápsula interna derecha (N=90)	0,77	0,08	0,11	0,61	0,93	0,76	(0,63-0,99)	0,77	0,08	0,1	0,61	0,93	0,79	(0,61-0,95)
Cápsula interna izquierda (N=90)	0,73	0,08	0,11	0,56	0,89	0,73	(0,56-0,91)	0,75	0,06	0,08	0,62	0,88	0,75	(0,57-0,86)
Puente (N=90)	0,67	0,08	0,11	0,52	0,82	0,66	(0,42-0,94)	0,66	0,07	0,11	0,51	0,8	0,66	(0,43-0,87)
Cerebelo derecho (N=90)	0,69	0,05	0,07	0,59	0,78	0,68	(0,6-0,82)	0,68	0,04	0,06	0,6	0,77	0,67	(0,63-0,85)
Cerebelo izquierdo (N=90)	0,7	0,06	0,08	0,59	0,81	0,69	(0,6-0,86)	0,69	0,06	0,09	0,56	0,82	0,67	(0,62-0,91)

Tabla comparativa de los valores de ADC en cada sexo, para cada territorio encefálico, con su respectivo promedio, desviación estándar, coeficiente de variación, intervalo de confianza y rango.

La tabla 2 presenta de forma comparativa los resultados de las mediciones según el sexo de los pacientes. No se observaron diferencias en los promedios ni en los intervalos de confianza en la comparación por sexo.

La tabla 3 presenta de forma comparativa los resultados de las mediciones según los grupos de edad, donde

el grupo 1 corresponde a pacientes de 18 a 49 años, y el grupo 2 a pacientes con edad entre 50 y 80 años. Se encontró que los valores promedio son similares en ambos grupos y que la diferencia matemática es inferior a 0,1, con superposición de los intervalos de confianza, por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 3. Valores de ADC organizados por edad, para cada territorio encefálico.

Territorio	Valores ADC mm2/s 10-3 Grupo 1						Valores ADC mm2/s 10-3 Grupo 2							
	Promedio	DE	Coefficiente de variación	Intervalo de confianza 95%		Mediana	Rango	Promedio	DE	Coefficiente de variación	Intervalo de confianza 95%		Mediana	Rango
Sustancia blanca frontal derecha (N=90)	0,9	0,14	0,15	0,62	1,17	0,86	(0,71-1,37)	0,96	0,14	0,15	0,68	1,25	0,9	(0,78-1,45)
Sustancia blanca frontal izquierda (N=90)	0,91	0,15	0,17	0,6	1,22	0,89	(0,73-1,58)	0,96	0,14	0,14	0,69	1,23	0,96	(0,77-1,42)
Sustancia blanca parietal derecha (N=90)	0,85	0,13	0,15	0,59	1,12	0,82	(0,72-1,27)	0,85	0,12	0,14	0,61	1,09	0,84	(0,70-1,16)
Sustancia blanca parietal izquierda (N=90)	0,9	0,23	0,26	0,44	1,37	0,86	(0,68-2,03)	0,94	0,23	0,24	0,48	1,4	0,87	(0,72-1,69)
Sustancia gris frontal derecha (N=90)	0,88	0,13	0,14	0,63	1,13	0,85	(0,71-1,36)	0,89	0,13	0,15	0,63	1,15	0,86	(0,73-1,30)
Sustancia gris frontal izquierda (N=90)	0,87	0,1	0,12	0,66	1,08	0,84	(0,72-1,14)	0,93	0,18	0,19	0,57	1,28	0,92	(0,71-1,37)
Sustancia gris parietal derecha (N=90)	0,81	0,08	0,1	0,64	0,97	0,79	(0,65-1,06)	0,83	0,07	0,08	0,7	0,96	0,83	(0,74-1,00)
Sustancia gris parietal izquierda (N=90)	0,82	0,11	0,14	0,59	1,04	0,79	(0,61-1,20)	0,8	0,06	0,08	0,68	0,93	0,79	(0,70-0,94)
Sustancia gris occipital derecha (N=90)	0,78	0,06	0,07	0,66	0,9	0,78	(0,66-0,99)	0,6	0,05	0,06	0,49	0,7	0,77	(0,68-0,88)
Sustancia gris occipital izquierda (N=90)	0,79	0,07	0,09	0,65	0,93	0,77	(0,62-1,00)	0,83	0,1	0,12	0,63	1,02	0,82	(0,65-1,16)
Núcleo caudado derecho (N=90)	0,79	0,06	0,08	0,67	0,91	0,77	(0,70-1,03)	0,8	0,1	0,12	0,6	0,99	0,77	(0,69-1,16)
Núcleo caudado izquierdo (N=90)	0,79	0,09	0,11	0,61	0,96	0,78	(0,67-1,23)	0,78	0,08	0,1	0,62	0,93	0,75	(0,71-1,04)
Putamen derecho (N=90)	0,74	0,05	0,06	0,65	0,83	0,73	(0,66-0,92)	0,73	0,04	0,06	0,65	0,82	0,74	(0,62-0,82)
Putamen izquierdo (N=90)	0,72	0,05	0,06	0,63	0,81	0,72	(0,62-0,89)	0,71	0,04	0,06	0,62	0,79	0,7	(0,64-0,84)
Tálamo derecho (N=90)	0,77	0,04	0,05	0,7	0,84	0,77	(0,69-0,86)	0,77	0,04	0,05	0,69	0,85	0,77	(0,70-0,87)
Tálamo izquierdo (N=90)	0,77	0,05	0,07	0,67	0,87	0,76	(0,65-0,92)	0,78	0,07	0,09	0,64	0,92	0,77	(0,66-1,01)
Cápsula interna derecha (N=90)	0,76	0,07	0,09	0,62	0,91	0,77	(0,62-0,88)	0,78	0,1	0,12	0,59	0,97	0,79	(0,61-0,99)
Cápsula interna izquierda (N=90)	0,74	0,08	0,1	0,59	0,89	0,75	(0,56-0,91)	0,74	0,07	0,1	0,59	0,89	0,75	(0,61-0,89)
Puente (N=90)	0,67	0,08	0,11	0,52	0,82	0,66	(0,42-0,94)	0,66	0,07	0,11	0,51	0,8	0,66	(0,43-0,75)
Cerebelo derecho (N=90)	0,68	0,03	0,05	0,61	0,75	0,67	(0,60-0,77)	0,7	0,06	0,09	0,58	0,82	0,68	(0,61-0,85)
Cerebelo izquierdo (N=90)	0,69	0,05	0,08	0,58	0,8	0,68	(0,60-0,87)	0,71	0,07	0,1	0,57	0,86	0,68	(0,64-0,91)

Tabla comparativa de los valores de ADC en dos grupos etarios, para cada territorio encefálico, con su respectivo promedio, desviación estándar, coeficiente de variación, intervalo de confianza y rango. El grupo 1 corresponde a pacientes con edad entre 18 y 49 años, El grupo 2 incluye a pacientes con edad entre 50 y 80 años.

La tabla 4 representa el índice de correlación intraclass (ICC por sus siglas en inglés) con su respectivo intervalo de confianza del 95%, para la correlación entre la medición de los dos investigadores para cada una de las regiones encefálicas medidas. De las 21 regiones evaluadas, en 19 se encontraron valores de coeficiente iguales o menores a 0.40 (sustancia blanca frontal bilateral, sustancia blanca

parietal bilateral, sustancia gris frontal bilateralmente, sustancia gris parietal bilateralmente, sustancia gris occipital bilateralmente, núcleo caudado bilateralmente, putamen bilateralmente, tálamos bilateralmente, puente y ambos hemisferios cerebelosos). En 2 regiones (cápsulas internas derecha e izquierda) se obtuvo un CCI igual o mayor a 0.61. En ningún caso se obtuvo un índice mayor a 0.8.

Tabla 4. Correlación interobservador

Territorio	Índice de correlación intraclase	Intervalo de confianza 95%
Sustancia blanca frontal derecha (N=90)	0,32	0,12- 0,49
Sustancia blanca frontal izquierda (N=90)	0,2	0-0,39
Sustancia blanca parietal derecha (N=90)	0,15	0- 0,34
Sustancia blanca parietal izquierda (N=90)	0,22	0,01- 0,41
Sustancia gris frontal derecha (N=90)	0,02	0- 0,22
Sustancia gris frontal izquierda (N=90)	0	0- 0,07
Sustancia gris parietal derecha (N=90)	0,23	0,03- 0,41
Sustancia gris parietal izquierda (N=90)	0,09	0- 0,28
Sustancia gris occipital derecha (N=90)	0,14	0- 0,33
Sustancia gris occipital izquierda (N=90)	0	0- 0,20
Núcleo caudado derecho (N=90)	0	0- 0,20
Núcleo caudado izquierda (N=90)	0,13	0- 0,33
Putamen derecho (N=90)	0,05	0- 0,24
Putamen izquierdo (N=90)	0,13	0- 0,32
Tálamo derecho (N=90)	0,08	0- 0,27
Tálamo izquierdo (N=90)	0,05	0- 0,25
Cápsula interna derecha (N=90)	0,63	0,49- 0,74
Cápsula interna izquierda (N=90)	0,61	0,46- 0,72
Puente (N=90)	0,28	0,08- 0,46
Cerebelo derecho (N=90)	0,08	0- 0,28
Cerebelo izquierdo (N=90)	0,16	0- 0,35

Valores del índice de correlación intraclase con su respectivo intervalo de confianza del 95, para cada territorio encefálico.

Discusión

Se obtuvieron los valores del ADC promedio, mediana, así como coeficientes de variación, desviación estándar e intervalos de confianza para 21 regiones encefálicas en población adulta clínica y radiológicamente sana, entre 18 y 80 años, incluyendo pacientes de ambos sexos. Se encontraron los valores más altos de ADC en la sustancia blanca parietal izquierda (0,67-2,03), y los valores más bajos en el puente del tallo cerebral (0,41-0,90). Hay que considerar, particularmente para los valores encontrados en sustancia gris y sustancia blanca, el volumen parcial que se puede registrar en las mediciones, debido a su cercanía con el líquido cefalorraquídeo en el espacio subaracnoideo y los ventrículos laterales. En el análisis comparativo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes territorios analizados. Esto puede reflejar la semejanza en las características y propiedades del tejido encefálico en condiciones normales.

En la comparación de valores según el sexo y grupo etario de los pacientes, se encontró que los territorios analizados no presentan diferencias en cuanto a valores de ADC, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura.⁸ Esto podría representar la similitud que existe entre la microestructura del tejido encefálico entre hombres y mujeres al igual que resulta compatible con los hallazgos descritos por Helenius y colaboradores, al sugerir que los valores de ADC no cambian con la edad.³ Sin embargo, se debe considerar la posibilidad de un poder estadístico insuficiente, particularmente en los grupos etarios, el cual no permite descartar los resultados de Chun y Watanabe, quienes encontraron que los valores de ADC se mantienen constantes durante la mayoría de la edad adulta, con incremento lineal en los valores de ADC, reflejo de los cambios normales del envejecimiento, después de la edad de 60 años.^{10,11}

El ICC se usó para determinar la correlación entre la medición de los dos investigadores para cada una de las regiones encefálicas medidas. En 19 territorios se encontraron valores de coeficiente iguales o menores a 0.40 demostrando un grado de correlación ligero y casi insignificante en algunos casos. Solamente en las cápsulas internas se obtuvo un CCI de 0,63 y 0,61 derecha e izquierda, respectivamente, que representa una correlación sustancial, contrario a los resultados de Brander y colaboradores, pero tampoco se demostró ningún territorio un índice mayor a 0.8 que represente una correlación casi perfecta.⁹ A pesar de que los valores de ADC son más constantes en la población adulta sana, se ha descrito una variabilidad considerable en los valores de ADC y la reproducibilidad de las mediciones regionales, aún cuando las mediciones se realizan de una forma altamente

estandarizada.⁹ Los resultados se correlacionan con dificultades descritas en la literatura para la reproducibilidad en la medición de territorios determinados, por la variabilidad en los valores de ADC, específicamente para centros semiovais, sustancia blanca frontal y puente.^{3,5}

La variabilidad en los diferentes territorios podría estar relacionada principalmente con el tamaño y la localización de los ROIs, modificados y ubicados independientemente en los territorios por cada investigador según su criterio, y representa un problema importante en la interpretación y reproducibilidad de las mediciones del ADC. Se sugiere estandarizar al máximo el uso de los ROIs, con tamaños representativos, no muy pequeños que hagan la medición susceptible de alteraciones por microestructuras imperceptibles, como espacios perivasculares, pero cuidando una medición alterada por incluir volumen parcial de tejidos contiguos.

Este es el primer estudio que reporta los valores de normalidad del ADC, para tejido encefálico en la población colombiana, además cuenta con una muestra representativa por sexo, que permite extrapolar los resultados al resto de la población. Teniendo en cuenta que las propiedades estructurales del tejido encefálico no cambian significativamente según la raza, estos hallazgos también pueden ser extrapolables a la población latina.

Estos valores del coeficiente de difusión aparente pueden servir como punto de referencia para futuras investigaciones que busquen evaluar los valores de ADC en patologías neurológicas como isquemia, enfermedades desmielinizantes o patología tumoral.

Entre las limitaciones del estudio se declara el riesgo de sesgo de selección, al incluir pacientes posiblemente sintomáticos leves con cefalea o trastornos de somatización, pero clínica y radiológicamente sanos. Cabe la posibilidad de haber incluido pacientes con patologías en curso aún sin diagnosticar, a pesar de tomar todas las medidas estrictas para su prevención, especialmente al revisar exhaustivamente los antecedentes patológicos y la búsqueda de hallazgos anormales en la resonancia magnética, esto dado la naturaleza de la fuente secundaria de información clínica.

Conclusiones

Con este estudio se mostraron los valores normales del ADC, en población clínica y radiológicamente sana, en 21 territorios encefálicos. Realizando un análisis comparativo de los resultados según el sexo y la edad de los pacientes, así como la correlación entre las mediciones realizadas por dos investigadores, para cada territorio. Se concluyó que no existen diferencias significativas entre los valores de ADC entre los diferentes territorios analizados, ni en los valores obtenidos entre hombres y

mujeres. Tampoco se demostraron diferencias significativas entre los grupos etarios analizados, sin embargo, considerando una limitación en el poder estadístico del estudio se sugieren estudios adicionales con estandarización de las medidas por grupos etarios menos amplios.

También se demostró una correlación interobservador leve en la mayoría de los territorios analizados, reflejando una limitación importante en la reproducibilidad de las mediciones realizadas mediante esta modalidad. Aspecto que debe ser considerado en la práctica radiológica habitual, para considerar protocolos estrictos de medición, que consideren puntos de reparos precisos.

Estos hallazgos sirven como referencia para la población colombiana normal, y en particular, establecen un punto de comparación al momento de evaluar patologías intracraneanas que tengan valores ADC que se encuentren por fuera de los intervalos de confianza, es decir que ayudan a realizar una mejor práctica radiológica al detectar alteraciones difíciles de percibir con la inspección visual.

Por otro lado, se abre la posibilidad a desarrollar nuevos proyectos de investigación que busquen determinar los valores de ADC en población enferma y comparar los datos presentados, y así establecer límites con los que se pueda asegurar que existe una enfermedad en el sistema nervioso central e incluso un proceso de envejecimiento acelerado.

Referencias

1. Celda B, Fernandez G, García J, Gili J, Lafuente J, Martí-Bonmatí L. Aprendiendo los fundamentos de la resonancia magnética. Panamericana; 2006.
2. Luna A, Vilanova JC, Acevedo A, Alcalá L, Baleato S, Barceló J, et al. Bases, conceptos técnicos y aplicaciones clínicas de la RM Difusión. Primera ed. España; 2012.
3. Helenius J, Soinne L, Perkio J, Salonen O, Kangasma A, Kaste M, et al. Diffusion-Weighted MR Imaging in Normal Human Brains in Various Age Groups. 2002;(February):194–9.
4. de Figueiredo E, Borgonovi AFNG, Doring TM. Basic concepts of MR imaging, diffusion MR imaging and diffusion tensor imaging. Magn Reson Imaging Clin NA [Internet]. 2011;19(1):1–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mric.2010.10.005>
5. Bilgili Y, Unal B. Effect of Region of Interest on Interobserver Variance in Apparent Diffusion Coefficient Measures. Am Soc Neuroradiol. 2004;(January):108–11.
6. Sener RN. Diffusion MRI : apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. Comput Med imaging Graph. 2001;25:299–326.

7. Haaga JR, Dogra VS, Gilkeson RC, Ha HK, Sundaram M. TC y RM Diagnóstico por imagen del cuerpo humano. Quinta edi. Barcelona, España: Elsevier; 2011.
8. Lopez-Mejia M, Roldan-Valadez E. Comparisons of Apparent Diffusion Coefficient Values in Penumbra , Infarct , and Normal Brain Regions in Acute Ischemic Stroke : Confirmatory Data Using Bootstrap Confidence Intervals , Analysis of Variance , and Analysis of Means. J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]. 2016;25(3):515–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.10.033>
9. Brander A, Kataja A, Saastamoinen A, Ryymin P, Huhtala H, Ohman J, et al. Diffusion tensor imaging of the brain in a healthy adult population : Normative values and measurement reproducibility at 3 T and 1 . 5 T. Acta radiol. 2010;
10. Chun T, Filippi CG, Zimmerman RD, Ulug AM. Diffusion Changes in the Aging Human Brain. Am J Neuroradiol. 2000;(July):1078–83.
11. Watanabe M, Sakai O, Ozonoff A, Kussman S, Jara H. Age-related Apparent Diffusion Coefficient Changes in the Normal Brain. Radiology. 2013;266(2):575–82.

Declaración de conflictos de interés: *Los autores declaran no tener conflictos de interés*

Fuentes de financiación: *El trabajo no contó con fuentes de financiación*

Psychometric Properties Of ADHD Rating Scale In School Context

*Propiedades Psicométricas de la Escala ADHD en el Contexto Escolar*Carlos Ramos-Galarza,^{1,2} Pamela Acosta-Rodas,¹ Valentina Ramos³**Abstract**

Background: The ADHD Rating Scale IV (ADHD RS IV) is one of the most commonly used scales in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) assessment. Its psychometric properties have been studied in contexts including Europe and North America, however, in Latin America, there is shortage of empirical evidence about validity or reliability reported by teachers on a scholar context. The aim of the research was to analyze the psychometric properties of the ADHD RS IV based on the behavior of students reported by teachers. **Material/methods:** Three hundred and forty-five students voluntarily participated in this study (162 men and 183 women), aged between 5 and 15 years (Mage = 10.43, SD = 3.61). As instruments of measurement ADHD RS IV, Perception of Differences Test and Go / No-Go experiment were used. Cronbach's alpha, Pearson correlation and confirmatory factor analysis were applied and analyzed. **Results:** In the results it was found that internal consistency coefficient of RS IV ADHD is between .93 and .97. There is a significant statistically correlation between the scale and the number of successes points in the Perception of Differences Test ($r = -.55$, $p < .001$) and mistakes to stimuli no-go ($r = .34$, $p = .002$). The classic ADHD model of two factors had good indicators of goodness of fit $\chi^2(101) = 321.40$, $p < .001$; CFI = .96; RMSEA = .08 (.07 to .09) and SRMR = .04. **Conclusions:** The article is finalized highlighting the ADHD RS IV has adequate psychometric properties in order to be applied in the school context.

Keywords: ADHD RS IV, attention deficit hyperactivity disorder, Perception of differences Test, Go/No-Go experiment, psychometric properties.

Resumen

Antecedentes: La ADHD Rating Scale IV (ADHD RS IV) es una de las escalas más utilizadas en la evaluación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD). Sus propiedades psicométricas se han estudiado en contextos que incluyen Europa y América del Norte, sin embargo, en América Latina, hay escasez de evidencia empírica sobre la validez o confiabilidad reportada por los docentes en un contexto académico. El objetivo de la investigación fue analizar las propiedades psicométricas del ADHD RS IV con base en el comportamiento de los estudiantes reportados por los maestros. **Material / métodos:** Trescientos cuarenta y cinco estudiantes participaron voluntariamente en este estudio (162 hombres y 183 mujeres), con edades comprendidas entre 5 y 15 años (Mage = 10.43, SD = 3.61). Como instrumentos de medida ADHD RS IV, se utilizaron la prueba de percepción de diferencias y el experimento Go / No-Go. Alfa de Cronbach, correlación de Pearson y análisis factorial confirmatorio fueron aplicados y analizados. **Resultados:** En los resultados se encontró que el coeficiente de consistencia interna de RS IV ADHD está entre .93 y .97. Existe una correlación estadística significativa entre la escala y el número de puntos de éxito en la Prueba de Percepción de Diferencias ($r = -.55$, $p < .001$) y los errores a los estímulos no-go ($r = .34$, $p = .002$). El modelo clásico de TDAH de dos factores tenía buenos indicadores de bondad de ajuste $\chi^2(101) = 321.40$, $p < .001$; CFI = .96; RMSEA = .08 (.07 a .09) y SRMR = .04. **Conclusiones:** El artículo finaliza destacando que la ADHD RS IV tiene propiedades psicométricas adecuadas para ser aplicado en el contexto escolar.

Palabras clave: ADHD RS IV, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, prueba de percepción de diferencias, experimento Go / No-Go, propiedades psicométricas.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 3, 2019

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

²Centro de investigación MIST, Universidad Tecnológica Indoamérica, Quito, Ecuador

³SIGTI-Research Group, Escuela Politécnica Nacional del Ecuador

Correspondence:

Carlos Ramos-Galarza, Ph.D. Neuropsicólogo Clínico.

Profesor Principal de la Facultad de Psicología

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Av. 12 de Octubre 1076 y Roca, Quito, Ecuador.

E-mail: caramos@puce.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0001-5614-1994>

Introduction

ADHD (Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder) has been classified as a neurodevelopmental disorder, its essential features are an excessive motor pattern, impulsivity, and attentional difficulties. These symptoms interfere in child, adolescent or adult's quality of life.¹

Diverse studies have reported that this disorder is the most demanded for attention in the mental health context,² because its prevalence remains between 3% and 10% of general population,^{3,4} and occurs more frequently in males than in females with a ratio of approximately 2:1.⁵

ADHD symptoms start in childhood and may continue during an individual's lifetime, originating difficulties in the majority of contexts where he/she develops.⁶ For example, it has been reported that people with ADHD show alterations in reading-writing abilities,⁷ emotional regulation,⁸ psychosocial functioning,⁹ among many others, which are not exclusively present in childhood. They may remain until adulthood, possibly interfering in their occupational performance.¹⁰

ADHD's diagnostic process must have an integral approach, which includes a clinical interview with parents and teachers, behavioral scales application and experimental tasks that allow to identify the patient's deficits in the social and academic performance and, as long as it is possible, a clinical observation in educational and familiar environments.^{6,11}

An important component in the complete ADHD's evaluation is the scales' application on child's behavior by parents and teachers, who observe child's or adolescent's behavior in their daily educational or familiar contexts.¹² Among the main scales used clinically there may be found the next ones: the SNAP – IV,¹³ the Conners' scale,¹⁴ the EDAH,¹⁵ and the ADHD RS IV.¹⁶

It has been reported that these scales' psychometric properties have shown the required reliability and validity standards for the ADHD. That is why these scales could be designated as psychometric reagents, mainly the ADHD RS IV, which represents to serve as a great utility for the clinician in screening, diagnosis and ADHD's treatment evaluation process.¹⁷

The ADHD RS IV was developed in the United States by Du Paul and his research team,¹⁶ who contextualized the ADHD's symptomatology that was described in the DSM-IV-TR IV,¹⁸ into a behavioral scale assessment. ADHD RS IV's factorial components, as in the actual DSM-5,⁵ points out that ADHD integrates two dimensions (a) attentional deficit, which has nine items, and (b) hyperactivity and impulsivity, with nine items as well. All of its items are in concordance with the eighteen symptoms described in the DSM-IV-TR¹⁸ and DSM – 5.¹

The factorial configuration described before, allow to classify the ADHD into three subtypes: (a) ADHD subtype combined presentation: characterized by inatten-

tion and hyperactivity –impulsivity symptomatology; (b) ADHD subtype inattentive presentation: which main and only feature is inattention, and (c) ADHD subtype hyperactive/impulsive presentation: which features are excessive motor activity and difficulties in controlling impulses!¹

The ADHD RS IV scale was developed in an English linguistic context, and has been translated into a variety of languages, and validated in many countries as Spain,¹⁹ France,²⁰ Japan,²¹ USA, Canada,¹⁷ Chile,²² among others. In Ecuador, the country where this study has taken place, there exists an ADHD RS IV's previous adaptation proposal with a self-report form for adolescents.²³ In this mentioned study, there were psychometric properties' analyses conducted of the scale in a sample of secondary students aged between 14 and 18 years, belonging to Ecuador's public educational system. Some of the main results of this study describe that the ADHD RS IV scale's application as a self-reported test has an appropriate internal consistency and the goodness of fit parameters for its classical two factors structure.

Although, this previous study is the only one that has been reported in Ecuador and has analyzed ADHD RS IV's reliability and validity, there has not yet been a search of its psychometric properties in a scholar context or through parents or teacher's reports.

In this context, it is vital to mention that the aim of the study is that it looks for the most suitable diagnostic and evaluation methods, which are aspects not solved yet about ADHD investigation lines.²⁴ On the other hand, this study will contribute to the research development of ADHD in Ecuador, which is a Latin American country with an incipient investigation about this neurodevelopmental disorder.

Therefore, this study's objectives are: (a) to identify the scale's internal consistency through Cronbach's Alpha coefficient, correlation of each item with its scale and getting better the internal consistency coefficient by taking out items; (b) to analyze ADHD RS IV's convergent validity through other assessment processes about ADHD's component factors, and (c) to evaluate the construct validity of the scale through confirmatory factorial analysis process of its one and two factors structure.

Study Scenario

Ecuador is the country where this investigation has taken place, this is a South American country with more of sixteen million people of population, its economic system is capitalism and its currency is USA dollars. In previous investigation of ADHD prevalence in educational context of Ecuador was reported that about 6% of students would present this disorder.²⁵ These contextual characteristics and disorder peculiarities make the results of the present study possible to be extrapolated to other countries with which similar characteristics to the previous described are shared.

Method

Participants

This sample was recruited from Ecuador's educational system. The total sample ($N = 345$) consisted of 162 males (47%), and 183 females (53%) students, aged between 5 and 15 years ($M_{age} = 10.43$; $SD = 3.61$). Their scholar level comprehends as following, 53 participants belonging to second grade of basic education (15%), 65 from third grade (19%), 65 from fourth grade (18%), 60 participants belonging to fifth grade (17%), 54 from sixth grade (16%), 11 from seventh grade (4%), 18 from eighth grade (5%) and 19 belonging to ninth grade (6%). Participants' socioeconomic level was middle and high.

Instruments

As it was pointed out before, the ADHD RS IV is a scale that allows assessing ADHD in concordance with the 18 symptoms described to diagnose this disorder (Du Paul & Stoner, 2014). This is a liker-type scale, where 1 means there has never been this symptom; 2 means sometimes, 3 means often, and 4 means very often. The first step was the scale's linguistic contextualization in Ecuador. For this purpose, there were 3 stages, the first consisted of preparing the instrument, in the second stage the instrument was revised by the judgment of an expert professional group in ADHD evaluation, their suggestions were taken into account and the third stage consisted in the implementation of a pilot study. Once the instrument had the optimal conditions, the application process was conducted. In the present research was taken into consideration the teacher's report format. From the scale, there were obtained three measurements: (a) attentional deficit, from the items numbered 1 to 9; (b) hyperactivity and impulsivity, from the items 10 to 18, and (c) ADHD total, from the items 1 to 18.

Assessing the convergent validity was necessary to conduct two experimental tasks. In the first place, the Perception of Differences Test²⁶ was used; it is a task that allows assessing perceptive visual and attentional process. The procedure for this test consists in giving to each participant a booklet which has four columns, each of those with fifteen rows with three faces as visual stimuli, where two of them are the same and one is different, this last one has to be identified by the participant. The application time is three minutes. From this task, measurements obtained were: (a) total successes; (b) total mistakes; (c) total omissions.

The second experimental task consisted in a computerized assignment called Go/No-Go, which is a response's n inhibitory activity.²⁷ During this task, participants must respond to a stimulus Go (P in the first phase and R in the second phase) and to inhibit the answer to a stimulus No-Go (R in the first phase y P in the second phase).²⁸ It has 362 tries, with a total duration of 9 minutes approximately. The stimuli (R-P) are presented in a 2 by 2 matrix

which has four stars where are the mentioned letters (See figure 1). For entering participant's answers a button box was used. From this experiment it was quantified the number of mistakes over non-answer stimuli (No-Go).

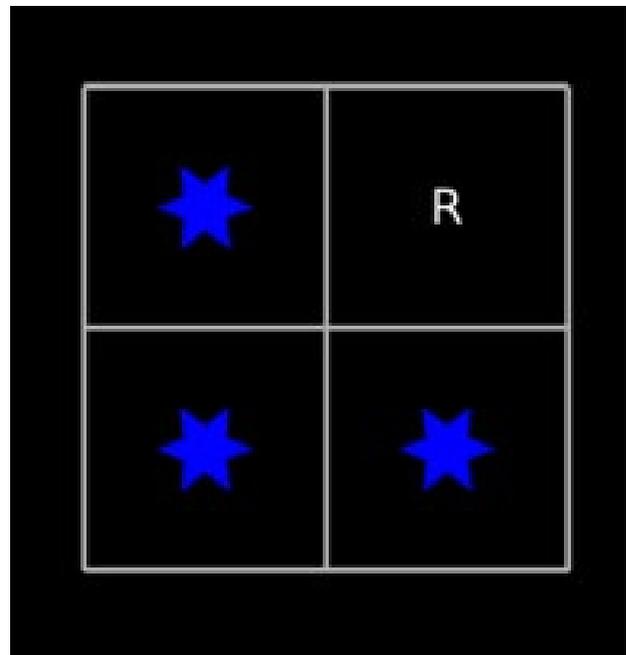


Figure 1. Go/No-Go Task.

Procedure

This study began with the signature in the informed consent and voluntary participation agreement. Throughout the procedure, according to Helsinki's declaration about ethical research with human beings, standards were respected.²⁹ The instruments were responded by participant's teachers. The scale and experiments were applied individually and in a distraction free environment.

Data Analyses

For the descriptive analysis, measures of central tendency and dispersion were used. For the analysis of internal consistency of the scale, the Cronbach's Alpha procedures, total scale item correlation and calculation of the coefficient were used. In the analysis of convergent validity, the Pearson correlation process was used. To confirm the validity of the construct, a confirmatory factorial analysis was used. Statistical analyzes were performed in the SPSS version 20 and AMOS version 23 package.

Results

Internal Consistency Analysis

In the total ADHD scale it was found a Cronbach's Alpha coefficient of $\alpha = .97$; on deficit attention's scale $\alpha = .95$; on hyperactivity and impulsivity's scale $\alpha = .93$ showing and excellent reliability in the three of them.

Table 1 shows scale's correlational parameters total item and scale's Alpha's coefficient if there is an elimination of any item.

Table 1. ADHD RS IV Scale item's internal consistency.

Items	r_{ix}	$\alpha-j$
Attention Deficit		
1. Fails to give close attention to details or makes careless mistakes in schoolwork.	.66	.92
2. Has difficulty sustaining attention in tasks or play activities.	.73	.92
3. Does not seem to listen when spoken directly.	.77	.92
4. Does not follow through on instructions and fails to finish work.	.79	.91
5. Has difficulty organizing tasks and activities.	.78	.91
6. Avoids tasks (eg, schoolwork, homework) that require sustained mental effort.	.79	.91
7. Loses things necessary for tasks or activities.	.74	.92
8. Is easily distracted.	.63	.92
9. Is forgetful in daily activities.	.68	.92
Hyperactivity and Impulsivity		
10. Fidgets with hands or feet or squirms in seat.	.58	.93
11. Leaves seat in classroom or in other situations in which remaining seated is expected.	.75	.92
12. Runs about or climbs excessively in situations in which it is inappropriate.	.77	.92
13. Has difficulty playing or engaging in leisure activities quietly.	.75	.92
14. Is "on the go" or acts as if "driven by a motor".	.79	.92
15. Talks excessively.	.74	.92
16. Blurts out answers before questions have been completed.	.74	.92
17. Has difficulty awaiting turn.	.77	.92
18. Interrupts or intrudes on others.	.72	.92

Correlation item-total (r_{ix}) and Cronbach's Alpha if element was removed ($\alpha-j$)

Convergent Validity

Correlational analysis among ADHD RS IV scale and Perception of Differences Test it was found that the total successes in this scale are significantly correlated with the three ADHD RS IV's subscales that means, with hyperactivity and impulsivity $r = -.49, p < .001$; attentional deficit $r = -.54, p < .001$ and total ADHD $r = -.55, p < .001$.

Total mistakes in Perception of Differences Test is significantly correlated with every ADHD RS IV subscales, with hyperactivity and impulsivity $r = .36, p < .001$, attentional deficit $r = .46, p < .001$ and total TDAH $r = .45, p < .001$.

Total omissions in Perception of Differences Test is significantly correlated with every ADHD RS IV subscales, with hyperactivity and impulsivity $r = .44, p < .001$, attentional deficit $r = .43, p < .001$ and total TDAH $r = .48, p < .001$.

Analysis among the experiment Go/No-Go and ADHD RS IV scale showed that attentional deficit was significantly correlated with No-Go mistakes $r = .38, p < .001$; hyperactivity and impulsivity significantly correlated with mistakes No-Go $r = .34, p = .002$.

Between ADHD RS IV subscales existed a significant correlation among attentional deficit and hyperactivity and impulsivity $r = .69; p < .001$; hyperactivity and impulsivity with the total ADHD $r = .93; p < .001$ and attentional deficit with total ADHD $r = .91, p < .001$.

Construct's Validity

To accomplish this point, scale's confirmatory factor analysis was used, taking into account its one factor configuration and two factors classic structure (see figures 2 and 3). As goodness of fit parameters it was found that,

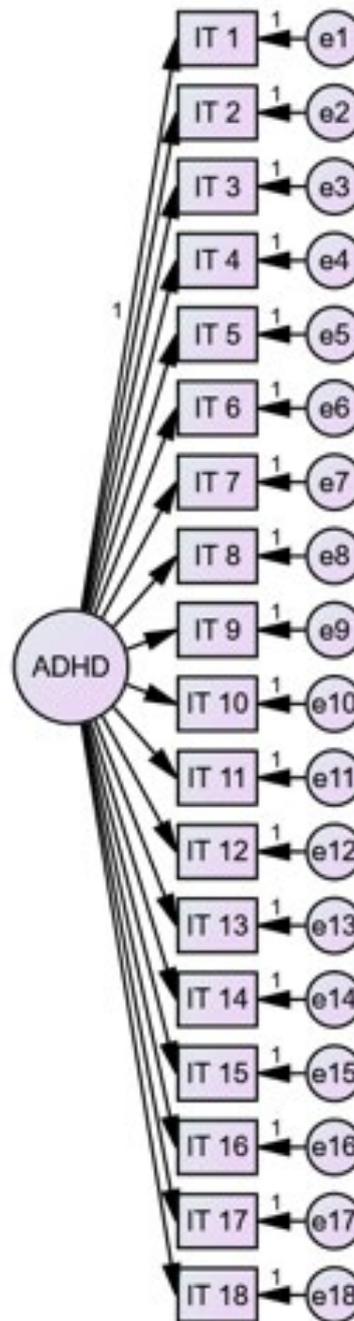


Figure 2. Model of one factor of ADHD

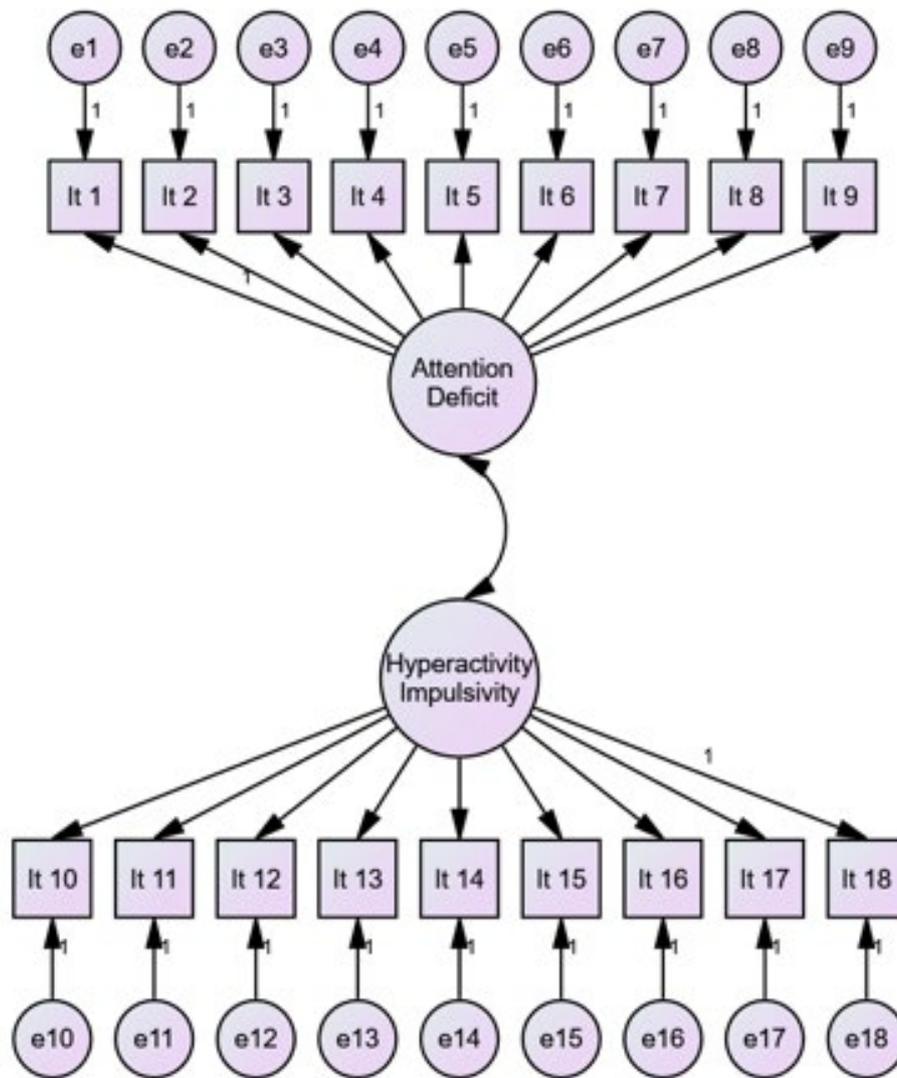


Figure 3. Model of two factors of ADHD

one factor model shows $\chi^2(135) = 1270.39$; $p < .001$, CFI = .68; RMSEA = .18 (.17 – .19); SRMR = .10; meanwhile two factors model shows $\chi^2(101) = 321.40$, $p < .001$; CFI = .96; RMSEA = .08 (.07 - .09), SRMR = .04.

Discussion

This study has examined ADHD RS IV Scale's psychometric properties on an Ecuadorian student's sample. In relationship with the first objective (a) to analyze the scale's internal consistency through Cronbach's Alpha coefficient, correlation of each item within its scale and getting better the internal consistency coefficient by taking out items. It was found that internal consistence is excellent, because its Cronbach's Alpha coefficients are greater than 0.90, which is concordant with previous researches where ADHD RS IV has been reported by participant's teachers. For example, in a study realized in Spain coefficients

were found greater than .94,¹⁹ in Japan its coefficients were between .85 and .93,²¹ in USA between .87 and .93,¹⁷ in France between .93 and .94,³⁰ in Denmark between .86 y .94,³¹ and in Chile between .76 y .92.²² These previous results together with the ones in the present article (coefficients between .93 and .97), contribute with important evidence about ADHD RS IV Scale's good reliability qualities in the variety of contexts it was applied.

On the other hand, in Ecuador there exists a previous study, where ADHD RS IV was adapted through a self-report format and it was reported an internal consistency between .77 and .83.²³ This suggests that when this scale is applied with a teacher's report, it would be more reliable than when the patient does it by him/herself. This is because, as mentioned before, a patient's subjectivity would exist in the construction about his/her own behavior and its report.

According to this study's second objective (b) to analyze ADHD RS IV's convergent validity through other assessment processes about ADHD's component factors, results suggest that there is a statistically significant relationship among both ADHD's evaluation methods.

Findings of correlation among Perception of Differences Test and ADHD RS IV scale suggest that greater severe behavioral symptomatology of attentional deficit, hyperactivity and impulsivity, less will be the efficiency in the Perception of Differences Test. The relationship among experiment Go/No-Go and ADHD RS IV scale suggests that, patients with greater scores in the scale will present a major number of mistakes to stimuli in which they must stop a response that has a tendency to continue.

These results could be explained by Barkley's theory,³² who affirms that patients who show ADHD's clinical features would present a deficit in the inhibitory control (frontal lobe's inherent function). This would produce in participants who scored higher in the ADHD RS IV scale to present a higher number of mistakes to No-Go stimuli and a low performance in the Perception of Differences Test.

Mentioned results have relationship with previous studies, that have reported that children who scored higher in ADHD's evaluation scales, present higher difficulties in experiments that assess motor control, which is different with children with typical development, to whom this function is preserved.^{33,34,35}

The third objective (c) was looking to test the scale's construct validity through a confirmatory factorial analysis process about its structure bases in one and two factors. Following Steiger,³⁶ Hu and Bentler³⁷ proposed guidelines, the adequate goodness of fit parameters are based in (a) RMSEA less than .07 or .06; (b) CFI greater than .90 and (c) SRMR less than .05. Therefore, one factor's model did not present the adequate parameters. Meanwhile, ADHD's two classic factors fulfill the indicators, except for the RMSEA which shows .08; however, its interval is between .07 and .09. These results suggest that ADHD RS IV scale's reported by teachers in Ecuador maintains its classical configuration that has been described in the last two DSM versions.^{1,18}

The accomplished confirmatory factor analysis process has concordance with previous studies. For example, in Japan's study, the goodness of fit found was $\chi^2(90) = 305.21$, $p < .001$, RMSEA = .05, CFI = .98, SRMR = .02, and a study conducted in France reported the next indicators CFI = .90 y RMSEA = .07 (.06 - .09); which allows guiding these confirmatory factor analysis' results pro the ADHD RS IV scale's construct validity previously reported in other social contexts and nowadays in Ecuador.

Finally, per the conclusion, it is possible to affirm that ADHD RS IV scale possesses suitable reliability and

validity properties to be applied to students belonging to scholar Ecuadorian system under teacher's report. Further, being this the first study reporting these psychometric parameters in an Ecuadorian context, it constitutes an important contribution to the ADHD's research line in this country.

As limitations of the present study, they could be limited to the following points: the sample's size may be too small to be representative of Ecuador's national level and participants' geographic localization does not take in account every city. Even though, these two factors could be taken as motivations for future studies. For example, to make a replication based in this study into a national level with a statistically representative sample and where selected participants would belong to every Ecuadorian regions.

References

1. American Psychiatric Association. (2014). Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
2. Santos, L., & Vasconcelos, L. (2010). Trastorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade em Crianças: Uma Revisão Interdisciplinar. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 26 (4), 717-724. doi: 10.1590/S0102-37722010000400015.
3. De la Barra, F., Vicente, B., Saldivia, S., & Melipillan, R. (2013). Epidemiology of ADHD in Chilean children and adolescents. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 5 (1), 1-8. doi: 10.1007/s12402-012-0090-6.
4. Vélez-van-Meerbeke, A., Zamora, I., Guzmán, B., López, C., & Talero-Gutierrez, C. (2013). Evaluación de la función ejecutiva en una población escolar con síntomas de déficit de atención e hiperactividad. *Neurología*, 28 (6), 348-355. doi: 10.1016/j.nrl.2012.06.011
5. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Arlington: American Psychiatric Association.
6. Barkley, R. (2015). *Attention-deficit/hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment (4th ed.)*. Ney York, NY: Guildford Press.
7. Noda, W., Ito, H., Fujita, C., Ohnishi, M., Takayanagi, N., Someki, F., et al. (2013). Examining the relationships between attention deficit/hyperactivity disorder and developmental coordination disorder symptoms, and writing performance in Japanese second grade students. *Research in Developmental Disabilities*, 34, 2909-2916. doi: 10.1016/j.ridd.2013.05.023
8. Shaw, P., Stringaris, A., Nigg, J., & Leibenluft, E. (2014). Emotion dysregulation in attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 171, 276-293. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13070966.

9. Rasmussen, P., & Gillberg, C. (2000). Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39, 1424-1431. doi: 10.1097/00004583-200011000-00017
10. Barkley, R., & Fischer, M. (2011). Predicting impairment in Major Life Activities and Occupational Functioning in Hyperactive Children as Adults: Self-Reported Executive Function (EF) Deficits Versus EF Tests. *Developmental Neuropsychology*, 36 (2), 137-161. doi: 10.1080/87565641.2010.549877
11. DuPaul, G., & Stoner, G. (2014). *ADHD in the schools: Assessment and intervention strategies* (3rd ed.). New York, NY: Guilford Press.
12. Du Paul, G., Reid, R., Anapoulos, A., Lambert, M., Watkins, M., & Power, T. (2015). Parent and Teacher Ratings of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms: Factor Structure and Normative Data. *Psychological Assessment*, 20 (2), 1-12. doi: 10.1037/pas0000166
13. Swanson, J., W., N., & Pelham, W. (1992). The SNAP-IV Rating Scale. Recuperado de <http://www.adhd.net>.
14. Conners, C. (2008). *Conners* (3rd ed.). Toronto, ON, Canada: Multi-Health Systems.
15. Farré, A., & Narbona, J. (2003). Escala para la evaluación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Madrid: TEA.
16. DuPaul, G., Power, T., Anastopoulos, A., Reid, R., Kara, M., & Ikeda, M. (1997). Teacher Ratings of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms: Factor Structure and Normative Data. *Psychological Assessment*, 9 (4), 436-444. doi: 10.1037/pas0000166
17. Wyrich, K., Auguste, P., Zhang, C., Dewees, B., Winslow, B., & Yu, S. (2015). Evaluation of Neuropsychiatric Function in Phenylketonuria: Psychometric Properties of the ADHD Rating Scale-IV and Adult ADHD Self-Report Scale Inattention Subscale in Phenylketonuria. *Value in Health*, 18 (4), 404-412. doi: 10.1016/j.jval.2015.01.008
18. American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text rev.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
19. Servera, M., & Cardo, E. (2007). ADHD Rating Scale-IV en una muestra escolar española: datos normativos y consistencia interna para maestros, padres y madres. *Revista de Neurología*, 45 (7), 393-399. PMID: 17918104
20. Mercier, C., Roche, S., Gaillard, S., Kassai, B., Arzimanoglou, A., Herbillon, V., et al. (2016). Partial validation of a French version of the ADHD-rating scale IV on a French population of children with ADHD and epilepsy. Factorial structure, reliability, and responsiveness. *Epilepsy and Behavior*, 58, 1-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.02.016
21. Takayanagi, N., Yoshida, S., Yasuda, S., Adachi, M., Kaneda-Osato, A., Tanaka, M., & Masuda, T. (2016). Psychometric properties of the Japanese ADHD-RS in preschool children. *Research in Developmental Disabilities*, 55, 266-278. doi: 10.1016/j.ridd.2016.05.002
22. Urzúa, A., Domic, M., Ramos, M., Cerda, A., & Quiroz, J. (2010). Propiedades psicométricas de tres escalas de evaluación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en escolares chilenos. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 27 (3), 157-167.
23. Ramos, C., & Pérez-Salas, C. (2016). Propiedades psicométricas: ADHD Rating Scale IV en formato auto-reporte. *Revista Chilena de Neuro-psiquiatría*, 54 (1), 9-18. doi: 10.4067/S0717-92272016000100002
24. Nicolás, S., & Iraurgi, I. (2016). Desarrollo de una Escala de Autoinforme para la valoración del TDAH en la infancia (EA-TDAH): Estudio Delphi y datos de adecuación psicométrica. *Terapia Psicológica*, 34 (1), 41-52. doi: 10.4067/S0718-48082016000100005
25. Ramos-Galarza, C., Bolaños, M., & Ramos, D. (2015). Prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Ecuadorian Students. *Revista Científica y Tecnológica*, 3(1), 13-19.
26. Thurstone, L., & Yela, M. (1997). *Test de percepción de diferencias de Caras*. Madrid: TEA Ediciones S.A.
27. Bezdjian, S., Baker, L., Lozano, D., & Raine, A. (2009). Assessing inattention and impulsivity in children during the go/no go task. *The British Journal of Developmental Psychology*, 27 (2), 365 - 383. doi: 10.1348/026151008X314919
28. Mueller, S. (2015). *The Psychology Experiment Building Language* (Version 0.14) [Software]. Disponible en [m http://pebl.sourceforge.net](http://pebl.sourceforge.net).
29. Williams, J. (2008). Revising the declaration oh Helsinki. *World medical journal*. 54 (4), 120-122.
30. Caci, H., Morin, A., & Tran, A. (2013). Teacher Ratings of the ADHD-RS IV in a Community Sample: Results From the ChiP-ARD Study. *Journal of Attention Disorders*, XX (X), 1-11. doi: 10.1177/1087054712473834
31. Makransky, G., & Bilenberg, N. (2014). Psychometric Properties of the Parent and Teacher ADHD Rating Scale (ADHD-RS): Measurement Invariance Across Gender, Age, and Informant. *Assesmen* 21(6), 694-705. doi: 10.1177/1073191114535242
32. Barkley, R. (1997). Behavioral Inhibition, Sustained Attention, and Executive Functions: Constructing a Unifying Theory of ADHD. *Psychological Bulletin* Vol. 121, No. 1, 65-94. doi: 10.1037/0033-2909.121.1.65
33. Rosch, K., Dirlikov, B., & Mostofsky, S. (2013). Increased Intra subject Variability in Boys with ADHD Across Test of Motor and Cognitive Control. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 41 (3), 485-495. doi: 10.1007/s10802-012-9690-z

34. Romero-Ayuso, D., Maestú, F., González-Marqués, J., Romo-Barrientos, C., & Andrade, J. (2006). Disfunción ejecutiva en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad en la infancia. *Revista de Neurología* 42 (5), 265-271. PMID: 16538588
35. Skogli, E., Teicher, M., Andersen, P., Hovik, K., & Øie, M. (2013). ADHD in girls and boys - gender differences in co-existing symptoms and executive function measures. *BMC Psychiatry*, 13, 298-310. doi: 10.1186/1471-244X-13-298.
36. Steiger, J. (2007). Understanding the limitations of global fit assessment in structural equation modeling. *Personality and Individual Differences*, 42 (5), 893-898. doi: 10.1016/j.paid.2006.09.017
37. Hu, L., & Bentler, P. (1999). The Bi-factor method. *Psychometrika*, 47, 41-54.

Funding: *This work received no external funding.*

Conflict of interest: *Authors declare no conflict of interest.*

Ethical Approval: *All procedures of this research were in accordance with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.*

Inhibitory Control And Symptomatology Of Attention Deficit Hyperactivity Disorder

El Control Inhibitorio y la Sintomatología Del Trastorno Por Déficit de Atención Con Hiperactividad

Carlos Ramos-Galarza,^{1,2} Pamela Acosta-Rodas,¹ Claudia Pérez-Salas,³ Valentina Ramos⁴

Abstract

Background. Inhibitory control has been described as a factor causing difficulties in the regulation present in the ADHD. **Objective.** The aim was to analyze the relationship between inhibitory control and symptoms of ADHD in a sample of 81 subjects diagnosed with ADHD ($Age=10.05$, $SD=2.53$). **Methods.** A quantitative, cross-sectional and correlational scope research was carried out. The instruments used were the ADHD RS IV and SIMON experiment. Correlation inferential statistical regression and regression processes were applied. **Results.** Three regression models were tested, where inhibitory control presents a significant prediction with the (a) attention deficit $F_{(1,79)}=20.69$, $p<.001$, $R^2=.21$, (b) hyperactivity and impulsivity $F_{(1,79)}=5.90$, $p=.01$, $R^2=.07$ and (c) the combination of both (a+b) $F_{(1,79)}=13.25$, $p<.01$, $R^2=.14$. **Conclusions.** The findings suggest that inhibitory control is one of the main executive functions that determines the degree of affectation of the symptomatology of the child population with ADHD.

Keywords: attention deficit, executive functions, hyperactivity, impulsivity, inhibitory control.

Resumen

Antecedentes. El control inhibitorio ha sido descrito como un factor causal que genera problemas de déficit de atención, impulsividad e hiperactividad que engloban la sintomatología del TDAH. **Objetivo.** El fin de esta investigación fue analizar la relación entre el control inhibitorio y los síntomas del TDAH en una muestra de 81 sujetos diagnosticados con TDAH ($Edad=10.05$, $DE=2.53$). **Método.** Se ejecutó una investigación cuantitativa, transversal y alcance correlacional. Los instrumentos utilizados fueron ADHD RS IV y el experimento SIMON. Se aplicaron procesos de análisis estadístico inferencial correlacional y regresión. **Resultados.** Tres modelos de regresión fueron testeados, donde el control inhibitorio present una relación significativa, prediciendo (a) el déficit de atención $F_{(1,79)}=20.69$, $p<.001$, $R^2=.21$, (b) hiperactividad e impulsividad $F_{(1,79)}=5.90$, $p=.01$, $R^2=.07$ y (c) la combinación de ambos (a+b) $F_{(1,79)}=13.25$, $p<.01$, $R^2=.14$. **Conclusiones.** Los hallazgos encontrados sugieren que el control inhibitorio es una de las funciones ejecutivas principales que determina el grado de afectación de la sintomatología de la población infantil con ADHD.

Palabras clave: déficit de atención, funciones ejecutivas funciones, hiperactividad, impulsividad, control inhibitorio.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 3, 2019

Introduction

Damasio,¹ Goldberg² and Lezak,³ among others, have stated that executive functions are superior mental abilities of highest complexity for cognitive development, and among those, it is possible to find inhibitory control as one of the most important and determining functions for a human being to be able to have a behavior that fits social standards.

Inhibitory control has been described as an executive function that allows an individual to regulate consciously his or her behavior. This function has the capacity to control the presence of automatic or impulsive responses, to control interference and to stop automatic responses in progress and when this executive function is diminished it

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

²Centro de Investigación MIST. Universidad Tecnológica Indoamérica. Quito, Ecuador.

³Escuela de Psicología. Universidad de Concepción, Chile.

⁴SIGTI-Research Group, Escuela Politécnica Nacional del Ecuador.

Correspondence:

Carlos Ramos-Galarza, PhD. Principal Professor at Faculty of Psychology, Pontifical Catholic University of Ecuador. Avenue 12 de Octubre 1076 and Roca. Quito, Ecuador. Phone: +593 99 8412108 E-mail: caramos@puce.edu.ec

would produce a classic symptomatology present in attention deficit hyperactivity disorder – ADHD.⁴

The development of inhibitory control can be seen since early stages of human ontology. For example, a nine-month-old baby shows difficulties to inhibit previously learned responses. On the other hand, a twelve-month-old baby is already capable to suppress certain behaviors and change them into new responses. A three-year-old toddler is capable to inhibit instinctive responses. At the age of six, a child shows a better impulse control, which improves significantly by the time that he or she reaches nine. Nevertheless, at the beginning of his or her teen years, there seems to be a transition period where an increase of impulsivity is present.^{5,6,7} In general terms, diverse authors stressed that, starting at the age of twelve, inhibitory control tends to be similar to the one a person will have as an adult.^{8,9}

Several instruments and techniques are used to test inhibitory control, for example, computer experiments where an automatic response must be inhibited, such as experimental tasks Go/No-Go or SIMON, behavior observation scales, such as BRIEF scale and EFECO,^{10,11} and classic neuropsychology tasks such as Stroop.¹²

A variety of studies have reported that, the existence of a deficit in inhibitory control would produce classic ADHD symptomatology, where presented signs and symptoms such as difficulties to control impulses, regulate attention processes, control emotions, high levels of impulsivity, difficulties to finish tasks, problems to follow directions, aggressive behavior, problems when interacting within educational or familiar environments, among other issues that constitutes ADHD as one of the most important neurodevelopmental disorders for the neuropsychology area.^{13,14}

These empirical findings have led to state that inhibitory control is the central and most important executive function for the regulation of conscious behavior in ADHD.⁴ However, the field of research of inhibitory control and the rest of executive functions is still in development. Other perspectives have been developed such as the one written by Brown¹⁵ and Gioia et al.¹¹ who affirm that inhibitory control would not be the axis of executive control as it has been proposed by Barkley,⁴ but, it will act at the same level as the rest of executive functions, supporting behavioral regulation and cognition.

As it has been described, it is theoretically hypothesized that inhibitory control deficit produces behavioral difficulties, and from this affirmation is raised the need to develop a research study where it is possible to analyze inhibitory control prediction over ADHD symptomatology.¹⁶ In this sense, this study objective is to determine the level of prediction of inhibitory control over attention deficit hyperactivity disorder and impulsivity on a sample of students with ADHD.

Method

Participants

The study included 81 students who had a diagnosis of ADHD, this diagnosis was made once the psychologists working in the Student Counseling Department of each educational institute participating in this study detected some possible cases of ADHD and sent them to get a complete evaluation by a psychologist or psychiatric specialist outside the school and asked for the report confirming this condition and this data was kept in the health department of the institution. This sample was composed of 47 males (58%) and 34 females (42%). Participants' age was between six and fifteen years old ($Mage = 10.05$, $SD = 2.53$). Prospective participants were included if they met the following criteria: to have a diagnosis of ADHD combined subtype confirmed by the Student Counseling Department data and not be taking any pharmaceutical treatment at the moment of the study. Prospective participants were excluded if presenting any hearing, visual, motor or intellectual disabilities, having a diagnosis of neurodevelopmental disorders others than ADHD, taking medication for a cognitive or behavioral difficulty, being unwilling to participate in the research.

Measures

The questionnaire used for this research was the ADHD Rating Scale IV version for teachers,¹⁷ which allows testing of three variables: (a) attention deficit measured with 9 items; (b) hyperactivity/impulsivity measured with 9 items; and (c) the total scale that combines attention deficit with hyperactivity/impulsivity measured with 18 items; these alignments are based on the current proposal of ADHD described in the DSM-5.¹⁶ Prior research suggests that psychometric properties for the attention deficit scale is $\alpha = .95$ and for hyperactivity/impulsivity $\alpha = .94$.¹⁸ The current study found an internal consistency of the subscale attention deficit (items 1-9) of $\alpha = .96$ and the correlation between its items was among $r = .68$ and $.89$. In the subscale of hyperactivity/impulsivity (items 10-18), the internal consistency was $\alpha = .96$, and the correlation between its items was $r = .59$ and $.85$. For the total ADHD subscale conformed by 18 items the internal consistency found was $\alpha = .97$ and the correlation between its items was $r = .66$ and $.85$. In every subscale it was not necessary to eliminate any item because Cronbach's Alpha coefficients did not get better when doing so, because of it, every item was used as the next analysis describes.

The SIMON experiment was used from the Psychology Experiment Building Language (PEBL),^{19,26} which consists on a cognitive task to inhibit the tendency of a response.²⁰ Barkley²¹ affirms that while performing this task, humans have the automatic tendency to respond to the hemifield in which a stimulus is present and when this

response tendency stops, then, brain structures from the frontal lobe get activated allowing inhibitory control to act.

During the experiment, the screen shows a red circle (which must be clicked with the left hand) and a blue one (which triggers a response with the right hand), one at a time (see figure 1). Between the display of each circle, a cross is displayed (which disappears after 500ms. and then the next stimulus is shown) in the middle of the screen dividing it on a right and left hemifields. Once the blue or red circles are shown there is no time limit and the circle does not automatically disappear, unless the participant inputs an answer.

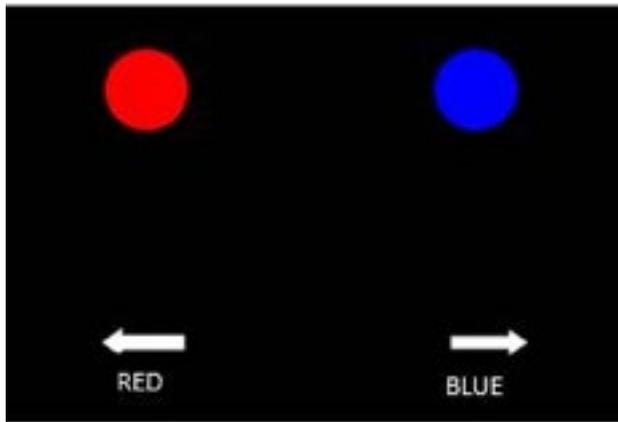


Figure 1. Screenshot of the experiment SIMON.²⁶

During the task two types of trials are presented: (a) congruent trials, where the circle is displayed in its corresponding hemifield, blue circles are displayed on the right or red ones on the left side of the screen; and (b) incongruent trials, which display the circles on the wrong side of the screen to trigger the inhibition of a response, blue circles are displayed on the left and the subject needs to respond with the right hand, and where red ones are shown on the right hemifield and the right answer has to be pressed with the left hand. Congruent and incongruent stimuli are displayed on a 50/50 ratio.

Each test includes 140 trials displayed at random. In terms of position, where the circles are shown, each circle can be displayed on the right side of the screen (42%), left side (42%) or in the middle (16%) of the screen. Because of it, responses counted as errors of inhibitory control included the number of replies for which the participant did not inhibit the automatic response tendency; meaning that, when a blue circle was displayed on the left hemifield, the subject replied with his or her left hand instead of his or her right one; likewise when the red circle was displayed on the right side of the screen and the reply was done with the right hand instead of the left one. Throughout the experiments, mistakes were quantified as the number of errors when exposed to the stimuli for which inhibitory control needed to be executed.

Data Analyses

Statistics were run using the SPSS statistical software package version 20. The analyses started with a descriptive statistical procedure of the variables. The second step was to make a correlational analysis, and then, a linear regression using three models. For the first model, inhibitory control was set as the predicting variable (independent) and attention deficit as the criterion variable (dependent). The second model set the inhibitory control as the predicting variable and hyperactivity/impulsivity as the criteria variable. The third model, took the inhibitory control variable as the predicting variable and the combination of attention deficit with hyperactivity/impulsivity as the criterion variable.

Procedure

Our research began with the approval of the Ethics and Research Committee of Concepcion University of Chile. Before beginning, permission to conduct the experiment was requested to educative authorities. Then, permission consent from the student's representative was required and a writing approval by the participant was asked as well. Once all the permissions where in order, the SIMON experiment was conducted. This process was performed individually and, in a distraction, free-setting. ADHD questionnaires were completed by the participant's teachers. Once the database of the experiment and the questionnaires were built, the statistical analyses were run. The study was designed with a non-experimental, quantitative model, cross-sectional, correlational and with a causality reach through the application of predictive techniques to determine the causal impact of the inhibitory control over ADHD's symptomatology. It is important to mention that throughout the study all ethics standards related to human research declared in Helsinki were respected at all times.²²

Results

Hypothesized Model 1

In the correlation analysis for the first hypothesized model, it was found that inhibitory control relates mildly $r = .46$, $p = < .001$ with the attention deficit variable. The linear regression found a significant prediction of inhibitory control over attention deficit $F_{(1,79)} = 20.69$, $p = < .001$, $R^2 = .21$.

Figure 2 shows a tested model with its respective regression typified coefficient. The resulting regression equation is $Y = B_0 + (B_1 * X)$, where $Y = 4.352 + (.487 * X)$. For this equation, bear in mind that X values corresponding to the independent variable and where the number of mistakes that took place during the SIMON experiment predicted the attention deficit score. For example, a student having 10 SIMON errors will obtain 9.22 points on the attention deficit scale.

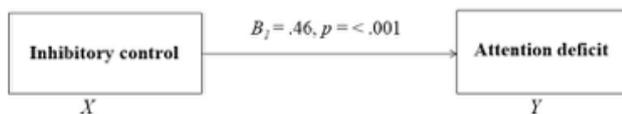


Figure 2. First model tested on the current research.

Hypothesized Model 2

The second tested model found a medium magnitude correlation between inhibitory control, and the hyperactivity/impulsivity variable $r = .26, p = .01$. The regression analysis found that the prediction of inhibitory control over hyperactivity/impulsivity is significant $F_{(1, 79)} = 5.90, p = .01, R^2 = .07$. Figure 3 shows a tested model with its corresponding regression typified coefficient. The resulting regression equation is $Y = 5.346 + (.301 * X)$, which means that a student can present 8 SIMON experiment errors and obtain 7.75 points on the hyperactivity/impulsivity scale.

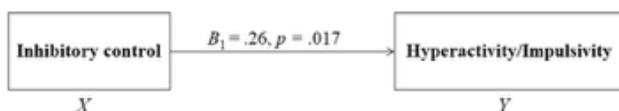


Figure 3. Second model tested on the current research.

Hypothesized Model 3

The third model also found a medium correlation between the inhibitory control variable and the combined variable of attention deficit with hyperactivity/impulsivity $r = .38, p < .001$. The regression analysis found a significant prediction of inhibitory control over the attention deficit with hyperactivity/impulsivity variable $F_{(1, 79)} = 13.25, p < .01, R^2 = .14$. Figure 4 shows this tested model. The regression equation has the following data $Y = 9.70 + (.79 * X)$, which means that if a student has 3 mistakes on the SIMON experiment, he will obtain 12.07 points on the total combined scale of attention deficit with hyperactivity/impulsivity.

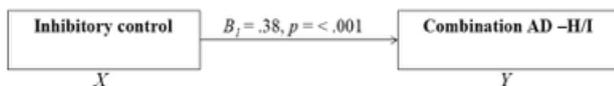


Figure 4. Third model tested on the current research.

Discussion

This research aimed to analyze the prediction of inhibitory control on attention deficit and hyperactivity/impulsivity on a sample of students diagnosed with ADHD.

The correlation coefficients allowed to state that there is a directly proportional relationship between the studied variables. This means that, while higher the number of mistakes on inhibitory control, greater the score will be obtained for the scale of attention deficit, hyperactivity/impulsivity and the combination of both.

Furthermore, these findings show that inhibitory control is a predicting variable for behavioral factors described above. For the attention deficit prediction, it was found that inhibitory control explains 21% of its variance, while hyperactivity/impulsivity it predicts 7% of its variance, and for the prediction of the combined variable of attention deficit with hyperactivity/impulsivity, inhibitory control explains 14% of its variance. Based on these results, it is possible to conclude that even when inhibitory control is a causing factor of hyperactivity/impulsivity and attention deficit on students presenting ADHD, there are other etiological factors that would explain the rest of the variance percentage of ADHD symptomatology.

Data found on this study is related to those found by Barkley^{4,27} who stated that a deficit of inhibitory control is the principal cause of general executive functioning and alterations in behavioral regulation present on ADHD (impulsiveness, excessive motor activity, difficulty in responding to behavioral norms, etc.).

Additionally, the obtained results may be contrasted with prior findings reported²³ there are reports with which the results from this study could be contrasted, because previous studies^{24,25} have reported that attention deficit would not be related with inhibitory control of patients diagnosed with ADHD inattentive subtype, however, the results of the present research suggest that the attention deficit component would be related to a deficit of inhibitory control that is present on ADHD combined subtype patients.

There are multiple reasons that can explain this lack of agreement, reasons that could be related to the sample and instruments applied, but it is also possible as stated by Howard et al.⁸ that the inhibitory control construct can take different forms, and, at the same time, these forms may imply a relationship with other behavior or cognitive variables. Nevertheless, to own judgment, this data shows a strong relationship among inhibitory control and attention deficit; which leads thinking that, in a clinical and scholar contexts, inhibitory control would be an important factor to take into consideration in the intervention with ADHD combined subtype patients, to develop adequate abilities to regulate their cognition and behavior.

For clinical practice, findings of the current research have an interesting contribution since they present a regression equation that allows identifying how the number of inhibitory control mistakes can predict attention deficit and hyperactivity/impulsivity of students with ADHD. In this way, treatment of students presenting the above-mentioned behavioral issues must be focused on the inhibitory control intervention; it could be possible to measure the efficacy of the intervention in the reduction of mistakes on inhibitory control and through a mathematical calculation of regression equation could be predicted the reduction of ADHD behavioral symptomatology.

As a limiting factor, it must be reported that, the students with ADHD combined subtype of this study belong to determined city of South America, which must be considered at the moment of the interpretation of the data, however, the characteristics of the country where this study took place, leads for the favorable and possible use of these results and conclusions in other similar contexts.

Finally, as additional research line to be developed in future from this study is to execute experimental type investigations where it would be possible to improve the performance of control inhibition in patients with and without an ADHD diagnosis and to analyze its impact on attention deficit, hyperactivity and impulsivity symptomatology present in this neurodevelopmental disorder.

References

1. Damasio, A. El error de Descartes. [Descartes' Error]. Santiago de Chile: Editorial Andrés Bello, 1994.
2. Goldberg, E. El cerebro ejecutivo. Lóbulos frontales y mente civilizada. [The executive brain. Frontal lobes and civilized mind]. Barcelona: Editorial Crítica Drakontos, 2002.
3. Lezak, M. Neuropsychological Assessment. 3th Edition. Oxford: University Press, 1995.
4. Barkley, R. Behavioral Inhibition, Sustained Attention, and Executive Functions: Constructing a Unifying Theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 1997, Vol. 121, No. 1, 65-94. doi: 10.1037/0033-2909.121.1.65
5. Anderson, P. Assessment and development of executive function during childhood. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 2002, 8 (2), 71-82. doi:10.1076/chin.8.2.71.8724
6. Anderson, P., & Reidy, N. Assessing Executive Function in Preschoolers. *Neuropsychol Rev*, 2012, 22, 345-360. doi: 10.1007/s11065-012-9220-3
7. Rosselli, M., Matute, E., & Ardila, A. Neuropsicología del desarrollo infantil. [Neuropsychology of child development]. México D.F.: El Manual Moderno, 2010.
8. Howard, S. J., Johnson, J., & Pascual-Leone, J. Clarifying inhibitory control: Diversity and development of attentional inhibition. *Cognitive Development*, 2014, 31, 1-21. doi: 10.1016/j.cogdev.2014.03.001
9. Macdonald, J., Beauchamp, M., Crigan, J., & Anderson, P. J. Age-related differences in inhibitory control in the early school years. *Child Neuropsychology*, 2014, 20(5), 509-526. doi: 10.1080/09297049.2013.822060
10. García-Gómez, A. Desarrollo y validación de un cuestionario de observación para la evaluación de las funciones ejecutivas en la infancia. [Development and validation of an observation questionnaire for the evaluation of executive functions in childhood]. *Revista Intercontinental de Psicología y Educación*, 2015, 17 (1), 141-162.
11. Gioia, G., Isquith, P., Retzlaff, P., & Espy, K. Confirmatory Factor Analysis of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in a Clinical Sample. *Child Neuropsychology*, 2002, 8 (4), 249-257. doi:10.1177/0031512516650441
12. Conca, B., & Ibarra, M. Estandarización de la prueba de colores y palabras de Stroop en niños de 8 a 12 años para la Región Metropolitana. Memoria de tesis de Psicólogo. [Standardization of the test of colors and words of Stroop in children from 8 to 12 years old for the Metropolitan Region. Psychology thesis report]. Santiago de Chile: Universidad de Chile, 2004.
13. Vaughn, A., Epstein, J., Rausch, J., Altaye, J., Newcorn, J., Hinshaw, S. & Wigal, T. (2011). Relation between outcomes on a continuous performance test and ADHD symptoms over time. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 2011, 39, 853-864. doi: 10.1007/s10802-011-9501-y
14. Vélez-Van-Meerbeke, A., Zamora, I., Guzmán, B., López, C., & Talero-Gutierrez, C. Evaluación de la función ejecutiva en una población escolar con síntomas de déficit de atención e hiperactividad. [Evaluation of executive function in a school population with symptoms of attention deficit and hyperactivity]. *Neurología*, 2013, 28 (6), 348-355. doi: 10.1016/j.nrl.2012.06.011
15. Brown, T. ADD/ADHD and impaired executive function in clinical practice. *Current Psychiatry Reports*, 2008, 10 (5), 407-411. doi: 10.1007/s12618-009-0006-3
16. American Psychiatric Association. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. [Guidelines for consulting the diagnostic criteria of the DSM-5]. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2014.
17. Du Paul, G., Power, T., Anastopoulos, A., Reid, R., Kara, M., y Ikeda, M. Teacher Ratings of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms: Factor Structure and Normative Data. *Psychological Assessment*, 1997, 9 (4), 436-444. doi: 10.1037/pas0000166
18. Servera, M., & Cardo, E. ADHD Rating Scale-IV en una muestra escolar española: datos normativos y consistencia interna para maestros, padres y madres. [ADHD Rating Scale-IV in a Spanish school sample: normative data and internal consistency for teachers, parents and mothers]. *Revista de Neurología*, 2007, 45 (7), 393-399. PMID: 17918104
19. Mueller, S., & Piper, B. The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery. *Journal of Neuroscience Methods*, 2014, 250 - 259. doi: 10.1016/j.jneumeth.2013.10.024

20. Kunde, W., & Stocker, C. A Simon effect for stimulus-response duration. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 2002, 55, 581-592. doi: 10.1080/02724980143000433
21. Barkley, R. Issues in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Brain and Development*, 2003, 25 (2), 77-83. doi: 10.1016/S0387-7604(02)00152-3
22. Williams, J. Revising the declaration of Helsinki. *World medical journal*, 2008, 54 (4), 120-122.
23. Skogli, E., Egeland, J., Norman, P., Tore, K., & Øie, M. Few differences in hot and cold executive functions in children and adolescents with combined and inattentive subtypes of ADHD. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 2014, 20(2), 162-181. doi: 10.1080/09297049.2012.753998.
24. Fillmore, M. T., Milich, R., & Lorch, E. P. Inhibitory deficits in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: intentional versus automatic mechanisms of attention. *Development and Psychopathology*, 2009, 21(02), 539-554. doi: 10.1017/S0954579409000297
25. Robinson, T., & Tripp, G. Neuropsychological functioning in children with ADHD: Symptom persistence is linked to poorer performance on measures of executive and nonexecutive function. *The Japanese Psychological Association*, 2013, 154-167. doi: 10.1111/jpr.12005
26. Mueller, S. *The Psychology Experiment Building Language (Version 0.14)* [Software], 2015. Disponible en <http://pebl.sourceforge.net>.
27. Jiménez-Figueroa, G., Ardila-Duarte, C., Pineda, D., Acosta-López, J., Cervantes-Henríquez, M., Pineda-Alhucema, C.-G. J. & Puentes-Rozo, P. Prepotent response inhibition and reaction times in children with attention deficit/hyperactivity disorder from a Caribbean community. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2018, 9(4), 199-211. doi: 10.1007/s12402-017-0223-z

Índice Ventricular De Levene y Mensuración del Tercer Ventrículo en Neonatos Ecuatorianos Mediante Ecografía Cerebral.

Levene Ventricular Index And Measurement Of The Third Ventricle In Ecuadorian Neonates By Means Of Cerebral Ultrasound.

Claudio Scherle-Matamoras¹, Tatiana Escobedo-Sevila², Miladys Landrian-Monzón², Pablo Olmedo-Ayala²

Resumen

Introducción: La aplicación del ultrasonido en la evaluación cerebral del neonato posibilita la mensuración de estructuras cerebrales. **Objetivo:** El objetivo de este trabajo es obtener las medidas del III ventrículo y del índice de Levene en un grupo de recién nacidos ecuatorianos, con la finalidad de determinar valores de normalidad que puedan ser utilizados en el trabajo diario del Servicio de Neonatología. **Métodos:** Se seleccionó un grupo de neonatos sin alteraciones neurológicas. A través de la fontanela anterior se determinó el índice de Levene. La mensuración del diámetro del III ventrículo se realizó a través de la ventana craneal temporal. **Resultados:** Se incluyeron en el estudio 66 pacientes con edad post menstrual de 37 semanas (rango 27-42 semanas), predominó el sexo masculino. El peso promedio al nacer fue de 2554 gramos. El valor medio del diámetro del III ventrículo es de 1,5 mm, rango entre 0,5 mm - 3,8 mm. El índice de Lindergaard promedio fue de 12,7 mm (8,2-27 mm). Tanto el diámetro del tercer ventrículo como el índice ventricular se vieron afectados por el peso al nacer. En relación con el momento del parto no existió diferencia significativa en el tamaño ventricular. **Conclusiones:** Comparado con los resultados de otras series nuestro estudio ofrece parámetros diferentes.

Palabras clave: Ecografía; Ultrasonido dúplex transcraneal; Neonato; Ecuador.

Abstract

Introduction: The application of ultrasound in the brain evaluation of the neonate allows the measurement of brain structures. **Objective:** To obtain the sizes of the third ventricle and the ventricular index of Levene in a group of Ecuadorian neonates without neurological alterations. To establish normal ranges that can be used in the daily work of the neonatology service. **Methods:** A group of neonates without neurological alterations was studied. Through the anterior fontanelle, the Levene index was determined. The third ventricle's diameter was seized through the temporal cranial window. **Results:** Sixty-six patients of 37 weeks' gestational age at birth (range 27-42 weeks), predominantly male and an average weight at birth of 2554 grams, were included. The third ventricle's mean diameter was 1.5 mm (range: 0.5 mm - 3.8 mm). The average Lindergaard index was 12.7 mm (8.2-27 mm). Both, the diameter of the third ventricle and the ventricular index were affected by the birth weight of newborns. Regarding the moment of delivery, there was no significant difference in ventricular size. **Conclusions:** Compared with the results of other series, our study offers different parameters.

Keywords: Ecography, Duplex Ultrasound; Neonate; Ecuador.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 3, 2019

Introducción

En la actualidad, la ecografía cerebral constituye una parte indispensable de la evaluación del neonato, principalmente pretérmino y de alto riesgo, tanto en unidades de cuidados neonatales como en los servicios de imagenología.^{1,2}

Como complicación de un nacimiento prematuro y en recién nacidos bajo peso, no son infrecuentes los sangrados intra y periventriculares y con ello la probabilidad de desa-

rollar una hidrocefalia^{2,3} En estos casos la ecografía transfontanelar (ETF) es una herramienta diagnóstica que brinda la posibilidad de detectar de forma precoz la dilatación ventricular y seguirla.¹⁻³ Con este propósito se han desarrollado mediciones estándares fáciles de replicar y con pocas variaciones intra e interobservador. Al respecto, la más aceptada es el índice ventricular descrito por Levene (IL)⁴

¹Servicio de Neurología. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

²Servicio de Neonatología. Hospital Ibarra IESS

Correspondencia:

Pablo Olmedo Ayala, MD

Jefe del Servicio de Neonatología, Hospital Ibarra IESS.

Avenida José Miguel Vaca Flores y Benjamín Carrión, Ibarra, Ecuador.

E-mail: pablo_olmedo_23@hotmail.com

El objetivo de este trabajo es obtener las medidas del III ventrículo y del IL en un grupo de recién nacidos ecuatorianos, con la finalidad de determinar valores de normalidad que puedan ser utilizados en el trabajo diario del Servicio de Neonatología, y así guiar la indicación de alguna modalidad de imagen cerebral (Tomografía Axial o Imagen por Resonancia Magnética de cráneo) si existe la sospecha de hidrocefalia.

Material y Métodos

Se realizó un estudio observacional, prospectivo y de corte transversal, entre enero y octubre de 2016. Se incluyeron pacientes internados en la unidad de neonatología a los que se le solicitó valoración por neurología y la realización de una ecografía transfontanelar (ETF).

Criterio de inclusión

Neonatos sin manifestaciones neurológicas, independientemente de la edad post menstrual y el peso al nacer, en las primeras 72 horas de nacidos.

Criterios de exclusión

Pacientes con manifestaciones neurológicas. Presencia de sangre intraventricular o intracerebral y/o asimetría o malformación ventricular en la ecografía. Perímetro cefálico mayor del 97 o menor del 25 percentil⁵

Procedimiento de la exploración con ultrasonido

La ETF y transcraneal fue realizada por el primer autor, con entrenamiento previo en la identificación y medición del sistema ventricular, y después de un año de experiencia en la evaluación con ultrasonido en neonatos.

Para la obtención de las imágenes en modo B se empleó un ecógrafo (Medison Sono U5, fabricado en Seoul, Korea) dotado de un transductor sectorial P2-4 de 2 a 4 mHz.

Mensuración del III ventrículo mediante ecografía transcraneal

Con el enfermo en decúbito supino, se colocó la sonda en la ventana temporal preauricular con dirección orbitomeatal, por encima del arco cigomático. La potencia del ultrasonido, la ganancia del Modo B y la profundidad fue ajustada en cada caso de manera que fuese posible identificar el hueso temporal contralateral y las estructuras en el plano diencefálico. En un plano horizontal se identificó primero la imagen hipocogénica del mesencéfalo rodeada por el líquido cefalorraquídeo (hiperecoico). Descendiendo algo en altura el transductor e inclinándolo aproximadamente 10 grados en sentido cefálico se identificaron las dos líneas hiperecogénicas que corresponden con las paredes del III ventrículo, adyacente entre los dos tálamos (hipococicos). Una vez identificadas las paredes ventriculares y la imagen en que mejor se visualizaban las estructuras anatómicas, ésta era congelada y ampliada. El

valor del diámetro del III ventrículo se determinó situando los cursores en el borde interno de ambas líneas hiperecogénicas, en el punto de mayor amplitud (Figura 1).

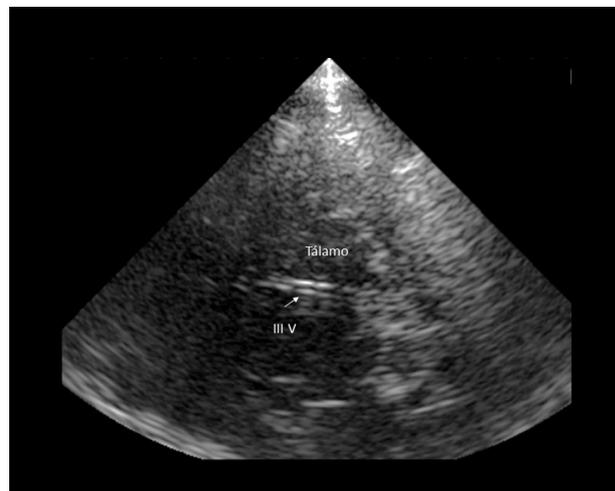


Figura 1. Dúplex transcraneal. Plano talámico, adquirido a través de la ventana temporal, en el que se señala el tercer ventrículo (III V).

Índice de Levene (ETF)

El IL se obtuvo a través de la fontanela anterior, en un plano coronal a nivel de los agujeros de Monro, mensurando la distancia entre la línea media y el borde externo del ventrículo lateral (Figura 2)⁴

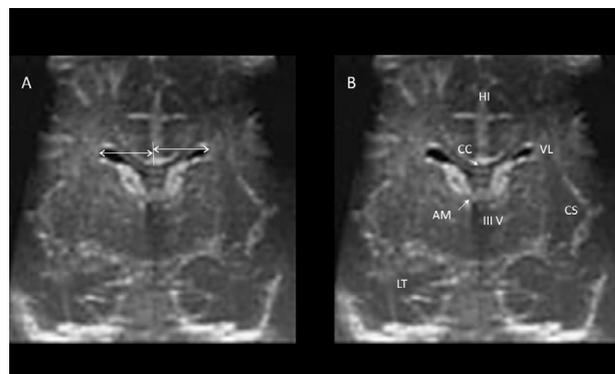


Figura 2. Ecografía transfontanelar. A. Plano coronal a nivel de los ventrículos laterales y agujeros de Monro. Señala el índice de Levene. B. Se señalan las estructuras. HI, hoz interhemisférica; CC, cuerpo calloso; AM, agujero de Monro; III V, tercer ventrículo; CS, cisura de Silvio; LT, lóbulo temporal.

En ambos casos, cada medición fue realizada tres veces y promediada; el resultado se empleó para realizar el informe de la ecografía y con fines de esta investigación.

Análisis estadístico

Con los datos obtenidos, de las historias clínicas de cada paciente (edad post menstrual al nacer, sexo y peso) y los derivados de las ecografías (diámetro del III ventrículo e IL) se confeccionó una base de datos con el programa Excel 2016 de Microsoft.

Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS 20; se describieron las frecuencias absolutas, la media, la desviación estándar (DE) y el rango de las variables peso y edad post menstrual al nacer. El diámetro del III ventrículo y el IL fue analizado en relación con la edad postmenstrual en dos grupos (<37 semanas y 37 semanas y más días), y de acuerdo al peso al nacer (menores de 2500 gramos y más). A la media del resultado de cada mensuración se le calculo el valor entre el 25 y 95 percentil. Para detectar diferencias en los valores medios de las variables cuantitativas se empleó la prueba T-Student. La relación entre las variables cualitativas fue analizada con la prueba de Chi² (género, variante de parto, pretérmino y bajo peso al nacer). El nivel de significación estadística se estableció en 0.05.

Aspectos éticos

La investigación se efectuó una vez obtenido el consentimiento de los médicos neonatólogos y el comité de ética del hospital. En todos los casos la ecografía formaba parte de la evaluación clínica inicial de los pacientes, y del protocolo de diagnóstico y seguimiento de hemorragias intracraneales del Servicio de Neonatología.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 66 pacientes, todos nacidos en la provincia de Imbabura. Predominaron los neonatos varones (37/56, 1%). El peso promedio al nacer fue de 2554 gramos. Los partos ocurrieron como promedio a las 37 semanas, en un rango entre las 27 y 42 semanas; más del 60% por cesárea. (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales (n. 66 pacientes).

Edad post menstrual, semanas DE (rango)	37±3,7 (27,4-42,3)
Peso gr x DE (rango)	2554±925 (780-4725)
Género n (%) Masculino	37 (56,1)
Parto n (%) Transvaginal	25 (37,9)
Cesárea	41 (62,1)

DE. Desviación estándar.

Tanto el diámetro del tercer ventrículo como el IL tuvieron variaciones según el peso al nacer, siendo menor en los neonatos con menos de 2500 gr (Tabla 2). En relación con el momento del parto no existió diferencia significativa en el tamaño ventricular (Tabla 3).

Tabla 2. Diámetro del III ventrículo e Índice de Levene según peso al nacer.

Peso	< 2500	> 2501	p
Pacientes n (%)	29 (43,9)	37 (56,1)	
Peso x DE	1636,3 ±67,5	3275 ±475,2	0,000*
III Ventrículo (mm) x DE	1,3 ±0,5	1,7 ±0,6	0,001*
Índice de Levene (mm) x DE	12,1 ±3,3	13,3 ±1,6	0,056

DE. Desviación estándar.

Tabla 3. Diámetro del III ventrículo e Índice ventricular de Levene según momento del nacimiento.

Edad post menstrual al nacer	<36,9 semanas	>37 semanas	p
Pacientes n (%)	33 (50)	33 (50)	
Edad post menstrual x DE	32,6 ±2,6	38,8 ±1,1	0,000*
III Ventrículo mm x DE	1,4 ±0,5	1,7 ±0,6	0,076
Índice de Levene (mm) x DE	12,5 ±3,2	13 ±1,8	0,428

DE. Desviación estándar.

De acuerdo con los datos obtenidos, entre las 27 y 42 semanas, el valor medio del diámetro del III ventrículo es de 1,5 mm con un tamaño mínimo de 0,5 mm y máximo de 3,8 mm, situándose en 2,5 mm para el 95 percentil. Para el IL, la media fue de 12,7 mm, mínimo de 8,2 mm y máximo de 27 mm, alcanzando en el 95 percentil los 16 mm (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución por percentiles del tamaño del III ventrículo y el índice de Levene.

	Percentil			
	25	50	75	95
III Ventrículo mm	1,1	1,5	1,8	2,5
Índice Levene (IL)	11,4	12,7	13,5	16,0

Discusión

Entre las múltiples ventajas de la ETF, la posibilidad de realizar el estudio en la termocuna, el no requerir de fármacos de contraste y el carecer de radiaciones ionizantes,^{1,2} han propiciado su introducción como herramienta diagnóstica en las unidades de neonatología. Probablemente, ello ha contribuido a disminuir la mortalidad neonatal por complicaciones neurológicas y la etiología de lesiones estáticas cerebrales, inicialmente clasificadas como de causa criptogénica, ha comenzado a tener en muchos casos explicación etiológica.⁷⁻⁹

Un recién nacido pretérmino pueden sufrir dos tipos de complicaciones neurológicas: el daño de la sustancia blanca periventricular en el curso de hipoxia (leucomalacia periventricular) y lesiones hemorrágicas. En el caso de la hemorragia intraventricular, condición que puede afectar entre el 25-50% de los pacientes, el riesgo de dilatación ventricular (DVPH) e hidrocéfalo como complicación aumenta con la intensidad del sangrado.^{3,6,10}

El diagnóstico de la DVPH se basa en la demostración del aumento del tamaño ventricular con alguna variante de técnica de imagen.³ Por tratarse de una condición en riesgo de progresión requiere de mensuraciones periódicas de manera que sea posible determinar el momento adecuado para implementar alguna modalidad de tratamiento y emitir un pronóstico.

Independientemente de la técnica de imagen que se utilice, es necesario contar con parámetros previamente determinados en un grupo de neonatos sin patologías y

preferiblemente seleccionados en la población en que se realiza el estudio. Con ello se puede determinar un punto de corte y un rango de normalidad a partir del que se pueda considerar que existe crecimiento ventricular. Con este fin la ecografía cerebral es un método seguro que puede ser repetido tantas veces como sea necesario.^{1,2,4} Por otro lado, en manos de un examinador con experiencia y de una adecuada máquina de ultrasonido, la correlación con otras modalidades de imagen en la determinación del tamaño ventricular no es despreciable.^{11,12}

Con el propósito de contar con método estándar para determinar el tamaño ventricular y seguir la DVPH se utiliza el IL; desarrollado a partir de mensuraciones transfontanelares en 273 neonatos ingleses entre las 26 y 42 semanas de edad post menstrual.⁴ De acuerdo con Levene et al, la DVPH se define como el crecimiento ventricular superior al 97 percentil para la edad post menstrual, lo que correspondería según sus resultados a 14 mm para las 42 semanas.⁴ En nuestros casos, entre las 27 y 42 semanas, el 95 percentil corresponde a 16 mm. Soni JP et al, en un estudio realizado en Jodhpur, al noroeste de la India, con 600 pacientes menores de 18 meses, describe que el IL se incrementa gradualmente con la edad, pasando de 9.67 ± 1.17 mm a las 32 semanas a 10.98 ± 1.17 mm a los 3 meses de edad. En este estudio a las 38 semanas el IL fue de 10.74 ± 1.17 mm,¹³ en nuestros casos fue de 12,4 mm.

En la disparidad entre los resultados publicados y los nuestros, pueden influir factores relacionados con variaciones morfológicas cerebrales y craneales,¹⁴ además de la edad y el estado nutricional de los diferentes grupos examinados. En relación con la técnica de ultrasonido, el plano en el que se consigue mensurar el IL puede presentar variaciones inter e intraobservador, por ello es aconsejable realizar al menos tres mensuraciones y promediarlas. En el caso del III ventrículo, en nuestro trabajo lo determinamos a través de la ventana temporal, buscando un plano ventricular que se asemeje a los cortes que se obtienen en la TC y resonancia magnética de cráneo. Varios estudios han abordado la utilidad de la ecografía cerebral para mensurar el III ventrículo comparándolo con otras técnicas de imagen con resultados buenos, pero la correlación obtenida no es exacta.^{11,15-17} Al respecto, es necesario considerar que los planos de exploración no son exactamente parejos entre las dos técnicas. Por otro lado, el III ventrículo es una estructura irregular en la que el diámetro puede variar según el punto en que se determine su medida, tanto en sentido cefalocaudal como antero posterior. También pueden existir variaciones atribuibles a las diferencias entre las características físicas del procesamiento de la imagen.

La principal limitación de nuestro estudio está en relación con el tamaño de la muestra; un mayor número de neonatos permitiría realizar un análisis más detallado

por sexos y por grupos de edad postmenstrual con rangos menores. Aun así, los resultados obtenidos pueden servir de punto de referencia para guiar la indicación de otros estudios de imagen.

Aunque la ecografía cerebral en el neonato es de gran utilidad, tiene limitaciones que han de considerarse; la principal es la presencia o no de una ventana acústica adecuada, a través de las fontanelas y ventanas craneales, ello hace que las estructuras encefálicas no puedan evaluarse de manera óptima. Por otro lado, es una técnica que depende de la máquina de ultrasonido y de la cualificación del explorador ya requiere de conocimientos de neuroanatomía y entrenamiento previo para identificar correctamente las estructuras intracraneales.

En conclusión, nuestros resultados ofrecen parámetros diferentes a los publicados en otras series. Tanto el diámetro del tercer ventrículo como el IL estuvieron afectados por el peso al nacer no así por el momento del parto.

Referencias

1. Gupta P, Sodhi KS, Saxena AK, Khandelwal N, Singhi P. Neonatal cranial sonography: A concise review for clinicians. *J Pediatr Neurosci* 2016;11:7-13.
2. Llorens-Salvador R, Moreno-Flores A. El ABC de la ecografía transfontanelar y más. *Radiología* 2016;58 Suppl 2:129-41.
3. Valdez Sandoval P, Hernández Rosales P, Quiñones Hernández DG, Chavana Naranjo EA, García Navarro V. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: diagnosis, classification, and treatment options. *Childs Nerv Syst* 2019;35:917-27.
4. Levene M. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Archives of Disease in Childhood* 1981;56:900-4.
5. Ministerio de salud pública del Ecuador coordinación nacional de nutrición. Protocolo de atención y manual de consejería para el crecimiento del niño y la niña. Quito-Ecuador; 2011.
6. Levene MI, Fawer CL, Lamont RF. Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Arch Dis Child* 1982;57:410-7.
7. de Vries LS, Dubowitz LM, Dubowitz V, Kaiser A, Lary S, Silverman M, et al. Predictive value of cranial ultrasound in the newborn baby: a reappraisal. *Lancet* 1985;2:137-40.
8. Franckx H, Hasaerts D, Huysentruyt K, Cools F. Cranial ultrasound and neurophysiological testing to predict neurological outcome in infants born very preterm. *Dev Med Child Neurol* 2018;60:1232-38.
9. Zhang XH, Qiu SJ, Chen WJ, Gao XR, Li Y, Cao J, Zhang JJ. Predictive Value of Cranial Ultrasound for Neurodevelopmental Outcomes of Very Preterm Infants with Brain Injury. *Chin Med J* 2018;131:920-26.

10. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F37–F41.
11. Scherle Matamoros CE. Comparación del diámetro del III ventrículo medido por dúplex transcraneal y tomografía computada de cráneo. *Rev Mex Neuroci* 2014;15: 197-200.
12. Epelman M, Daneman A, Kellenberger CJ, Aziz A, Konen O, Moineddin R, et al. Neonatal encephalopathy: a prospective comparison of head US and MRI. *Pediatr Radiol* 2010;40:1640–50.
13. Soni JP, Gupta BD, Soni M, Singh RN, Purohit NN, Gupta M, et al. Normal parameters of ventricular system in healthy infants. *Indian pediatrics* 1995;32:549-55.
14. Tang Y, Zhao L, Lou Y, Shi Y, Fang R, Lin X. Brain structure differences between Chinese and Caucasian cohorts: A comprehensive morphometry study. *Hum Brain Mapp* 2018;39:2147-55.
15. Becker G, Bogdahn U, Strassburg HM, Lindner A, Hassel W, Meixensberger J, et al. Identification of ventricular enlargement and estimation of intracranial pressure by transcranial color coded real time sonography. *J Neuroimaging* 1994;4:17-22.
16. Seidel G, Kaps M, Gerriets T, Hutzelmann A. Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography. *J Neuroimaging* 1995;5:105-8.
17. López-Hernández N, García-Escrivá A, Moltó-Jordá JM. Estudio del diámetro del ventrículo III mediante dúplex transcraneal. *Neurología* 2007; 22:507-10.

Percepción de Los Padres de Niños Con Déficit Ejecutivos Que Presentan Dificultades en el Aprendizaje de Matemáticas

Parental Perception In Children With Executive Deficits Who Have Learning Difficulties In Mathematics

Felipe Webster Nps, María José Piedra Mst., Fernando Estévez Md. MSc. PhD

Resumen

El objetivo principal de esta investigación es describir los déficits ejecutivos de los niños/as que presentan dificultades de aprendizaje en el área de matemáticas y su relación con las percepciones paternas. Se estudió una muestra de 30 niños con dificultades en el área de matemáticas en edades comprendidas entre los 9 y 12 años, a los cuales se les aplicó la Torre de Londres, y a los padres, el Inventario Infantil de Funciones Ejecutivas (CHEXI). De acuerdo a las pruebas aplicadas, los resultados mostraron déficit en memoria de trabajo, planificación, regulación e inhibición. Los resultados muestran que no existe correlación entre los déficits ejecutivos evidenciados en los niños y la percepción de los padres. Sin embargo, existe relación positiva entre la percepción de los padres en el área de memoria de trabajo y el bajo rendimiento académico. Los resultados se discuten por la complejidad del constructo evaluado y las múltiples variables que intervienen al momento de su valoración clínica.

Palabras claves: neuropsicología, rendimiento académico, percepción de los padres, déficit ejecutivo.

Abstract

The main objective of this research is to describe the executive deficits of children with learning difficulties in mathematics and their relationship with parental perceptions. A sample of 30 children with difficulties in mathematics at ages between 9 and 12 years was studied, they underwent Tower of London test, and to the parents the Children's Inventory of Executive Functions (CHEXI) was studied. According to the applied tests, the results showed difficulties in working memory, planning, regulation and inhibition. The results showed no correlation between the executive deficits evidenced in children and the perception of parents. However, there is a positive relationship between the perception of parents in the area of working memory and poor academic performance. The results are discussed by the complexity of the evaluated construct and the multiple variables involved at the time of its clinical assessment.

Keywords: neuropsychology, academic performance, parental perception, executive disorders.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 3, 2019

Introducción

Los trastornos de aprendizaje según la Asociación Americana de Psiquiatría (2014), se refieren a la dificultad en los aprendizajes y en la utilización de las aptitudes académicas en áreas como la lectura, escritura, ortografía, cálculo y razonamiento matemático. Las dificultades que se presentan en el área de matemáticas tienen una prevalencia aproximada entre el 3 y 8% en la población infantil. La etiología acerca de los déficits en dicho aprendizaje es multifactorial; aunque en los últimos años la interacción de varios procesos cognitivos se considera la base central en el origen de este cuadro.¹ Al ser un proceso con un sin número de características centrales a nivel cognitivo, es

necesario que en las evaluaciones neuropsicológicas se tome en cuenta la medición de funciones ejecutivas en donde no sólo se centre la atención en el análisis cuantitativo de pruebas cognitivas específicas, sino en los datos cualitativos que en la anamnesis clínica se puede obtener.

En la actualidad, existen muchas investigaciones que se han centrado en estudiar la relación entre el rendimiento académico y los procesos cognitivos. Autores como Rodríguez et. al.² consideran que existe un perfil cognitivo en relación con los trastornos específicos de aprendizaje, e indican que los niños/as presentan déficits en procesos atencionales, coordinación visomotora y memoria de trabajo, siendo esta última la que explicaría

gran parte del bajo rendimiento académico en niños/as en etapa escolar.³ A pesar de que existe literatura extensa sobre la repercusión de los procesos ejecutivos sobre los aprendizajes, no existe un consenso claro entre los autores, y de alguna manera, sigue siendo complicado entender con claridad la repercusión que tiene el complejo engraje cognitivo que comprenden las funciones ejecutivas.

Las funciones ejecutivas han sido consideradas como un complejo constructo de procesos involucrados en la resolución de problemas complejos, siendo Lezak,⁴ quien dio la primera aproximación teórica sobre ellos, sosteniendo que se refieren a los procesos esenciales para llevar a cabo conductas eficaces, de manera creativa y aceptada socialmente. A partir de esta definición inicial, otros autores han brindado conceptos acerca de este constructo; indicando que son las habilidades que permiten la generación, supervisión, ejecución y reajuste de nuestro comportamiento dirigido a alcanzar objetivos complejos, de manera concreta aquellos concebidos por el sujeto como novedosos.⁵ Pero está claro que las definiciones de funciones ejecutivas van más allá del control cognitivo; éstas están involucradas en la regulación de la conducta, de nuestros pensamientos y afectos.⁶ Algunos de los procesos asociados con funciones ejecutivas según Stuss y Benson (1986) son: habilidad para seleccionar, planificar, modular e inhibir la actividad mental, monitorización de tareas, previsión y anticipación de objetivos, control atencional, formulación de conceptos abstractos, memoria de trabajo, habilidad de interacción con otras personas.⁷ Dichos procesos dependen de circuitos neuronales de la corteza prefrontal con estructuras corticales y subcorticales, siendo la corteza dorsolateral la involucrada en procesos como flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo, formación de conceptos y atención selectiva; y la corteza ventromedial en procesos emocionales las cuales guían nuestra toma de decisiones.^{6,8,9}

La implementación de estudios de neuroimagen funcional ha permitido acercarse más a los sustratos anatómicos de las funciones ejecutivas. La mayoría de estudios se ha centrado en la memoria de trabajo, considerada como uno de los procesos centrales de control ejecutivo. Este proceso es concebido como “el conjunto de símbolos activos en un momento determinado a los que estamos prestando atención y que podemos manipular bajo control voluntario.”¹⁰ Según Baddeley y Hitch¹¹ en su modelo multifactorial consideran que este proceso consta de tres componentes: agenda visoespacial, bucle fonológico y ejecutivo central, procesos que dependerían de una red de integración de varias zonas cerebrales. Las conexiones de regiones parietales posteriores con la corteza prefrontal estarían involucradas en la agenda visoespacial y las conexiones de ésta última con áreas temporales relacionadas con el lenguaje, con el bucle fonológico. Final-

mente, el córtex prefrontal dorsolateral estaría involucrado con el componente más complejo conocido como ejecutivo central, encargado del control atencional complejo al momento de manipular información temporal.⁹

De acuerdo a los estudios planteados, las funciones ejecutivas son los procesos cognitivos últimos en desarrollarse ontogénicamente, dependientes de la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral. De esta manera, la corteza frontal, llegaría a su punto máximo de maduración sobre la tercera década de vida, en donde se produce un aumento de sustancia blanca que permitirá la amplia conectividad con distintas zonas cerebrales.¹²

Algunas de las funciones ejecutivas se han estudiado desde su desarrollo, resaltando que son procesos que emergen a lo largo del tiempo y se considera que a los 12 años se alcanza el máximo rendimiento en la capacidad de memoria de trabajo visoespacial secuencial, flexibilidad cognitiva, planificación y organización.^{13,14} Las funciones ejecutivas están íntimamente relacionadas con el aprendizaje significativo; un bajo rendimiento en éstas funciones afectaría diversas áreas académicas que son necesarias para una adquisición de aprendizaje exitosa.^{15,16} De esta manera, se considera que en niños preescolares el funcionamiento ejecutivo es un buen predictor de las habilidades matemáticas y literarias.¹⁷

Existen varios estudios actuales acerca de la relación que existen entre las funciones ejecutivas y el rendimiento escolar. Múltiples investigaciones en esta línea, han demostrado una relación positiva entre el bajo rendimiento académico en el área de matemáticas con un bajo perfil cognitivo en pruebas neuropsicológicas que valoran procesos ejecutivos, principalmente memoria de trabajo.^{2,3,18-20} En la práctica clínica existe un sin número de niños/as que son remitidos para valoraciones neuropsicológicas por presentar problemas de aprendizaje y que afectan a asignaturas que requieren de procesos ejecutivos, sobre todo en matemáticas.

Muchos de los niños/as evaluados se encuentran en edades entre los 9 y 12 años, y presentan signos de alteración de estos procesos, siendo la anamnesis hecha con los padres, donde se obtienen datos significativos a la hora de identificar dichas alteraciones en actividades cotidianas. Las investigaciones descritas actualmente, se dirigen hacia el aspecto cognitivo en relación al desempeño académico únicamente basándose en la evaluación de los déficits en base a pruebas o test cognitivos. Las percepciones que tienen los padres sobre dichos déficits no están descritas, por lo que se considera un tema de relevancia lograr contrastar los resultados de evaluaciones cognitivas con dichas percepciones y de esa manera tener un acercamiento a la realidad expresada en el día a día de los niños con estas dificultades y ayudar a los padres y niños/as en su manejo diario.

Objetivos y Metodología

Se trata de un estudio descriptivo, no experimental y con diseño correlacional, con alcance transversal y de enfoque cuantitativo y cualitativo. El objetivo general de este trabajo es describir los déficits ejecutivos de los niños/as que presentan dificultades de aprendizaje en el área de matemáticas y su relación con las percepciones paternas acerca de dichos déficits.

El estudio incluyó a 30 niños que acuden a consulta neuropsicológica en el hospital Santa Inés de la ciudad de Cuenca-Ecuador que presentaron dificultades en el área de matemáticas cuyo rango de edad oscila entre los 9 y 12 años.

Los criterios de inclusión fueron: estar en la edad comprendida entre 9 y 12 años, haber presentado dificultades de aprendizaje en el área matemáticas, haber estado de acuerdo en colaborar con el estudio y no presentar trastornos de comportamiento ni trastornos del espectro autista. Los criterios de exclusión fueron: estar fuera del rango de edad, no presentar dificultades de aprendizaje tras un reporte individual y rechazar participar en el estudio.

Para conocer el rendimiento ejecutivo de los niños/as se aplicó la prueba neuropsicológica “Torre de Londres” – versión infantil,²¹ que permite valorar la resolución de problemas de orden superior, específicamente la capacidad de planificación ejecutiva en niños. La prueba consiste en 10 problemas de dificultad creciente en donde el sujeto debe colocar una serie de fichas ubicadas en tres pivotes de acuerdo al modelo que va colocando el examinador, con la inclusión de una serie de reglas. El tiempo de administración es de aproximadamente de 10 a 15 minutos. Consta de seis variables de puntuación (relacionadas entre sí), aunque se tomó en cuenta únicamente la variable “total de movimientos,” ya que se considera como el principal puntaje de la prueba. La puntuación media varía según la edad: entre los 9-10 años la puntuación media se ubica entre 26-33 puntos; y entre los 11-12 años se ubica entre 18-24 puntos.

Para conocer las percepciones de los padres sobre el rendimiento ejecutivo, se aplicó el Inventario Infantil de Funciones Ejecutivas – CHEXI.²² Este instrumento se ha desarrollado con el objetivo de medir el funcionamiento ejecutivo en niños entre los 4 y 12 años y comprende una serie de 26 preguntas que son respondidas por los padres sobre el comportamiento ejecutivo de los niños, en las cuales se puntúa de acuerdo a una escala tipo Likert donde hay la siguiente significancia: nada: 0, poco 1, bastante, 2 y mucho 3. Además, este inventario consta de cuatro subescalas: memoria de trabajo, planificación, regulación e inhibición. Para obtener los datos normativos se realizó la media de la escala, siendo 39 puntos el rango medio. Se ha utilizado estadística descriptiva para caracterizar la muestra y sus variables; en donde los resultados se indican en porcentajes. Posteriormente un análisis estadístico de correlación mediante el coeficiente de Pearson para el contraste de hipótesis; para el tratamiento de los datos se ha utilizado el programa SPSS V.21.

Resultados

El grupo de estudio se constituye por 30 niños con edad promedio 11,32 años; 24 (80%) niños y 6 (20%) niñas. Los datos acerca del rendimiento académico de los niños en el área de matemáticas muestran una media de 6,2 sobre 10 puntos (DS +/- 1,04).

Los datos obtenidos con el Inventario Infantil de Funciones Ejecutivas (CHEXI) aplicado a los padres (N= 30) muestra una media de 44,9 puntos (DS +/- 9,5). Con relación a la media de la escala (39 puntos) el 80% de sujetos (24 niños), se ubican por debajo de la media escalar lo que representa déficits globales en memoria de trabajo, planificación, regulación e inhibición (Gráfico 1).

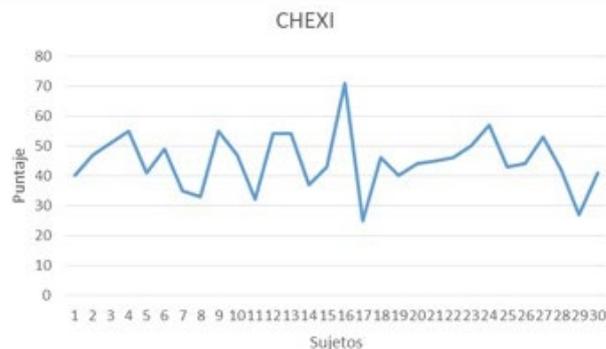


Gráfico 1. Distribución de los puntajes obtenidos de la percepción de los padres con un rango entre 25 y 71 puntos. Fuente: datos recogidos por los autores. Elaborado por Edgar Correa.

Para el análisis de los resultados del rendimiento ejecutivo se estructuró dos grupos por edades (9-10 años y 11-12 años) de acuerdo a los baremos del test. De acuerdo a la Tabla 1 y Gráfico 2, se observan los datos obtenidos por los participantes entre los 11 y 12 años (25 niños), en donde la media del puntaje en la Torre de Londres es de 36,8 (DS +/- 9,9); lo que indica que el 92% (22 niños) de los participantes se ubican por debajo de la media, lo cual representa que existe un nivel bajo en el rendimiento en los procesos de planificación.



Gráfico 2. Distribución de los puntajes obtenidos en el rendimiento ejecutivo con un rango entre 19 y 55 puntos. Fuente: datos recogidos por los autores.

Tabla 1. Estadística descriptiva del Rendimiento ejecutivo

	N	Mínimo	Máximo	Media	DS
Rendimiento ejecutivo (11-12 años)	25	19	55	36,8	9,9
Rendimiento ejecutivo (9-10 años)	5	23	94	59,6	28,04

El Gráfico 3 muestra los datos obtenidos por los participantes entre los 9 y 10 años (5 niños), en donde la media del puntaje en la Torre de Londres es de 59.6 (DS±28,04) lo que indica que 4 participantes (80%) se ubican por debajo de la media, hallazgo que implica déficit en los procesos ejecutivos de planificación.



Gráfico 3. Distribución de los puntajes obtenidos en el rendimiento ejecutivo con un rango entre 23 y 94 puntos (Fuente: datos recogidos por los autores).

El análisis de correlación de las puntuaciones del CHEXI (percepción de los padres) y la Torre de Londres (medida del rendimiento ejecutivo) indicó una no dependencia entre las variables de medida ($r=0.072$; $p=.704$, véase Tabla 2).

Tabla 2. Correlaciones entre las variables estudiadas.

Rendimiento ejecutivo – Percepción de los padres	$r = 0.72$ $p = .704$
Percepción de los padres – rendimiento académico	$r = -.070$ $p = .730$
Rendimiento ejecutivo – Rendimiento académico	$r = .130$ $p = .493$

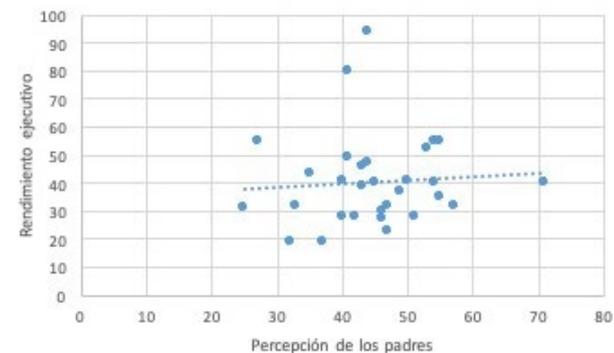


Gráfico 4. Dispersión de las puntuaciones entre la percepción de los padres Y rendimiento ejecutivo El análisis no ofreció una correlación significativa entre las variables.

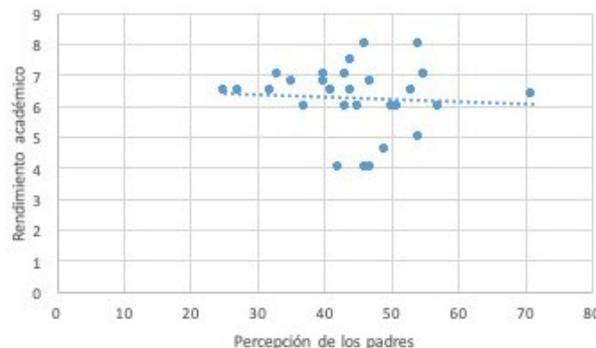


Gráfico 5. Dispersión de las puntuaciones entre la percepción de los padres y Rendimiento académico. El análisis no ofreció una correlación significativa entre las variables.

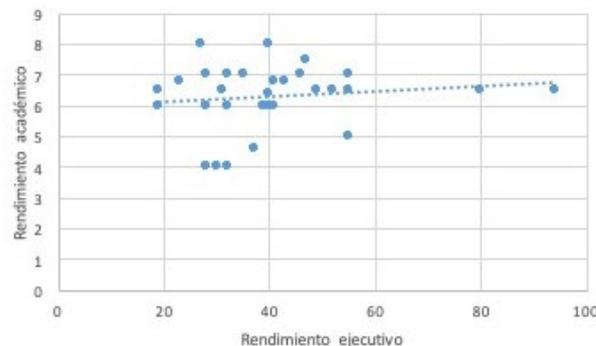


Gráfico 6. Dispersión de las puntuaciones entre Rendimiento ejecutivo y Rendimiento académico. El análisis no ofreció una correlación significativa entre las variables. (Fuente: datos recogidos por los autores).

En el gráfico 5, se muestra la dispersión de las puntuaciones. De igual manera, no se observan relaciones significativas entre las variables percepción de los padres acerca de los déficit y Rendimiento académico ($r = -0.70$; $p=0.713$) y rendimiento ejecutivo y Rendimiento académico ($r=0.130$; $p= 0.493$) (los gráficos 4–6 muestran la dispersión de las puntuaciones).

En la Tabla 3 se observan las correlaciones entre las subescalas del CHEXI (memoria de trabajo, planificación, regulación e inhibición) y el promedio académico obtenido por los sujetos en el área de matemáticas. En este sentido, observamos únicamente una correlación estadísticamente significativa entre la subescala “memoria de trabajo” y el rendimiento académico ($r = -0.425$; $p = 0.19$), lo que implicaría que el bajo rendimiento en matemáticas se relacionaría con los déficits en la memoria de trabajo (Gráfico 7).

Tabla 3. Estadística descriptiva del Rendimiento ejecutivo

		Rendimiento académico	
		r	p
Memoria de trabajo	Correlación Pearson Sig.	-.425*	.019
Planificación	Correlación Pearson Sig.	-.169	.372
Regulación	Correlación Pearson Sig.	.267	.154
Inhibición	Correlación Pearson Sig.	-.169	.372

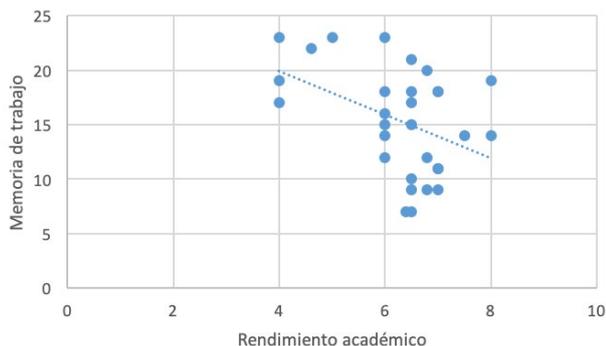


Gráfico 7. Dispersión de las puntuaciones entre subescala “memoria de trabajo” y rendimiento académico. Se observa correlación significativa (Fuente: datos recogidos por los autores).

Discusión y Conclusiones

Con el presente estudio se ha podido establecer y comprender ciertos aspectos importantes acerca del complejo constructo que comprenden las funciones ejecutivas; desde su evaluación hasta su interpretación clínica, así como su implicación en el rendimiento académico. Las funciones ejecutivas son procesos esenciales para el aprendizaje sobre todo en áreas que requieren del razonamiento aritmético. En la evaluación clínica de estas funciones es necesario incluir herramientas que permitan valorar las percepciones de los padres acerca del rendimiento ejecutivo de sus hijos.

Existe evidencia acerca de la relación entre el rendimiento académico y las funciones cognitivas.² En los últimos años, los estudios se han centrado en el análisis de los procesos cognitivos involucrados en las habilidades matemáticas, concluyendo el papel central que tienen en ello los procesos ejecutivos.^{19,23} En el presente estudio se encontró que la mayoría de los participantes presentan disfunción ejecutiva de acuerdo al instrumento utilizado para valorar el rendimiento ejecutivo, lo que involucra déficit en procesos ejecutivos principalmente en los de planificación.

Sumado a esto, cabe indicar que de forma cualitativa se observaron signos de alteración en otros procesos ejecutivos como flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo, secuenciación, control de impulsividad y previsión; de acuerdo al análisis clínico de la prueba administrada. Estos resultados están de acuerdo con el estudio realizado por Sikora¹⁵ en el que evaluaron con el mismo test neuropsicológico tres grupos de sujetos. En ese estudio se demostró que el grupo con dificultades en matemáticas presentaba un deterioro significativo en la función de planificación con relación a los que presentaban problemas de lectura y aquellos sin dificultades de aprendizaje. En contraposición, Taghizadeh et al,²⁴ no encontraron diferencias significativas entre niños con discalculia y el grupo control en variables como la planificación y las funciones de organización, aunque sí en procesos como memoria de trabajo.

Además de las pruebas neuropsicológicas estandarizadas para la evaluación de procesos ejecutivos, existen cuestionarios que se aplican a los padres con el objetivo de complementar la evaluación clínica, sobre todo intentando conocer el rendimiento real en situaciones cotidianas que requieren de procesos ejecutivos, cosa que los tests aplicados en la evaluación no logran evidenciar. Por este motivo, este estudio evaluó las percepciones de los padres acerca del rendimiento ejecutivo de sus hijos como herramienta complementaria al test utilizado.

Los resultados obtenidos mostraron que casi todos los sujetos evaluados se ubicaron bajo la media escalar del inventario de acuerdo a las percepciones de sus padres, suponiendo déficits variables en los componentes de memoria de trabajo, planificación, regulación e inhibición. Las características que los padres consideran que son frecuentes en sus hijos son, dificultades a la hora de recordar instrucciones largas o cuando se le pide que realice actividades donde se requiere dar varios pasos, dificultades para planificar sus tareas, controlar su comportamiento en distintas situaciones, entre otras. Estudios que han utilizado el CHEXI como herramienta diagnóstica, como es el caso de Catale, Meulemans y Thorell,²⁵ al comparar el rendimiento de sujetos con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad y un grupo control evidenciaron que este último no mostró puntajes significativos en las subescalas de memoria de trabajo e inhibición, a diferencia del grupo clínico que sí mostró signos claros de déficit en estas variables.

En el presente estudio, a pesar de que de manera independiente los resultados en el rendimiento ejecutivo de los niños y las percepciones de sus padres evidenciaron que existen déficit en los procesos ejecutivos; no se encontró una correlación significativa entre estas dos variables, rechazando nuestra hipótesis general.

Este resultado se puede interpretar desde el objetivo que tiene cada herramienta dentro de la evaluación, ya que cada prueba evalúa aspectos de alguna manera distintos del funcionamiento ejecutivo; además de considerar la complejidad que conlleva la evaluación de estos procesos en la práctica clínica. Esta idea es compartida con otros autores quienes a pesar de resaltar la necesidad de incluir en las evaluaciones de funciones ejecutivas varias herramientas para la recolección de datos (tests, cuestionarios, pruebas de laboratorio, etc.) para tener una visión más completa en relación con la realidad del déficit no permiten establecer o encontrar asociación entre ellas.²⁶

La prueba utilizada para evaluar las percepciones de los progenitores sobre las funciones ejecutivas de sus hijos (medida con el CHEXI) comprende subescalas que miden diferentes componentes ejecutivos. Sin embargo, al parecer, al momento de relacionarlo con el rendimiento académico no todas las subescalas mostraron relación directa. En el presente estudio, no se

encontró relación significativa entre el bajo rendimiento en las funciones ejecutivas y la percepción de éstas por los padres; pero si una relación positiva entre memoria de trabajo (de acuerdo a las percepciones de los padres) con el rendimiento académico. Este comportamiento se interpreta intuyendo que el bajo rendimiento en el área de matemáticas se asociaría con déficit en los procesos de memoria de trabajo. Estos resultados se corroboran con el estudio realizado por Veleiro y Thorell²⁷ que muestra que al aplicar pruebas neuropsicológicas en niños de 4 años conjuntamente con el inventario infantil de funciones ejecutivas (CHEXI) la memoria operativa está implicada en las habilidades matemáticas, siendo este proceso cognitivo un factor predictivo para el adecuado rendimiento escolar.

En definitiva, los estudios que se han publicado en los últimos años se dirigen a evidenciar la estrecha relación entre la memoria de trabajo con el rendimiento académico en el área de matemáticas, lo que permite sustentar lo que se ha concluido en el presente estudio.^{3,18,20,28} Con nuestra investigación se concluye finalmente que los niños que presentan bajo rendimiento en el área de matemáticas muestran déficit en procesos de planificación, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo y previsión. A su vez, la percepción de los padres acerca del rendimiento ejecutivo de sus hijos en situaciones cotidianas refleja dificultades variables en memoria de trabajo, planificación, regulación del comportamiento e inhibición. De manera especial, el bajo rendimiento académico que presentan los niños se asociaría con la disfunción en la memoria de trabajo de acuerdo a las percepciones de los padres, siendo posiblemente esta parte del constructo la que los padres utilizan para representar el problema.

Estos datos en parte podrían explicar lo que se describe en la literatura, aunque es importante resaltar que la evaluación de las funciones ejecutivas conlleva no sólo el análisis de la percepción de los padres sobre el déficit, que de cierta manera puede llegar a ser subjetivo, sino también de la aplicación de pruebas estandarizadas y sobre todo del estudio clínico de cada caso.

Con estos resultados, se vuelve imprescindible la necesidad de instaurar programas de intervención cognitiva con la finalidad de estimular los procesos deficitarios que retrasan de algún modo el aprendizaje de las habilidades matemáticas. Se considera necesario para investigaciones futuras que se cuente con una muestra mayor de niños evaluados con la finalidad de lograr generalizar los resultados. De igual manera, se podría contar con un número mayor de herramientas de evaluación y diagnóstico para estudiar su relación, sobre todo herramientas que permitan estudiar de manera específica varios procesos ejecutivos y de esta manera poder relacionarlos claramente con el rendimiento en varias áreas del currículo académico.

Referencias

1. Artigas-Pallarés J, Narbona, J. Trastornos del Neurodesarrollo, Barcelona: Viguera Editores, 2011.
2. Rodríguez-Escobar M, Zapata-Zabala ML, Puentes-Rozo PJ. Perfil neuropsicológico de escolares con trastornos específicos del aprendizaje de instituciones educativas de Barranquilla, Colombia. *Acta Neurol Colomb* 2008.
3. López, M. Rendimiento académico: su relación con la memoria de trabajo. *Revista Electrónica "Actualidades Investigativas en Educación"* 2013; 1-19.
4. Lezak MD. The problem of assessing executive functions. *Int J Psychol* 1982; 17:281-97.
5. Gilbert SJ, Burgess PW. Executive function. *Curr Biol* 2008; 18: R110-4.
6. Verdejo-García A, Bechara A. Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema* 2010; 22:227-235.
7. Portellano JA. Introducción a la neuropsicología, Madrid: Mc Graw Hill, 2005.
8. Rains D. Principios de neuropsicología humana, México: McGraw-Hill, 2002.
9. Tirapu-Ustárrroz J, García-Molina A, Luna-Lario P, Verdejo-García A, Ríos-Lago M. Corteza prefrontal, funciones ejecutivas y regulación de la conducta. 2012. En Tirapu-Ustárrroz J, García-Molina A, Ríos-Lago M, Ardila A. Corteza prefrontal, funciones ejecutivas y regulación de la conducta, Madrid: Viguera. Año
10. Santiago J, Tornay F, Gómez E, Elosúa MR. Procesos psicológicos básicos, España: McGraw-Hill, 2006.
11. Baddeley AD, Hitch GJ. Working memory. 1974. In G. H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: advance in research theory* (Vol. 8, pp. 47-89). New York: Academic Press. año
12. Tsujimoto S. The prefrontal cortex: Functional neural development during early childhood. *The Neuroscientist* 2008; 345-358.
13. Lozano GA, Ostrosky-Solís F. Desarrollo de las funciones ejecutivas y la corteza prefrontal. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* 2011; 159-172.
14. Florez-Lázaro JC, Castillo-Preciado RE, Jiménez-Miramonte NA. Desarrollo de funciones ejecutivas, de la niñez a la juventud. *Anales de psicología* 2014; 463-473.
15. Sikora D, Haley P, Edwards J, Butler RW. Tower of London test performance in children with poor arithmetic skills. *Developmental Neuropsychology* 2002; 21:243-254.
16. Enseñat Cantallops A, Roig Rovira T, García Molina A. Neuropsicología pediátrica, Madrid: Editorial Síntesis, 2015
17. Korzeniowski CG. Desarrollo evolutivo del funcionamiento ejecutivo y su relación con el aprendizaje escolar. *Revista de Psicología* 2011; 7-26.

18. Passolunghi M, Mammarella I. Selective spatial working memory impairment in a group of children with mathematics learning disabilities and poor problem-solving skills. *Journal Learning Disabilities* 2012; 341-50.
19. Morgan PL, Li H, Farkas G, Cook M, Pun W, Hillemeier M. Executive Functioning Deficit Increase Kindergarten Children's Risk for Reading and Mathematics Difficulties in First Grade. *Contemp Educ Psychol* 2017; 23-32.
20. Simms N, Frausel R, Richland L. Working memory predicts children's analogical reasoning. *J Exp Child Psychol* 2017; 160-177.
21. Culberstone W, Zillmer E. Tower of London - Drexel University. Canadá: Multy Health Systems, 2005.
22. Thorell LB, Nyberg L. The Childhood executive Functioning Inventory (CHEXI): A new rating instrument for parents and teachers. *Developmental Neuropsychology* 2008; 33(4), 536-552.
23. Mazzocco M, Tover S. A longitudinal assessment of executive function skill and their association with math performance. *Child Neuropsychology* 2007; 13:18-45.
24. Taghizadeh H, Soltani A, Manzari H, Zeinaddiny Z. Comparison Visual-Spatial Working Memory Executive Functions, Tower of London and Computational Errors in Children with Developmental Dyscalculia and Normal Children. *International Journal of Innovate Research in Science, Engineering and Technology*, 2017.
25. Catale C, Meulemans T, Thorell L. The Childhood Executive Function Inventory: Confirmatory Factor Analyses and Cross - Cultural Clinical Validity in a Sample of 8-11 - Years - Old Children . *Journal of Attention Disorders* 2015; 489-495.
26. García-Fernández T, González-Castro P, Areces D, Cueli M, Rodríguez-Pérez C. Funciones ejecutivas en niños y adolescentes: implicaciones del tipo de medidas de evaluación empleadas para su validez en contextos clínicos y educativos. *Papeles de psicólogo* 2014; 215-223.
27. Veleiro A, Thorell L. Capacidad predictiva de los niveles de funcionamiento ejecutivo sobre las habilidades matemáticas básicas. *ACTAS do 12º COLÓQUIO de PSICOLOGIA e EDUCAÇÃO* 2012; 61-75.
28. Bull R, Scerif G. Executive functioning as a predictor of children's mathematic ability: inhibition, switching, and working memory. *Dev Neuropsychol* 2010; 273-293.

Perspectivas en el Abordaje Farmacológico de la Epilepsia: Una Revisión Extensa de la Farmacoterapia

Perspectives On The Pharmacologic Management Of Epilepsy: A Comprehensive Review

Luis E. Aguirre,¹ Andres De Leon-Benedetti²

Resumen

Antecedentes. La epilepsia constituye la tercera causa más común de trastorno neurológico que se reporta, secundario tan solo a eventos cerebrovasculares y enfermedad de Alzheimer. Se ha determinado que aproximadamente entre el 70% al 80% de los cuadros convulsivos son controlados exitosamente con monoterapia, aproximadamente el 10-15% con terapia combinada mientras que cerca del 10% no son controlados con terapia farmacológica solamente. **Objetivo.** El presente documento constituye una revisión bibliográfica que pretende exponer las alternativas en el abordaje actual de cuadros de epilepsia. No pretende hacer de guía terapéutica sensu stricto, sino dotar al médico tratante de herramientas que simplifiquen la selección del fármaco apropiado de acuerdo a su criterio, circunstancias y realidad clínica. **Metodología.** Se recurrió a motores de búsqueda médicos, artículos y resúmenes, al igual que a guías publicadas por la ILAE con el objetivo de recolectar datos pertinentes e interpretar estos hallazgos. **Conclusión.** Mediante esta revisión se logró exponer criterios clásicos e innovadores abarcando la extensión del conocimiento actual respecto al abordaje farmacológico de la epilepsia.

Palabras clave: Epilepsia, Farmacoterapia, Anticonvulsivantes, Convulsiones

Summary

Background. Epilepsy represents the third most common reported neurologic disorder, surpassed only by cerebrovascular accidents and Alzheimer's disease. It is believed that around 70% to 80% of all convulsive disorders can be successfully controlled with monotherapy alone and an additional 10% to 15% with combination therapy. Around 10% of cases never achieve remission through pharmacological therapy alone. **Objectives.** Through this comprehensive review of the literature describing the current available pharmacologic therapies for the management of epilepsy and their recognized indications, the authors intend to provide an educational tool that could assist the general practitioner to make decisions when selecting a suitable treatment strategy according to a specific clinical scenario (and as guided by their own professional judgment, circumstances and clinical reality). **Methods.** We used a wide variety of medical search engines, articles and abstracts for the purpose of data collection and interpretation. **Conclusions.** Through this review the authors managed to present all current and innovative approaches regarding the pharmacologic management of epilepsy encompassing the scope of current knowledge.

Keywords: Epilepsy, Pharmacotherapy, Anticonvulsants, Seizures

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 3, 2019

Introducción

Las cifras asociadas a la distribución epidemiológica de la epilepsia y síndromes relacionados son alarmantes. Se considera que aproximadamente el 3% de la población va a padecer de epilepsia al cumplir los ochenta años y que cerca del 10% ha experimentado un evento convulsivo!

La epilepsia constituye la tercera causa más común de trastorno neurológico reportado, secundario tan solo a eventos cerebrovasculares y enfermedad de Alzheimer. La epilepsia no se define como una entidad clínica particular sino que es un concepto que se utiliza para designar una serie de patrones convulsivos particulares y cuadros sin-

¹División de Medicina Interna, University of Miami Miller School Of Medicine | Jackson Memorial Hospital

²División de Neurología, University of Miami Miller School Of Medicine | Jackson Memorial Hospital

Correspondencia:
Luis E. Aguirre, MD
E-mail: luiselias.aguirref@jhsmiami.org

drómicos, que si bien tienen etiologías diferentes, comparten de base un proceso patofisiológico común caracterizado por descargas repetitivas de alta frecuencia sincrónicas (DRAFs) que surgen de focos epileptogénicos en clusters neuronales. La forma de manifestación de dichos eventos es variada pudiendo incluir compromiso de la conciencia, alteraciones motoras simples o complejas, patrón de conducta errático transitorio, alucinaciones visuales, entre otros. Por ejemplo, si el foco epileptogénico se encuentra localizado en la corteza motora, la actividad eléctrica resultante podría producir una contracción involuntaria de las extremidades. Si se encuentra en la corteza parietal, occipital o temporal las manifestaciones podrían incluir alucinaciones auditivas complejas, visuales u olfatorias. En determinadas ocasiones resulta sencillo poder determinar la localización del foco epileptogénico guiándose por las manifestaciones asociadas al evento.

Se ha determinado que aproximadamente entre el 70% al 80% de los cuadros convulsivos son controlados exitosamente con monoterapia y aproximadamente el 10-15% con terapia combinada, mientras que cerca del 10% no son controlados con terapia farmacológica solamente.¹

Aspectos Clínicos Relevantes al Abordaje

Características de las Epilepsias

De forma práctica se puede hacer distinción de las epilepsias en dos categorías: IDIOPÁTICA y SECUNDARIA. La mayor parte de las epilepsias son categorizadas como idiopáticas, es decir, no es posible atribuirle causa orgánica o funcional de base. La actividad epiléptica se considera que surge por diferentes causas: áreas focales funcionalmente aberrantes son inducidas a actividad epileptogénica por alteraciones fisiológicas tales como alteración en el patrón de irrigación sanguínea, concentración de glucosa, alteración en pH, composición de gases en sangre, electrolitos; y alteraciones ambientales como estrés, privación de sueño, abstinencia aguda del alcohol, entre otros. Si bien estas regiones pueden estar estructuralmente indemnes, avances en técnicas imagenológicas como MRI, PET y SPECT han puesto de manifiesto alteraciones funcionales de base en dichas áreas: desde alteraciones en el patrón de irrigación vascular a concentración anómala de componentes metabólicos y aberración en la utilización de glucosa.

La **EPILEPSIA IDIOPÁTICA** es aquella en la que el cuadro convulsivo no es atribuible a una causa orgánica o funcional particular: no es producto de traumatismo craneoencefálico, neoplasia intracraneal, infección, etc. Puede ser hereditaria en determinadas ocasiones. La estrategia terapéutica en dichos casos consiste en el abordaje farmacológico o implantación de un estimulador del nervio vago –VNS- de acuerdo con las características del cuadro.

La **EPILEPSIA SECUNDARIA** o Sintomática, menos frecuentemente diagnosticada, es atribuida a una causa identificable: meningitis, cuadro febril, neoplasias intracraneales, traumatismo craneoencefálico, aberración de vasos sanguíneos, otros procesos infecciosos, hipotensión transitoria, reacción adversa a fármacos particulares, etc. En dichos casos la estrategia involucra farmacoterapia, implantación de VNS, o cirugía. Sin embargo, si la causa de dicho cuadro convulsivo es identificable y puede ser corregida (ej: reacción adversa a fármaco) no es necesario el abordaje terapéutico de forma crónica.

Clasificación de Convulsión

Para poder abordar terapéuticamente los cuadros convulsivos es necesario identificar una serie de características asociadas:

¿Cuál es la etiología de la epilepsia?

¿Hay patrón encefalográfico característico?

¿Cuál es el sitio del foco epileptogénico? y

¿Cuál es la presentación clínica?

Para ello la ILAE ha clasificado a los cuadros convulsivos en tres grandes categorías: **crisis** de inicio **focal** (con conciencia preservada o alterada), crisis de inicio generalizado (**motoras y no-motoras [ausencias]**) y crisis de inicio desconocido. Para simplificar los aspectos relacionados a esta revisión no se incluyen las estrategias relacionadas a abordaje de síndromes epilépticos complejos o cuadros epileptogénicos atípicos.

Cuando se habla de **crisis focales** con conciencia preservada se hace referencia a un foco epileptogénico localizado en determinada región en un hemisferio y constituido por un clúster neuronal que exhibe descargas repetitivas de alta frecuencia sincrónicas y cuya actividad permanece aislada a dicha locación, sin propagación. Esto es apreciable a manera de contracciones de grupos musculares en miembros (si el foco es en la corteza motora). Dichos cuadros se asocian a conservación de la conciencia y pueden presentarse a cualquier edad. La actividad del foco sin embargo puede propagarse para progresar a convulsión parcial compleja o a secundariamente generalizada.

Las **crisis focales con conciencia alterada** se asocian a alteración del estado de conciencia y pueden involucrar desde automatismos motores complejos (como movimientos orolinguales –succión-), micción, dolor gastrointestinal a alucinaciones sensoriales complejas auditivas, visuales u olfatorias dependiendo de la localización del foco epileptogénico. Dichas convulsiones pueden presentarse a cualquier edad. Pueden generalizar con actividad tónico clónica, cuando la propagación de la DRAF comprende ambos hemisferios.

La estrategia farmacológica en estos casos, como se discutirá a continuación, es la misma puesto que los fármacos que se utilizan para el abordaje de epilepsias parciales son eficaces independientemente de su tipo. Resulta sin embargo crítico hacer la distinción del tipo de convulsión generalizada -si es primaria o secundaria- porque en dichas situaciones la terapéutica es diferente.

Las **crisis de inicio generalizado**, por otra parte, se caracterizan por compromiso de la conciencia seguidos de fenómeno post-ictal de confusión y agotamiento según el cuadro.

Convulsiones Tónico Clónicas: Se caracterizan por compromiso del estado de conciencia asociado a fase tónica (contracción muscular sostenida) seguido de fase clónica (episodios de contracción y relajación muscular repetitivos). Tras el ictus el individuo se manifiesta desorientado y agotado físicamente por el consumo de glucosa y energía.

Convulsiones Mioclónicas: Se observan principalmente en la adolescencia o en jóvenes adultos. Los episodios se aprecian en las mañanas al levantarse y consisten en contracciones musculares de corta duración pero que pueden continuar por varios minutos.

Crisis de Ausencia Típicas: Se aprecian frecuentemente en niños entre los 3 a los 5 años de edad y se extienden hasta la pubertad, o en ocasiones hasta la edad adulta. Consisten en episodios de compromiso de la conciencia, de 3 a 5 segundos de duración, usualmente asociados a pestañeo rápido y patrón electroencefalográfico característico con espigas y complejos de ondas lentas de 3-4 Hz.

Convulsiones Febriles: consisten en convulsiones tónico- clónicas asociados a fiebre alta y cuadros infecciosos generalmente en niños pequeños. Sin embargo la presencia solamente del evento convulsivo no lo categoriza como epilepsia. Uno de los fármacos de elección asociados a aquellos cuadros que se extienden por más de 3 minutos es el Diazepam.²

Status Epiléptico: Condición caracterizada por una crisis epiléptica que dura más de cinco minutos o por crisis epilépticas que se suceden sin que haya recuperación del estado de conciencia entre las crisis.³ Dicha constituye una situación de emergencia que debe ser controlada con antiepilépticos.

Estrategias Relevantes en la Farmacoterapia

Fármaco de Elección

El abordaje terapéutico consiste en conseguir control de las crisis, inicialmente por medio de medicamentos, y si no es posible se considera una evaluación quirúrgica en la cual el objetivo es encontrar un foco que pueda ser removido quirúrgicamente o si no es posible (profundo, área elocuente, dos focos) modulado con impulsos eléctricos (RNS o Neuropace). Si no se encuentra un foco y por lo

tanto la epilepsia es generalizada, las opciones quirúrgicas más comunes son el VNS (estimulación del nervio vago, por sus siglas en inglés) o callosotomía quirúrgica VNS. La estrategia farmacológica involucra lo siguiente:

- Disminuir la conducción a nivel axonal al bloquear canales de sodio rápidos regulados por voltaje. Para ello se podría utilizar los fármacos convencionales Fenitoína o Carbamazepina.
- Aumentar la transducción de estímulos inhibitorios mediados por hiperpolarización a través de canales de cloruro asociados a complejo GABA_A: Benzodiazepinas, barbitúricos.
- Inhibir la transducción de estímulos excitatorios mediados por glutamato: Lamotrigina, Topiramato (entre otros, bloqueo de receptores AMPA), Felbamato (antagonista a nivel de receptores NMDA).
- Disminuir el influjo presináptico de calcio al inhibir canales de calcio regulados por voltaje tipo-T a nivel de neuronas talámicas: Valproato, Etosuximida.

La estrategia farmacológica debe ser adecuada a múltiples componentes: el perfil del cuadro convulsivo (como se había mencionado anteriormente: no es lo mismo abordar una crisis de inicio focal que una de inicio generalizado), el perfil del fármaco (potencial de toxicidad, metabolismo, potencial de interacciones farmacológicas) y el perfil del paciente (edad, comorbilidades, estilo de vida, facilidades económicas, consumo de fármacos concomitantes cuyo metabolismo pueda ser alterado por la administración del anticonvulsivante, entre otros).

Tradicionalmente, se abordaba con farmacoterapia cuando se acude a la consulta por un segundo episodio de convulsión no provocada. Recientemente, también se inicia farmacoterapia en aquellos pacientes que han tenido una crisis no provocada y un riesgo de 60 % de tener otra crisis epiléptica en los siguientes 10 años. Tras haber respondido las preguntas inherentes al perfil del paciente, y haber identificado el tipo de epilepsia, se procede a administrar monoterapia con aquel fármaco que se haya determinado como de elección para el caso. La dosis a administrar debe ser aumentada progresivamente a la máxima tolerada por el paciente y con la que se logre el control adecuado del cuadro epiléptico. Tras ello se debe monitorizar. Si con dicho fármaco recurre el trastorno se debe administrar otro segundo fármaco, aumentando la dosis progresivamente hasta el máximo tolerable y con la cual se controlen las convulsiones. Alrededor de dos tercios de los pacientes con epilepsia logran estar 'libres de crisis epilépticas' con el tratamiento médico. Si a pesar de usar dos fármacos a dosis adecuadas el paciente no logra estar libre de crisis, la epilepsia se define como resistente al tratamiento médico y el paciente debe ser referido para evaluación quirúrgica.

Tabla 1.

FARMACOS DE ELECCION
CONVULSIONES PARCIALES SIMPLES, COMPLEJAS, SECUNDARIAMENTE GENERALIZADAS
Fármacos de ELECCIÓN EN EL DIAGNÓSTICO RECIENTE y si no se trata de paciente mayor: Lamotrigina, Topiramato, Levetiracetam. SEGUNDA LÍNEA: Carbamazepina, Pregabalina, Lacosamida, Zonisamida. TERCERA LÍNEA: Fenitoína, Oxcarbazepina, etc
Pacientes mayores: Evidencia respalda la administración de Lamotrigina de entrada en pacientes mayores (buen perfil terapéutico, bien tolerado). Si con ello es insuficiente administrar Gabapentina como terapia adyuvante. Si progresa considerar Carbamazepina.
CONVULSIONES GENERALIZADAS
MIOCLONICAS Valproato, Levetiracetam
AUSENCIA Valproato, Lamotrigina/ Topiramato/ Etosuximida
TONICO-CLONICAS Lamotrigina, Topiramato, Levetiracetam/ Valproato
STATUS EPILEPTICUS Benzodiazepinas, Fosfenitoina/ Barbitúricos
SINDROMES EPILEPTICOS PARTICULARES
SINDROME DE WEST (ESPASMOS INFANTILES) Corticotropina, Vigabatrina
SINDROME DE LENNOX-GASTAUT Valproato, Lamotrigina, Topiramato / Rufinamida, Levetiracetam / Felbamato.

*Adaptado de HARVEY R, CLARK M, FINKEL R, REY J, WHALEN K. Epilepsy. Pharmacology 5th Edition 2012

Desde 1990 la FDA ha aprobado una serie de fármacos anticonvulsivantes que posiblemente ofrezcan un mejor perfil de tolerancia, menos interacciones farmacológicas y mejor características farmacocinéticas en comparación con los fármacos clásicos: LACOSAMIDA, LAMOTRIGINA, LEVETIRACETAM, OXCARBAZEPINA, VIGABATRINA, TIAGABINA, TOPIRAMATO, RUFINAMIDA, por nombrar algunos. Dichas nuevas intervenciones sin embargo carecen de evidencia sustancial que respalde una posible superioridad respecto a los fármacos tradicionales, pero son preferidos en la consulta por su mejor perfil farmacocinético y tolerabilidad.

A continuación, se listan los fármacos que convencionalmente se usan en el abordaje de las convulsiones, sus mecanismos de acción, características farmacocinéticas relevantes, y efectos adversos de interés.

La elección del antiepiléptico suele basarse en varios factores:

- Comorbilidades del paciente: Varios de los medicamentos antiepilépticos (MAE) tienen acción terapéutica en otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas. Por ejemplo, el topiramato y valproato sirven como agentes profilácticos para la migraña. Este último también se usa en el tratamiento del trastorno afectivo

bipolar. Asimismo, la presencia de comorbilidades psiquiátricas sería una contraindicación relativa para usar levetiracetam, ya que este fármaco podría empeorar estas condiciones.

- Grupo etario y género: Este ítem principalmente hace referencia a las mujeres edad reproductiva en las cuales hay que considerar el perfil teratogénico de estos fármacos. Valproato, fenitoína, fenobarbital han demostrado aumentar el riesgo de malformaciones fetales y su uso en esta población no es recomendado. Topiramato y carbamazepina también tienen riesgo aumentado. Las mujeres con epilepsia deben tener un método anticonceptivo confiable. En caso de embarazo, los fármacos preferidos son levetiracetam o lamotrigina.
- Tipo de epilepsia: Ciertos fármacos solo han demostrado ser eficaces en epilepsia focal. Su uso en epilepsias generalizadas lleva a un empeoramiento del cuadro. Estos son carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina, fenitoína, pregabalina, gabapentina, vigabatrina, y tiagabina. Es importante tener en cuenta que el uso de la etosuximida está limitado al tratamiento de crisis de ausencia.

Benzodiazepinas

Actúan como depresores a nivel central, mediando sus acciones a través de la unión a receptores específicos BZ1 en complejos GABA_A y potenciando el efecto de GABA: aumentan la afinidad del ligando por su receptor y aumentan la frecuencia de apertura de canales de cloruro asociados a ligando, produciendo hiperpolarización en neuronas postsinápticas e induciendo la transducción de estímulos inhibitorios. Las Benzodiazepinas (Lorazepam, Diazepam) son utilizadas como terapia adyuvante para el abordaje de convulsiones parciales (simples, complejas, secundariamente generalizadas), generalizadas (tónico-clónicas, mioclónicas) y status epilepticus (Lorazepam IV). Si bien el Lorazepam es categorizado como benzodiazepina de acción intermedia (efecto por aproximadamente 10-20 horas) penetra más fácilmente a nivel central que el Diazepam (acción larga, entre 1-3 días). El Diazepam se puede aplicar adicionalmente en preparados por vía rectal para interrumpir convulsiones tónico-clónicas generalizadas en las cuales no se ha logrado establecer un acceso intravenoso. Las benzodiazepinas tienen a usarse únicamente en la parte aguda del tratamiento de status epilepticus, pero no como tratamiento a largo plazo.

Clobazam -Clb- (Frisium, Onfi)

Es una benzodiazepina que cuenta con aprobación en Canadá y México desde hace decenios. Su uso potencial en Estados Unidos, no obstante, está siendo fuertemente considerado en el manejo de cuadros refractarios,

lo que ha resultado en un interés creciente y muy probable aceptación por la FDA en el 2016.

EFFECTOS ADVERSOS DE INTERÉS son sedación, ataxia, somnolencia, irritabilidad, depresión, aumento de peso, tolerancia (disminución de la efectividad del fármaco con el tiempo).

Carbamazepina -Cbz- (Tegretol, Tegrital, Aretol)

Actúa bloqueando canales de sodio regulados por voltaje en el estado inactivo previniendo la propagación de descargas repetitivas de alta frecuencia. Tiene utilidad en la en epilepsia focal únicamente. Aumenta la frecuencia de crisis en las epilepsias generalizadas. Adicionalmente es el fármaco de elección en neuralgia del trigémino y se utiliza en el abordaje de trastornos bipolares. En lo referente a la farmacocinética, la Carbamazepina se absorbe de forma errática a nivel gastrointestinal, variando su absorción incluso de genérico a genérico. Es inductor del sistema hepático microsomal, acelerando el metabolismo de múltiples fármacos, incluyendo su propio metabolismo y disminuyendo sus concentraciones eficaces en sangre.

Entre los EFECTOS ADVERSOS que se registran destacan: depresión a nivel central, anemia megaloblástica (por inhibición de folato), aplasia medular, osteomalacia (disminuye niveles de vitamina D), dermatitis exfoliativa y aumento de la secreción de ADH que produce hiponatremia dilucional (causa suficiente para interrumpir el fármaco).

Es teratogénica, asociándose a un aumento de la incidencia de labio leporino y paladar hendido, al igual que espina bífida en productos de madres que consumieron el fármaco. Debe manejarse con cuidado en personas de edad por su perfil de baja tolerancia y farmacocinética, al igual que sus propiedades inductoras.

Etosuximida -Esm- (Zarontin)

Inhibe el flujo presináptico de calcio al bloquear canales de calcio regulados por voltaje tipo-T en neuronas talámicas. Su limitada actividad antiepiléptica restringe su uso a las crisis de ausencia, en el cual es la primera línea de tratamiento

EFFECTOS ADVERSOS: Mareo, confusión, insomnio, cefalea, ataxia son comunes. Raramente se reporta psicosis paranoide, exacerbación de depresión y aumento de libido.

Felbamato -Flb- (Felbatol)

Presenta gran actividad anti-epileptogénica. Sus mecanismos de acción son los siguientes: actúa como antagonista a nivel de receptores NMDA, interfiriendo con la transmisión de glutamato y bloqueando la transducción de estímulos excitatorios/ bloquea canales de sodio regulados por voltaje, inhibiendo la conducción axonal y propagación de la descarga/ bloquea canales de calcio regulados por voltaje tipo-T, disminuyendo el flujo pre-

sináptico de calcio y la depuración de neurotransmisores a nivel de neuronas talámicas.

A pesar de sus propiedades atractivas es reservado como fármaco para el abordaje de cuadros epilépticos refractarios (como tercera línea en Lennox-Gastaut) dado su perfil de toxicidad (hepatotóxico) y reportes de aplasia medular cada 4000 intervenciones terapéuticas.

Fenitoína -Pht- (Dilantin, Epamin, Phenytek)

La Fenitoína actúa bloqueando canales de sodio regulados por voltaje, interfiriendo con la conducción axonal y evitando la propagación de la actividad epileptogénica. A dosis mayores muestra actividad contra el canal de calcio regulado por voltaje tipo-T, y disminuye la depuración de neurotransmisores excitatorios. La Fenitoína es el anticonvulsivante que más comúnmente se receta por su bajo costo, actividad antiepiléptica amplia, y facilidad de acceso, aunque actualmente no es considerado de elección en múltiples protocolos cuando el costo no es problema. Muestra actividad contra convulsiones parciales (simples, complejas, secundariamente generalizadas), generalizadas (tónico-clónicas), status epilepticus (como fosfenitoína).

La Fenitoína muestra absorción errática a nivel gastrointestinal y concentración variable en sangre. Es metabolizada por un mecanismo saturable y sigue una cinética de depuración de orden no lineal (indicando que su depuración se da a concentraciones fijas en determinado tiempo, independientemente de su concentración sanguínea). Esto debe tenerse en cuenta ya que puede adquirir niveles tóxicos fácilmente. Por lo tanto, se recomienda obtener niveles séricos frecuentemente. La Fenitoína es un fuerte inductor del sistema hepático microsomal, induciendo el metabolismo de múltiples fármacos.

La dosis usual es entre 200 mg a 400 mg diarios.

EFFECTOS ADVERSOS incluyen depresión a nivel central, osteomalacia, anemia megaloblástica, aplasia medular, hiperplasia gingival, hirsutismo. Es teratogénica, asociándose a labio leporino y paladar hendido.

La FOSFENITOÍNA es profármaco de la Fenitoína. Presenta mayor solubilidad en agua, y puede ser administrado por vía IM o IV. Es uno de los fármacos de elección para el tratamiento de status epilepticus y la dosis inicial es de 18 mg/kg La Fenitoína sódica no se debe administrar IM por producir necrosis en el sitio de aplicación.

Fenobarbital -Pb-

El fenobarbital es un barbitúrico, agente hipnótico y sedativo que media sus efectos al asociarse a receptores particulares en el complejo GABA_A en un sitio de unión diferente al de las Benzodiazepinas. Prolonga la acción de GABA al aumentar el tiempo de apertura de los canales de cloro, produciendo hiperpolarización a nivel de neurona postsináptica e induciendo la transducción

de estímulos inhibitorios. A dosis elevadas los barbitúricos pueden actuar como GABA miméticos, produciendo mayor depresión que las Benzodiazepinas a nivel central.

Su tiempo de acción es largo, aproximadamente 1-2 días, y es utilizado en el abordaje de status epilepticus, cuando no es posible tener acceso a benzodiazepinas o a fosfenitoína. Es considerado como de elección para el manejo de convulsiones febriles en niños jóvenes, aunque se asocia a disfunción neurocognitiva.

Es un inductor del citocromo P450, lo cual lleva a disminución en la concentración plasmática de fármacos que son metabolizados por esta vía.

La dosis recomendada es 1 a 2.5 mg/kg/día. Su presentación parenteral está recomendada como segunda línea en las guías de tratamiento de status epilepticus. (Neurocritical Care Society 2012; American Epilepsy Society 2016) En ese caso se da una dosis inicial de 20mg por kilogramo de peso.

EFFECTOS ADVERSOS: Sedación, ataxia, depresión, problemas de memoria, rash, hiperactividad en niños. Uso a largo plazo produce osteoporosis.

Primidona

Es un pro-fármaco que es convertido por el hígado a fenobarbital. Su vida media es más corta, siendo de 10 a 15 horas. Al igual que el fenobarbital, también es inductor del citocromo p450. Su uso más común es en el tratamiento del temblor esencial, pero también se usa ocasionalmente para las crisis focales y generalizadas.

La dosis recomendada es 50 mg en la noche al inicio, y puede ser incrementado gradualmente cada semana 50 mg, hasta llegar a 250 mg cada 8 horas.

EFFECTOS ADVERSOS: ataxia, mareo, somnolencia.

Gabapentina -Gbp- (Neurontin)

Análogo de GABA que no actúa como gabamimético (no se asocia a receptores en el complejo GABAa), no potencia la acción del GABA y no es metabolizado a GABA. Su mecanismo de acción no es bien comprendido. Ha sido aprobado para el abordaje adyuvante de cuadros convulsivos parciales en pacientes añosos. También muestra actividad en neuralgia postherpética. El fármaco resulta particularmente atractivo al no asociarse a proteínas en sangre ni interferir en el metabolismo de otros fármacos puesto que es depurado sin modificaciones por vía renal. Es bien tolerado en pacientes añosos y sus propiedades farmacocinéticas características lo vuelven una opción atractiva en esa población. Sin embargo, su uso en epilepsia generalizada no está recomendado ya que aumenta la frecuencia de las crisis.

EFFECTOS ADVERSOS: mareo, fatiga, letargia, ataxia, edema periférico, nistagmo y temblor. Existen reportes de disfunción sexual. Al igual que otros MAEs existe un riesgo mayor de depresión y suicidio.

Lacosamida -Lcm- (Vimpat)

In vitro la Lacosamida muestra actividad contra canales de sodio regulados por voltaje, interfiriendo con la conducción axonal. En modelos experimentales también ha mostrado actividad contra CRMP-2 (Collapsin response mediator protein 2), proteína que se expresa principalmente a nivel de tejido nervioso y que parece ser crítica en la diferenciación neuronal y desarrollo del axón. De qué manera dicha propiedad resulta en actividad anticonvulsivante resulta desconocido. Ha sido aprobada para el tratamiento adyuvante de cuadros epilépticos parciales. Su presentación parenteral se usa en casos de status epilepticus.

EFFECTOS ADVERSOS: Comunes (>10% de casos) son vértigo, ataxia, náusea, vómito, mareo, diplopía y visión borrosa. Menos frecuentemente se reporta sensación de tristeza, anorexia, amnesia, agitación y otras manifestaciones neuropsiquiátricas. El efecto adverso más importante a tener en cuenta son alteraciones en la conducción cardíaca y por lo tanto se debe obtener un electrocardiograma antes de iniciar el medicamento y poco después de empezarlo.

LAMOTRIGINA -LTG- (LAMICTAL)

La Lamotrigina muestra gran actividad antiepiléptica. Actúa como bloqueador de canales de sodio regulados por voltaje y disminuye el influjo de calcio pre-sináptico al bloquear canales de calcio regulados por voltaje. Es considerada como fármaco de elección en múltiples cuadros convulsivos ya que tiene actividad contra convulsiones parciales (simples, complejas, secundariamente generalizadas), generalizadas (tónico-clónicas, de ausencia), Lennox-Gastaut y tiene actividad adicional en trastorno bipolar.

La Lamotrigina es metabolizada por glucuronidación hepática. La administración conjunta con Carbamazepina o Fenitoína puede inducir su metabolismo disminuyendo rápidamente sus niveles pico en sangre, mientras que la administración conjunta con Valproato aumenta su concentración por efecto inhibitorio microsomal, requiriéndose en ambas situaciones ajuste de dosis. Esta interacción con el valproato suele ser aprovechada en casos de difícil control, teniendo buenos resultados con dosis más bajas de lamotrigina. Su perfil de toxicidad es aceptable, siendo de preocupación particular el desarrollo posible de Stevens-Johnson. Por esto, tiende a iniciarse a dosis bajas que se van incrementando lentamente.

EFFECTOS ADVERSOS: Sedación, ataxia, mareo, rash (ocasionalmente Stevens-Johnson).

Levetiracetam -Lev- (Keppra)

El mecanismo de acción del Levetiracetam resulta desconocido, aunque se ha demostrado que se asocia a la proteína SVP (synaptic vesicle protein) sin determinarse una correlación particular con su actividad anticonvulsivante. El

Levetiracetam ha sido aprobado para el abordaje de convulsiones parciales (simples, complejas, secundariamente generalizadas), generalizadas (mioclónicas, tónico clónicas), Lennox-Gastaut en niños y en adultos. No interactúa con el sistema hepático microsomal o con mecanismos de glucuronidación involucrando la UDP-glucuroniltransferasa.

EFFECTOS ADVERSOS: Somnolencia, mareo, deterioro cognitivo, psicosis e ideación suicida.

Oxcarbazepina -Oxc- (Oxtellar, Trileptal)

La Oxcarbazepina es un profármaco metabolizado a MHD (derivado monohidroxi), un metabolito activo que bloquea canales de sodio regulados por voltaje y que modula canales de calcio. Es utilizado como de elección en el abordaje de convulsiones parciales en niños y de tercera línea en adultos.

EFFECTOS ADVERSOS: Sedación, mareo, ataxia, cefalea, hiponatremia, rash

Pregabalina -Pgb- (Lyrica)

Actúa bloqueando canales de calcio regulados voltaje para inhibir la movilización de neurotransmisores. La Pregabalina muestra actividad contra convulsiones parciales y es utilizada en el manejo de dolor neuropático como el asociado a neuropatía diabética, neuralgia postherpética o fibromialgia. Es depurado prácticamente sin modificación a nivel renal y no muestra interacción farmacológica con drogas metabolizadas por el sistema hepático microsomal o mediante glucuronidación. Al igual que la gabapentina, no se recomienda su uso en epilepsia generalizada.

Rufinamida -Rfm- (Banzel, Inovelon)

In vitro, la Rufinamida ha mostrado actividad contra canales de sodio regulados por voltaje, y es utilizado como terapia adyuvante en el manejo de Lennox-Gastaut en niños mayores de 4 años y en adultos. Se asocia a acortamiento del QT.

Tiagabina -Tgb- (Gabitril)

La Tiagabina inhibe la receptación de GABA por neurona presináptica, prolongando su efecto a nivel de receptor. Muestra actividad en la reducción de crisis convulsivas parciales, sin embargo se ha asociado postmarketing a episodios convulsivos en individuos sanos que reciben el fármaco por otras indicaciones no aprobadas por la FDA.

Topiramato -Tpm- (Topamax)

El Topiramato muestra gran actividad anticonvulsivante, lograda mediante múltiples mecanismos de acción: bloquea canales de sodio rápidos -interfiriendo con la conducción axonal-, bloquea canales de calcio regulados por voltaje tipo L, aumenta la frecuencia de apertura del canal de cloruro al asociarse a receptores GABA_A (produciendo hiperpolarización a nivel de neurona postsináptica y potenciando la transducción de estímulos inhibitorios),

bloquea canales AMPA (interfiriendo con la transducción de estímulos excitatorios), es inhibidor de la anhidrasa carbónica. Ha sido aprobado para el abordaje de convulsiones parciales, generalizadas (tónico-clónicas), Lennox-Gastaut y en la profilaxis para migrañas.

EFFECTOS ADVERSOS derivan del bloqueo múltiple: sedación, nefrolitiasis, glaucoma, oligohidrosis, hipertermia, parestesia, reducción de peso.

Valproato/Divalproex -Vpa- (Depakote, Depakene, Depakine, Orfiril, Valporal, Convulex)

El Divalproex consiste en preparado a base de Valproato de sodio y ácido valproico para mejorar su tolerancia gastrointestinal. Muestra gran actividad anticonvulsivante al bloquear canales de sodio regulados por voltaje, canales de calcio regulados por voltaje e inhibir la GABA transaminasa, enzima responsable de la degradación de GABA. Es considerado como de elección para el abordaje de convulsiones generalizadas: crisis mioclónicas (con Levetiracetam), ausencia (con Etosuximida y Lamotrigina), Lennox-Gastaut. También tiene uso en convulsiones parciales y generalizadas tónico clónicas. Frecuentemente se usa la formulación parenteral para el tratamiento de status epilepticus.

El Valproato es inhibidor del sistema hepático microsomal y es teratogénico, asociándose a espina bífida y retraso mental, por lo que su uso está contraindicado en el embarazo. EFFECTOS ADVERSOS: Anorexia, aumento de peso, náuseas, vómitos, temblor, alopecia, síndrome de ovario poliquístico, trombocitopenia.

Vigabatrina -Vga- (Sabril)

La Vigabatrina es inhibidor de la GABA transaminasa, y ha sido aprobado para el abordaje de espasmos infantiles (Síndrome de West). Tiene uso como agente de tercera línea en el abordaje de convulsiones parciales en niños y adultos, al igual que de última línea en el manejo de convulsiones generalizadas tónico-clónicas en adultos. El fármaco se asocia a EFFECTOS ADVERSOS severos, como compromiso de la visión periférica en más del 30% de los pacientes.

Zonisamida -Zns- (Zonegran)

La Zonisamida es un fármaco categorizado en el grupo de las sulfamidas, no relacionado con ningún otro grupo de AEDs. Si bien se desconoce el mecanismo exacto de su acción antiepiléptica se cree que ejerce su acción principalmente mediante bloqueo de los canales de sodio y de calcio regulados por voltaje tipo-T a nivel neuronal, estabilizando así la membrana y suprimiendo la hypersincronización. Así mismo se ha encontrado que la molécula se une al complejo receptor GABA/benzodiacepina sin producir cambios en el flujo del cloruro⁸

Aprobado por la ILAE en el 2013 mostrando evidencia de clase I para el tratamiento de crisis parciales en

el adulto y categoría de nivel A, es decir, con eficacia establecida como monoterapia inicial, comparable con Carbamazepina, Levetiracetam y Fenitoína.⁷ Sin embargo, la FDA aprueba su uso únicamente como terapia adyuvante a otros fármacos considerados de primera elección en crisis parciales en adultos.⁹ Si bien la evidencia actual proyecta a la ZNS como agente de monoterapia potencialmente eficaz en el manejo de crisis parciales en pacientes pediátricos, no ha sido aprobado su uso por la FDA en dicha población.

EFFECTOS ADVERSOS: Acidosis metabólica, astenia, vómitos, temblores, alteraciones de la marcha, hiperestesia, convulsiones, prurito, aumento de tos, faringitis.^{8,9}

Conclusión

El estudio de la epilepsia comprende un campo dinámico en constante evolución. El salto impresionante en el desarrollo de nuevos y eficaces principios farmacológicos de abordaje caracterizados por eficacia superior, mejor tolerancia y menor toxicidad, es evidenciado en la significativa mejora clínica de la población con acceso a estas intervenciones: un hecho que se ve reflejado en la batería de fármacos disponibles.

Evidencia de este desarrollo vertiginoso se puede derivar de una sobria y muy breve revisión de los primeros reportes de estos agentes: desde el hallazgo de la eficacia del Fenobarbital como agente anticonvulsivante en 1910 –previo al cual el estándar de tratamiento estaba representado por las bromidas, introducidas en 1850 y en una época en la cual se atribuía como causa etiológica de la epilepsia a un impulso sexual exagerado- y los primeros reportes señalando la eficacia de la Fenitoína en 1940, seguido de cerca por el uso de la Etosuximida en el manejo de las crisis de ausencia en 1958 y la aprobación de la Carbamazepina en 1974, concluyendo con el Valproato en el 78 y considerado como estándar de tratamiento por 2 décadas; la lista de nuevos agentes continúa extendiéndose.¹⁰ Desde mediados de los 90 y en tan solo 2 décadas se ha logrado expandir el arsenal terapéutico a más de 26 agentes,¹¹ en comparación con los previos 5 considerados como estándar por más de 50 años.

Es pues, con el conocimiento expuesto en esta revisión, que los autores esperan haber presentado de manera detallada las alternativas en el abordaje actual de cuadros de epilepsia, no en miras de hacer las veces de guía terapéutica, sino más bien con el fin de dotar al médico tratante de herramientas que simplifiquen la selección del fármaco apropiado de acorde a su criterio, circunstancias clínicas y realidad del paciente.

Referencias

1. HARVEY R, CLARK M, FINKEL R, REY J, WHALEN K. Pharmacology, 5th Edition. Lippincott, Williams & Wilkins, 2012; 15:181-192
2. CAPOVILLA G, MASTRANGELO M, ROMEO A, ET AL. Recommendations for the management of “febrile seizures”. *Epilepsia* 2009, 50 (Suppl. 1): 2-6, 2009
3. TRUNK E, COCK H, HESDORFFER D, ET AL. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015, 56(10): 1515-1523
4. ILAE. Treatment of Epilepsy (undated manuscript).
5. GLAUSER T, BEN-MENACHEM E, BOURGEOIS B, ET AL. Updated ILAE evidence review of anti-epileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, **(*) :1-13, 2013
6. Drug Label Information about Zonegran (Zonisamide capsules). Eisai Inc. NDC Code 62856-680-10, 62856-681-10
7. Food and Drugs Administration. Information for Healthcare Professionals: Zonisamide (marketed as Zonegran, and generics). 2013.
8. OCHOA J, RICHIE W. Antiepileptic drugs. Medscape 2016
9. SIRVEN J, SHAFER P. Seizure medication list. Epilepsy foundation 2014. <http://www.epilepsy.com/learn/treating-seizures-and-epilepsy/seizure-and-epilepsy-medicines/seizure-medication-list>

ANEXOS

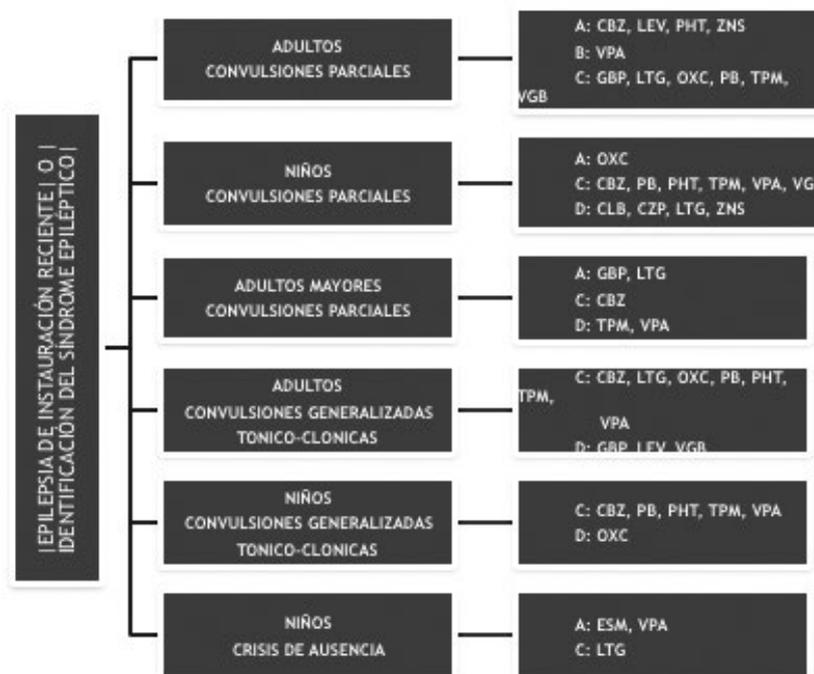
Tabla 2. Dosis iniciales y de mantenimiento, efectos adversos importantes en aed de rutina*

AED	Dosis Inicial en el adulto promedio	Dosis de mantenimiento en el adulto promedio (mg/día)	Efectos adversos de importancia
Carbamazepina (CBZ)	100 mg BID	400-1000	Sedación, mareo, ataxia, rash (ocasionalmente Steven-Johnson), hiponatremia, ganancia de peso, declive del cuadro convulsivo en ciertos síndromes epilépticos
Clobazam (CLB)	10 mg QD (HS)	10-30	Sedación, ataxia, somnolencia, irritabilidad, depresión, ganancia de peso, tolerancia (reducción de efecto antiepiléptico)
Lamotrigina (LTG)	25 mg QD (HS) Dosis menor con VPA	100-300	Sedación, ataxia, mareo, rash (ocasionalmente Steven-Johnson)
Levetiracetam (LEV)	250 mg BID	1000-3000	Somnolencia, mareo, ralentización neurocognitiva, psicosis
Oxcarbazepina (OXC)	150 mg BID	600-1800	Sedación, mareo, ataxia, cefalea, hiponatremia, rash
Fenobarbital (PB)	60-90 mg QD (HS)	60-180	Sedación, ataxia, depresión, problemas de memoria, rash, hiperactividad en niños
Fenitoina (PHT)	200-300 mg QD (HS)	200-400	Ataxia, sedación, hiperplasia gingival, alteración de rasgos faciales, hirsutismo, problemas de memoria, osteomalacia y disminución de densidad ósea, rash
Topiramato (TPM)	25 mg QD	100-400	Sedación, somnolencia, deterioro cognitivo, pérdida de peso, anomia, nefrolitiasis, declive de cuadro epiléptico
Valproato (VPA)	200 mg BID	500-2000	Anorexia, aumento de peso, náusea, vómito, temblores, alopecia, PCOS (ovario poliquístico), trombocitopenia
Zonisamida (ZNS)	50 mg QD (HS)	200-500	Sedación, anorexia, nefrolitiasis, amnesia, rash, pérdida de peso, parestesias distales

NOMENCLATURA: QD: Una sola vez al día | BID: Dos veces por día | HS: Administrar por la noche

*Adaptado de folleto de la ILAE: "Treatment of Epilepsy"

Gráfico 1. Algoritmo sugerido por la ilae para la selección inicial de fármacos anticonvulsivantes en pacientes con epilepsia de instauración reciente de acuerdo a nivel de evidencia*



NOMENCLATURA: CBZ: Carbamazepina | CLB: Clobazam | CZP: Clonazepam | ESM: Etosuximida | GBP: Gabapentina | LEV: Levetiracetam | LTG: Lamotrigina
OXC: Oxcarbazepina | PB: Pregabalina | PHT: Fenitoina | PRM: Primidona | TPM: Topiramato | VGB: Vigabatrina | VPA: Valproato | ZNS: Zonisamida

*Adaptado de GLAUSER T, BEN-MENACHEM E, BOURGEOIS B, ET AL. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia, (**):1-13, 2013

Primera Crisis Epiléptica en Adultos: ¿Epilepsia o no?

First Seizure In Adults: Epilepsy Or Not?

Mónica Alonso Niño,MD; Mario Montoya Jaramillo,MD

Resumen

Una primera crisis epiléptica es un hecho que impacta la vida de quien la padece y su entorno debido a que se relaciona con la posibilidad de que sea una manifestación de la Epilepsia. Es una de las principales causas de consulta en el servicio de urgencia, por lo cual neurólogos y médicos generales deben tener un conocimiento básico y global de ésta. Sin embargo existen factores (crisis provocada o no provocada, riesgo de recurrencia) que permitirán al clínico diagnosticar con certeza epilepsia con la finalidad de instaurar un tratamiento farmacológico oportuno que reduzca las posibilidades de una nueva crisis además permita resolver las dudas que tienen los pacientes al respecto de esta enfermedad.

Palabras clave: Epilepsia, Convulsiones, primer crisis epiléptica, adulto (DeCs)

Summary

First epileptic seizure is a fact that impacts the life of who suffers and its environment as a relationship with the possibility of a manifestation of epilepsy. It is one of the main causes of consultation in the emergency service, so neurologists and general doctors must have a basic and global knowledge of this. However, there are factors (provoked or unprovoked seizures, risk of recurrence) that it will allow to diagnose of epilepsy with the aim of establishing a timely pharmacological treatment that reduces the possibilities of a new crisis also to resolve the doubts that patients have regarding this disease.

Keywords: Epilepsy, first seizures, adult (MeSH).

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 3, 2019

Introducción

Se debe resaltar que a partir del año 2014, la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) la define en los siguientes tres escenarios: al menos dos ataques no provocados que ocurren con más de 24 horas de diferencia, un ataque no provocado y una probabilidad de nuevas crisis durante los años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (aproximadamente 60% o más) durante los 10 años posteriores tras la aparición de 2 crisis no provocadas, o el diagnóstico de un síndrome epiléptico. En este sentido la acepción de epilepsia incluye a la primera crisis epiléptica (CE), la cual se vuelve un reto para el clínico ya que obliga a una evaluación temprana con gran precisión para evitar el tratamiento innecesario de los pacientes que probablemente no lo necesiten. Teniendo en cuenta que

una primera CE es un hecho traumático para los pacientes con repercusiones físicas y psicológicas que afectan su vida familiar, social y laboral.¹⁻³

Epidemiología

La prevalencia de epilepsia se encuentra reportada entre el 0.5% y 1% de la población. Los estudios indican que todos tenemos un riesgo de padecer una primera CE entre el 8 y el 10% y un 3% tienen riesgo de desarrollar epilepsia. Se estima además, una incidencia de aproximadamente 61 por cada 100,000 personas-año. Siendo la primera CE la responsable del 1% de los ingresos hospitalarios y del 3% de urgencias.^{4,5,6}

Se estima que cerca de 5 millones de personas padecen epilepsia en Latinoamérica y el Caribe. En Colom-

bia no se cuentan con amplias estadísticas al respecto, sin embargo se ha descrito una prevalencia de 11,3 por cada 1.000 habitantes.⁷

Clasificación De La Primera Crisis Epiléptica

Es necesario diferenciar dos condiciones clínicas:

Crisis epilépticas provocadas o sintomáticas: Son crisis que se encuentran en relación temporal con alguna lesión aguda del sistema nervioso central (SNC), pueden ser de origen metabólico, tóxico, estructural, infeccioso o inflamatorio, las cuales después de tratarlas correctamente usualmente no presentan recurrencia. Siendo lo opuesto las **crisis epilépticas no provocadas**.⁸

Se han realizado listados de algunas de las causas más comunes de CE provocadas. Si bien en ocasiones la hipoglucemia puede producir hallazgos neurológicos focales, en general, las convulsiones provocadas se manifiestan con eventos convulsivos generalizados, no convulsiones focales. Por lo tanto, un paciente que presente síntomas que sugieran convulsiones focales (ej. actividad motora focal, confusión transitoria) o convulsiones focales con generalización secundaria debe tratarse como una crisis no provocada. Las convulsiones provocadas por lo general no justifican la terapia anticonvulsivante inmediata. Por supuesto, las convulsiones provocadas pueden repetirse si el paciente se expone nuevamente al agente provocador.¹

Diagnósticos Diferenciales

Es importante distinguir las crisis epilépticas de acontecimientos que pueden simular como lo son el síncope, trastornos del movimiento, crisis psicógenas no epilépticas, accidente cerebrovascular isquémico transitorio (Tabla 1).

Importancia del Riesgo de Recurrencia

Se ha demostrado que la incidencia acumulada de recurrencia de las CE aumenta con el tiempo, y la gran mayoría de las recurrencias se producen dentro del primer y segundo año después de la convulsión inicial, siendo el mayor riesgo en el primer año (es decir, 32% al primer año, comparado con solo 46% a los 5 años).

Los factores que más se han asociado con un mayor riesgo de recurrencia de convulsiones después de una primera CE no provocada incluyen una lesión cerebral previa o una lesión cerebral que causa la convulsión, un EEG con anomalías epileptiformes (caracterizadas por picos u ondas agudas), una anomalía significativa en las imágenes del cerebro y una convulsión nocturna.

- Un accidente cerebrovascular previo como causa de convulsiones se asoció con un aumento de la tasa relativa de recurrencia de ataques en 1 a 5 años de 2,55 (95% intervalo de confianza [IC] 1,44-4,51) en comparación con la de pacientes con ataques de causa desconocida.

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales de crisis epilépticas (4, 5, 7, 8)

ENTIDAD	CARACTERÍSTICA	DIFERENCIA CON LA CRISIS EPILÉPTICA
Crisis Psicogena No Epiléptica	Episodio transitorio de alteración en los movimientos, sensaciones y experiencias vividas que no son secundarios a descargas neuronales hipersincrónicas, sino a un proceso psicopatológico	<ul style="list-style-type: none"> - Actividad motora ondulante con pausas súbitas - Asincronía de brazos y piernas - Movimientos pélvicos frecuentes - Ojos cerrados y resistencia a la apertura ocular - Reflejos pupilares normales - Duración mayor a 2 minutos - Traumatismo lingual raro (anterior) - Amnesia del episodio
Síncope	Pérdida súbita del estado de conciencia y del tono postural, de duración menor a 60 segundos y puede ser de origen cardíaco o mediado neuralmente. Se caracteriza por ser un episodio transitorio de hipoperfusión cerebral. Puede generar episodios transitorios de movimientos anormales (mioclonias o versión cefálica) lo cual se denomina: síncope convulsivo.	En el año 2002 Sheldon y colaboradores describieron una escala que permite distinguir entre síncope y crisis epilépticas con una sensibilidad y especificidad cercana al 95%. (26)
Accidente Cerebrovascular	Episodio de disfunción neurológica causado por infarto focal cerebral, de la médula espinal o de retina	Uno de los síntomas relativamente frecuentes es un AIT de territorio posterior es la alteración del estado de conciencia, que en algunos casos puede simular una crisis diletéptica. La principal diferencia es la duración del evento, que es relativamente corta para las crisis epilépticas (menor a 2 minutos) y más larga para el AIT (mayor a 2 minutos), así como los factores de riesgo cardiovasculares, que son más frecuentes en el AIT que en pacientes con epilepsia.
Migraña	Cefalea hemicránea, pulsátil, unilateral, acompañado de náuseas o vómitos, sensibilidad a la luz o los sonidos, usualmente muy intenso e incapacitante	La principal diferencia semiológica radica en la duración del aura. En la migraña, las auras son fenómenos transitorios que duran 5-60 minutos y se correlacionan con la onda de depresión cortical, que se propaga a una velocidad de 3mm/min. Las auras de las crisis epilépticas son más cortas, ya que la velocidad de propagación es mayor y usualmente duran menos de 30 segundos.

- Un EEG con anomalías epileptiformes se asoció con un aumento relativo de la tasa de recurrencia de las convulsiones en 1 a 5 años de 2,16 (IC del 95%: 1,07–4,38) en comparación con la de pacientes sin tales anomalías de EEG.⁹
- Imágenes cerebrales anormales se asociaron con un aumento de la relación de riesgo para la recurrencia de las convulsiones en 1 a 4 años de 2,44 (IC del 95%: 1,09 a 5,44) en comparación con la de pacientes sin anomalías en la imagen.¹⁰
- Una convulsión nocturna se asoció con un aumento del riesgo de recurrencia en 1 a 4 años de 2.1 (IC 95% 1.0–4.3) en comparación con una convulsión mientras el paciente estaba despierto.¹¹

Para los adultos que presentan una primera CE no provocada, es probable que el tratamiento inmediato con un fármaco anticonvulsivante en comparación con no ofrecer ningún tratamiento reduzca el riesgo absoluto en aproximadamente un 35% para una recurrencia de convulsiones dentro de los 2 años posteriores.^{3,9,12-14}

Es de gran ayuda el uso de escalas predictoras de recurrencia de convulsiones posterior a una primera CE.¹⁴

Paraclínicos Que Orientan

Las evaluaciones de laboratorio apropiadas para la evaluación de una primera crisis epiléptica incluyen hemograma e ionograma completo, glicemia, pruebas de función renal, pruebas de función hepática, análisis de orina y exámenes toxicológicos, aunque la probabilidad de encontrar una anomalía relevante en los pacientes no seleccionados es baja.

Por lo general, se realiza una prueba de embarazo en mujeres en edad fértil ya que el embarazo puede afectar las decisiones de evaluación y tratamiento.

El electrocardiograma (ECG) se debe realizar en todos los pacientes con pérdida de conciencia, ya que el síncope cardiogénico se puede manifestar como una crisis hipóxica secundaria. El objetivo del ECG es identificar las características que pueden sugerir una arritmia cardíaca como causa de síncope, como los síndromes QT prolongados adquiridos o congénitos.

Otras anomalías de laboratorio que pueden presentarse después de una convulsión como creatinfosfoquinasa elevada (CPK), cortisol, recuento de glóbulos blancos, lactato deshidrogenasa y enolasa específica de neuronas son inespecíficas y generalmente no útiles.^{15,16}

La punción lumbar junto con el análisis del líquido cefalorraquídeo tendría indicación en el contexto de una probable etiología infecciosa o inflamatoria del sistema nervioso central, sin embargo su nivel de evidencia es controvertido.^{17,18}

El Papel Del Electroencefalograma (EEG) y La Neuroimagen.

Los principales predictores de recurrencia son la etiología sintomática y la presencia de descargas epileptiformes en el EEG, el cual es altamente específico pero se ha descrito que la sensibilidad de un EEG de rutina después de una primera convulsión no provocada es limitada, con un rango de 25 a 50%. Registros más largos o grabaciones durante el sueño aumentan el rendimiento a 50–75%.

Su principal función radica en:

- Determinar el riesgo de recurrencia individual
- Reconocer un síndrome epiléptico específico

Respecto a la neuroimagen es de resaltar que:

- Detectan el 10% de las causas
- Toda persona mayor de 18 años con primera crisis debe tener una neuroimagen
- La resonancia magnética cerebral es superior a la TAC ya que permite una mejor caracterización de lesiones focales.^{3,7,8}

¿Cuándo Está Indicado el Tratamiento Con Fármacos Anticonvulsivantes?

La manera más práctica de decidir cuándo se debe iniciar manejo farmacológico a una primera CE es conociendo el riesgo de recurrencia.¹⁴ Cuando el riesgo de recurrencia es moderado o alto, el potencial beneficio de iniciar tratamiento médico inmediato es significativo. Aunque el uso de estas escalas resulta útil, siempre se debe tener en cuenta que existen muchas otras variables (entorno familiar y social, comorbilidades médicas asociadas, adherencia al tratamiento, disponibilidad de medicamentos, entre otras). El objetivo general del tratamiento es mantener al paciente libre de crisis, mejorar su calidad de vida y evitar los efectos adversos.^{8,19}

Si se decide iniciar tratamiento al paciente con primera crisis se recomienda la monoterapia siempre que sea posible, e iniciar un segundo fármaco (puede ser un fármaco alterno de primera o segunda línea), e incrementar la dosis hasta la dosis adecuada o máxima tolerada y después suspender de manera titulada el primer fármaco.

En general se debe discutir e individualizar el tratamiento de cada paciente, de acuerdo a la semiología ictal y clasificación de la crisis sin embargo autores sugieren:

Para crisis focales: administrar carbamazepina, fenitoína y levetiracetam, en crisis generalizadas: valproato sódico (valorar riesgos teratogénicos),²⁰⁻²² topiramato, fenobarbital y lamotrigina y crisis focales en pacientes adultos mayores (> 60 años): lamotrigina y gabapentina.⁸

Precauciones a Tener en Cuenta

Los pacientes con una primera CE deben conocer los factores desencadenantes de las convulsiones, como la falta de sueño, el alcohol, ciertos medicamentos y las infecciones o enfermedades sistémicas. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten las actividades no supervisadas que puedan representar un peligro con la pérdida repentina de la conciencia, como bañarse, nadar sin la compañía de alguien, trabajar en alturas y operar maquinaria pesada. La bañera es el sitio más común de ahogamiento inducido por convulsiones. Se debe asesorar adecuadamente a los pacientes sobre las restricciones de conducción. Se estima que entre un 0,01 y un 0,1 por ciento de todos los choques son atribuibles a las crisis convulsivas, y que en un 40% tienen accidentes de tránsito más complejos que la población general.^{7,16,23}

Una preocupación poco discutida es la sexualidad en un paciente que padece una primera CE, cabe resaltar la falta de evidencia en torno a este aspecto, sin embargo hay reportes de que el 8% de las convulsiones ocurrieron durante el curso de una relación sexual o la masturbación de pacientes con epilepsia y que el 25% de los pacientes temen una convulsión durante la actividad sexual, pero estas cifras no pueden extrapolarse a pacientes con primeras convulsiones. En ausencia de evidencia firme, se debe sugerir que se continúe con el nivel normal de actividad sexual de estos pacientes.^{24,25}

¿Cuándo Hospitalizar un Paciente Con Primera Crisis Convulsiva?

Es posible que se requiera hospitalización para los pacientes que tienen una primera CE asociada con un estado postictal prolongado, recuperación incompleta o una lesión relacionada con una convulsión grave. Otras indicaciones para la hospitalización incluyen estado epiléptico, la presencia de una enfermedad neurológica o sistémica o una lesión que requiere evaluación y tratamiento adicional.¹⁶ Sin embargo en nuestro medio dadas las barreras que tiene nuestro sistema de salud se debe considerar la posibilidad de que se completen en la hospitalización todos los estudios necesarios en un paciente con primera crisis convulsiva para definir riesgo de recurrencia e inicio de terapia farmacológica.

Conclusiones

La primera CE es un hecho que impacta la vida de quien la padece y su entorno. El clínico debe tener la capacidad de definir si ésta permite diagnosticar epilepsia teniendo en cuenta que si hay un riesgo de recurrencia (de 60% o más) a los 10 años de haberla presentado es criterio para hablar de epilepsia según la ILAE. Así mismo tener presentes los diferentes diagnósticos diferenciales, reco-

nociendo la importancia de una historia clínica completa aunada a los paraclínicos que pueden ayudar a esclarecer si se trata de una crisis provocada o no para iniciar fármaco antiepiléptico. Es tema de otras revisiones profundizar en el tratamiento farmacológico.

Referencias

1. Bergey GK. Management of a first seizure. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2016;22(1):38-50.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Helen Cross J, Elger CE, et al. Definición clínica práctica de la epilepsia. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
3. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA, et al. Evidence-Based Guideline: Management of an Unprovoked First Seizure in Adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society: Evidence-Based Guideline. *Epilepsy currents*. 2015;15(3):144-52.
4. Legg KT, Newton M. Counselling adults who experience a first seizure. *Seizure*. 2017;49:64-8.
5. Angus-Leppan H. First seizures in adults. *Bmj*. 2014;348:g2470.
6. Epilepsy APPGo. Wasted money, wasted lives: the human and economic cost of epilepsy in England. Stationery Office; 2007.
7. Bedoya Paulina CD. Enfoques Neurológicos en la práctica clínica. Enfoque del paciente que consulta por una primera convulsión. . Memorias IV simposio de residentes de Neurología Universidad de Antioquia 2016.
8. Espinosa-Jovel CA, Sobrino-Mejía FE. Aproximación clínica a una primera crisis epiléptica en adultos. *Revista de Neurología*. 2014;58(8):365-74.
9. Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow up. *Neurology*. 1990;40(8):1163-.
10. Hui A, Tang A, Wong K, Mok V, Kay R. Recurrence after a first untreated seizure in the Hong Kong Chinese population. *Epilepsia*. 2001;42(1):94-7.
11. Bora I, Seçkin B, Zarifoglu M, Turan F, Sadikoglu S, Ogul E. Risk of recurrence after first unprovoked tonic-clonic seizure in adults. *Journal of neurology*. 1995;242(3):157-63.
12. Tao JX, Davis AM. Management of an unprovoked first seizure in adults. *Jama*. 2016;316(15):1590-1.
13. Musicco M, Beghi E, Bordo B, Viani F. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology*. 1993;43(3):478-83.
14. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW, group MMS. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: fur-

- ther results from the MESS trial. *The Lancet Neurology*. 2006;5(4):317-22.
15. Winn HR, . *Diagnosis and Classification of Seizures and Epilepsy: The First Seizure*. Youmans Neurological Surgery Seventh Edition 2017.
 16. Schachter. SC. Evaluation and management of the first seizure in adults. . 2018; Available from: Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-the-first-seizure-in-adults?search=primera%20crisis>.
 17. Martínez Juárez IE, Moreno J, Ladino LD, Castro N, Hernández Vanegas L, Burneo JG, et al. Diagnóstico y tratamiento de la crisis epiléptica única no provocada. *Rev Neurol*. 2016;63(4):165-75.
 18. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, Shinnar S, Levsohn P, Ting T, et al. Practice Parameter: Evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review):[RETIRED]; Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2007;69(21):1996-2007.
 19. Cerdá JM, Llerda JM, Cuñat JB, Gomez JP, Albanel AM, Torres CV, et al. Pronóstico de la epilepsia. Inicio del tratamiento crónico farmacológico. *Neurología*. 2015;30(6):367-74.
 20. Colombia M. Guía de práctica clínica (GPC) sobre diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. Revisión sistemática y adopción. 2014.
 21. Kuehn BM. New adult first seizure guideline emphasizes an individualized approach. *Jama*. 2015;314(2):111-3.
 22. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007;369(9566):1016-26.
 23. Taylor J, Chadwick D, Johnson T. Risk of accidents in drivers with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1996;60(6):621-7.
 24. Lambert MV. Seizures, hormones and sexuality. *Seizure*. 2001;10(5):319-40.
 25. Fenwick P, Toone B, Wheeler M, Nanjee M, Grant R, Brown D. Sexual behaviour in a centre for epilepsy. *Acta neurologica scandinavica*. 1985;71(6):428-35.
 26. Sheldon R, Rose S, Ritchie D, Connolly SJ, Kosman M-L, Lee MA, et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(1):142-8.

Conflicto de intereses: Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Fundamentos Neurobiológicos del Sueño

Neurobiological Basis Of Sleep

Patricio Benavides-Endara¹, Carlos Ramos-Galarza²

Resumen

El sueño es una de las conductas más importantes para la cognición del ser humano. Tiene entre 4 a 6 ciclos que se caracterizan por presentar diferente actividad electromagnética que hace que se presente una determinada actividad cerebral en cada una de ellas. Cuando el patrón del sueño se afecta, se presentan alteraciones en la vida diaria del sujeto que lo padece, generando un impacto negativo en las actividades que realiza en el medio personal, familiar y social. En este artículo se reporta una revisión teórica del sueño, su actividad eléctrica durante cada una de sus fases, los trastornos del sueño y el impacto de los trastornos del sueño en la vida del individuo. Se concluye resaltando el rol de mantener un equilibrio en el patrón de sueño como un beneficio para la vida diaria del sujeto.

Palabras clave: Sueño, REM, conducta humana, ondas electromagnéticas, trastornos del sueño.

Abstract

Sleep is one of the most important behaviors for the cognition of the human being. It has between 4 to 6 cycles that are characterized by presenting different electromagnetic activity that causes a certain brain activity to occur in each of them. When the sleep pattern is affected, there are alterations in the daily life of the subject who suffers it, generating a negative impact on the activities carried out in the personal, family and social environment. In this article we report a theoretical review of the dream, its electrical activity during each of its phases, sleep disorders and the impact of sleep disorders on the individual's life. It is concluded by emphasizing the role of maintaining a balance in the sleep pattern as a benefit for the daily life of the subject.

Keywords: Sleep, REM, human behavior, electromagnetic waves, sleep disorders.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 3, 2019

Introducción

Usualmente existe una confusión sobre la definición del sueño, por ejemplo, en las Neurociencias se lo concibe como una conducta, a diferencia de lo que se entiende en la Psicología general, en la que se la entiende al sueño, más como un estado de consciencia y no como una conducta, y es comprensible, porque el sueño es una conducta relacionada con la consciencia, la atención, la memoria y la concentración.¹

La conducta del sueño es la más evidente de nuestros ritmos biológicos internos, se manifiesta como un ciclo que varía entre el sueño y la vigilia, sin que esta división entre el sueño y el despertar se establezca de manera absoluta.

Pese a los avances científicos que permiten estudiar el sueño, aún no está clara su naturaleza y su función, por eso es que resulta difícil determinar el número de horas de sueño y un patrón determinado de sueño, que sea fijo para el ser humano, ya que las horas que se emplean para dormir, son variables en las distintas fases del sueño y a lo largo de las distintas edades de la persona.

Todos los seres vivos necesitan la alternancia del sueño de periodos de actividad y reposo; se ha determinado, incluso en los animales unicelulares unos periodos de inmovilidad relacionada con el reposo, que equivale a un periodo de sueño, claro está, que estos estudios se han

¹Doctor en Medicina. Especialista en Psiquiatría. Máster en Investigación y Docencia Universitaria. Profesor de la Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Profesor del Postgrado de Psiquiatría de la Universidad Central Ecuador.

²PhD. en Psicología. Neuropsicólogo Clínico. Profesor de la Facultad de Psicología de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Investigador del Centro de Mecatrónica y Sistemas Interactivos (MIST) de la Universidad Tecnológica Indoamérica.

Correspondencia:
Carlos Ramos-Galarza, PhD.
Profesor Titular Principal de la Facultad de Psicología.
Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Av. 12 de Octubre 1076 y Roca.
Quito, Ecuador.
E-mail: caramos@puce.edu.ec

realizado solo en una minoría de especies, por lo que, sus conclusiones no se pueden generalizar.²

Se ha relacionado a la conducta del sueño, durante la fase en que se duerme, con un estado de inconsciencia, pero de acuerdo a las investigaciones, se sabe que durante esta fase, hay mucha actividad mental en la cual, aún dormido, el individuo mantiene un estado de consciencia, si bien diferente a la vigilia, pero que, cuando despierta, es capaz de dar cuenta de lo que estaba soñando. La conducta del sueño es un estado de inconsciencia reversible, si se estimula a la persona de manera adecuada para que despierte, a diferencia del coma o de otros estados de inconsciencia inducida, tal como sucede en la anestesia general o la hipnosis. Además, es periódico y espontáneo, sucede por lo general bajo ciertas condiciones variables para distintas especies, por ejemplo, para que se presente el sueño en el hombre, éste busca ambientes y posturas adecuadas, mientras que, en los animales hay quienes duermen de pie o hasta con los ojos abiertos; siendo la característica en todos los seres vivos, la disminución de la reactividad al medio y cambios en la actividad motora.

Para entender la importancia del sueño, se debe tener presente que el sueño consume la tercera parte de la vida del ser humano y se ha encontrado que, la privación del sueño puede causar la muerte más rápido, incluso que la privación total de alimentos. Una de las hipótesis más interesantes para comprender la conducta del sueño como parte del proceso circadiano humano, propuesto por Michel Siffre, quien, luego de experimentar en el mismo el aislarse en una cueva donde no sabía si era de día o de noche, ni qué hora era, ni a qué hora ir a dormir, cuánto se debe dormir o si el cuerpo puede saber la hora. De esta hipótesis, se ha concluido que, el cuerpo mantiene un horario constante, que permite dormir y despertar en intervalos regulares, esto equivale a que el cuerpo mantiene una cronobiología interna similar a la del calendario que dura 26 horas.

De la descripción realizada, surge la necesidad de profundizar en los componentes teóricos que conforman el sueño. A continuación se profundiza en las etapas del sueño, los trastornos del sueño, clasificación de los trastornos del sueño y el impacto de los trastornos del sueño en la vida del sujeto.

Etapas del Sueño

El estudio científico del sueño se ha visto facilitado a través de la medida de las ondas cerebrales (pequeñas fluctuaciones del potencial eléctrico entre diferentes partes del cuero cabelludo, detectadas por un electroencefalograma o EEG) que demuestran que el sueño consta de una serie de estados que se presentan en orden secuencial y cíclico, que duran aproximadamente 90 minutos, y que en total de 4 a 6 ciclos en una noche y se presentan dependiendo del número de horas que se duerma. Aún en la

vigilia, este ciclismo ultrariano continúa cada 90 minutos, en los que se evidencia la disminución del estado de alerta y la reactividad al medio.³ El sueño se compone de dos estados definidos, el sueño de ondas lentas y el sueño de movimientos oculares rápidos MOR, que derivan del término inglés REM, rapid eye movements. El sueño de ondas lentas, se llama también sueño de movimientos oculares no rápidos NoMOR y se divide en cuatro etapas.

Etapa I: Sueño de Transición

La experiencia con miles de voluntarios que duermen en laboratorios de sueño ha permitido determinar que la somnolencia empieza cuando las ondas rápidas y de baja amplitud de la vigilia (ondas alfa) están siendo reemplazadas por una secuencia de ondas lentas de gran amplitud, ondas theta. En este momento el sujeto se va desconectando progresivamente y disminuye la reactividad al medio y el pensamiento empieza a divagar. En este nivel pueden aparecer fenómenos hipnagógicos como escuchar voces que pronuncian su nombre, o aparecer imágenes abstractas, caras, paisajes delante de los ojos mientras estos están que se abren y se cierran, a veces se pueden presentar rayos de luz, sonidos o sensaciones de caída al vacío que terminan sacudiendo de manera brusca al sujeto.

Etapa II: Sueño Ligero

Se caracteriza electroencefalográficamente por la presencia de “husos del sueño” y los “complejos K.” Los husos del sueño constituyen unas ráfagas de ondas alfa presentes entre 2 a cinco por minuto, mientras que los complejos K, son ondas amplias y agudas que se presentan una por minuto y son exclusivas de esta segunda etapa. El sujeto que está en este momento del sueño presenta una progresiva relajación muscular, una mayor desconexión del medio y una reducción progresiva de su índice metabólico; pero pese a su baja reactividad al medio, es capaz de ser despertado con la presencia de un estímulo fuerte o de mucho interés.

Etapa III y IV: Sueño Profundo

Es el sueño más prolongado y profundo, con presencia de ondas lentas y se considera que es muy reparador y es el momento en el cual el individuo puede descansar. Comparten las mismas características y la misma actividad electroencefalográfica. Su índice metabólico disminuye al máximo, así como su conectividad y reacción al medio. El sujeto despierta con gran dificultad y si lo hace, manifiesta un estado de confusión transitorio. El electroencefalograma se sincroniza más (menor frecuencia, mayor amplitud); aparecen las ondas delta, y entre la etapa tres y cuatro, la presencia de ondas delta marca la diferencia. En la etapa tres hay un 20 a 50 % de ondas delta y en la etapa cuatro más de un 50 % de ondas delta. No se sabe con

exactitud donde se origina el sueño de ondas lentas, pero se han observado sus manifestaciones en la corteza que se ha desconectado del tallo encefálico.

Etapas de sueño MOR

Luego de unos setenta minutos de sueño, que se han ocupado principalmente en las fases III y IV, el sujeto se torna inquieto y trata de volver a la vigilia, pero en lugar de volver a la etapa I, entra en otro tipo distinto de sueño donde el patrón del electroencefalograma cambia a un patrón similar a la etapa I, pero desincronizado, (mayor frecuencia, menor amplitud), y con cierta dificultad para despertar al sujeto. En lugar de seguir la característica disminución progresiva de los signos vitales, del índice metabólica y de la conectividad con el medio, estas funciones se aceleran de manera importante, lo cual, sumado al apareamiento de los movimientos oculares rápidos, ha hecho que se designe a esta etapa como “sueño paradójico.” Los músculos se encuentran flácidos, se pierden algunos reflejos, se presentan sacudidas súbitas, los latidos cardiacos y la respiración se hacen irregulares; los ojos se mueven rápidamente por debajo de los párpados cerrados. En el caso de los hombres se presentan erecciones.

Se ha demostrado que los ensueños ocurren en el sueño MOR, un 80% de sujetos que son despertados en esta etapa, manifiestan imágenes visuales vívidas y coloridas, se entienden que en cada etapa MOR se presentan estas imágenes, pero el sujeto recuerda solamente alguna de ellas, por lo general la más emotiva.

El primer periodo MOR dura unos 10 minutos, y con él concluye un ciclo de sueño, y se pasa a un nuevo ciclo, pudiendo haber un pequeño tiempo, de pocos minutos de semi-despertar. Conforme avanza la noche, los periodos MOR se van prolongando, en cambio los tiempos de los periodos II y IV se van acortando. La etapa IV puede estar ausente después del primer o segundo ciclo.

Cuando transcurre el cuarto o el quinto ciclo, el sujeto se puede despertar, los científicos aseguran que este ciclismo es muy similar a lo que ocurre también en el día, donde se presentan elevaciones y descensos del nivel de alerta. Si se llegara a bloquear selectivamente la etapa del sueño MOR al inicio de esta, el sujeto se quedaría con la sensación de no haber descansado de manera suficiente y se establecerá una “deuda de sueño MOR” que puede ir acumulándose en caso de que se repita. El origen del sueño MOR se relaciona aparentemente, desde las neuronas de la parte dorsolateral del mesencéfalo y la formación reticular pontina.⁴

Los Ensueños

La actividad mental que se produce durante las distintas fases del sueño, consiste en imágenes que las personas relacionan con los “sueños”, en realidad es mejor llamarles ensueños, para no confundir con la conducta de sueño. No se conoce que significan estas imágenes o

ensueños, ni que los determina que aparezcan, aunque varios estudiosos del sueño se esfuerzan por demostrar acerca de las condiciones en que estos se presentan.

Unos autores han considerado a los ensueños como ventanas abiertas a la profundidad de la personalidad, para otros como predicciones del futuro y para otros hasta como mensajes sobrenaturales. Los ensueños que se presentan en las fases de sueño profundo son de tipo abstracto, y por lo general cuando se despierta son difíciles de acordarse, mientras que los que se producen en la fase MOR son más vívidos, son de tipo cinematográfico y a color, la persona es capaz de acordarse y contar apenas se despierta, dependiendo de la memoria y emotividad que tenga de dicho ensueño. También se postula que los movimientos oculares propios de la fase MOR, están en relación con el movimiento que hacen los ojos para seguir las imágenes de los ensueños.⁵

Los Trastornos del Sueño

El estudio de los trastornos del sueño resulta importante, porque ha constituido una fuente de sufrimiento y angustia para quien los padece. La forma como se presentan es de lo más variada y al igual que la comprensión de la conducta del sueño, su estudio sigue siendo un enigma para los investigadores.

Estas alteraciones pueden presentarse a cualquier edad, desde la lactancia hasta la senectud, y en cada una de estas etapas adquiere una forma característica, como la muerte súbita de los lactantes o la enuresis en los niños. Así mismo, los trastornos del sueño pueden presentarse como una entidad única que depende de las alteraciones de la arquitectura del ciclo sueño vigilia, o pueden presentarse como una manifestación sindrómica de un trastorno psiquiátrico o bien, pueden presentarse como un síntoma secundario que forma parte de un trastorno médico general.

En cuanto al origen de estos trastornos, es de lo más variado, la gran mayoría son causados por mecanismos aún no bien establecidos que subyacen a enfermedades psiquiátricas, como el insomnio de la depresión, de la esquizofrenia o de la demencia, cada uno con sus particulares características, o se deben a enfermedades neurológicas, endocrinológicas, toxicológicas y de otras enfermedades médicas generales; y por supuesto, no se debe dejar a un lado la participación de factores psicosociales en su causalidad.⁶

En el diagnóstico de los trastornos del sueño se debe tomar en cuenta que la característica común a todos ellos, es la alteración tanto de la cantidad como de la calidad del sueño. Es decir que, si una persona dormía antes 7 horas y en las últimas semanas su patrón de sueño ha bajado a 6 horas, es necesario investigar en su anamnesis que factores intervinieron para esta disminución y cómo se siente cuando despierta, si lo hace descansado y siente que el sueño fue reparador, no se podría hablar de un insomnio, sino tan solo de un cambio adaptativo de su patrón de sueño.

Clasificación de los trastornos del sueño

Existen múltiples clasificaciones, pero las principales son propuestas por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos mentales DSM-5 de la American Psychiatric Association,⁷ la Clasificación Internacional de los trastornos del sueño de la American Academy of Sleep Medicine y la Clasificación Internacional de Enfermedades Mentales CIE-10 de la Organización Mundial de la Salud.⁸

Insomnio

Según el DSM-5, el insomnio es una insatisfacción con la cantidad o calidad del sueño que se acompaña con queja de dificultad para conciliar o mantener el sueño, acompañado de malestar clínicamente significativo y una perturbación en su funcionamiento laboral, social o de otras áreas. Se le debe considerar más que como una enfermedad, como un síntoma, donde es importante encontrar la causa del mismo.

La disminución del número de horas dedicadas para dormir no es suficiente, se debe tomar en cuenta las consecuencias que el trastorno del sueño produce a lo largo del día, como irritabilidad, cansancio, fatiga, falta de energía y dificultad en el cumplimiento de las actividades diarias. La determinación del tiempo que dura el insomnio es fundamental para su diagnóstico y tratamiento. Puede ser clasificado como agudo o transitorio y crónico. Este último a su vez como primario y secundario.

El Insomnio Transitorio

Este trastorno dura menos de un mes o apenas días, por lo general se presenta en una persona que en condiciones normales duerme bien, pero que debido a acontecimientos intercurrentes su sueño se ve perturbado, como puede ser por estrés, preocupaciones, enfermedad médica aguda, uso de medicamentos, cambio de meridiano, etc. Si se revierte la causa que lo provocó, el sueño vuelve a la normalidad.

Insomnio Crónico Primario

En esta categoría se incluyen algunas patologías, como el insomnio psicofisiológico (uno de los más frecuentes) y su diagnóstico es de exclusión, al que se llega luego de descartar varias alternativas como enfermedades médicas o psiquiátricas. Consiste en un trastorno único sin ninguna otra queja o anomalía psicopatológica. Se pueden presentar factores predisponentes, perpetuadores o precipitantes que condicionan al paciente para que tenga una aversión contra el sueño, que incluso, cuando desaparezcan estos factores, el insomnio persiste.

Insomnio Crónico Secundario

Son los que surgen a partir de causas externas a los mecanismos reguladores del sueño, es decir, que por sí mismo producen un trastorno del sueño, como por

ejemplo, enfermedades médicas o psiquiátricas, consumo de alcohol o sustancias estimulantes o una higiene del sueño inadecuada. Si se controlan estos factores, el insomnio remite.

El DSM-5 aporta con el tiempo en que se presenta el insomnio para su comprensión.⁷ Se trata de insomnio de conciliación o inicial, a la dificultad para quedarse dormido, el insomnio de mantenimiento del sueño o intermedio que cursa con despertares frecuentes durante la noche, y el insomnio tardío que es el despertar precoz, unos 30 minutos o más antes del tiempo previsto para despertarse.

Pese a los estudios que el laboratorio del sueño aporta para la comprensión del insomnio crónico, no se conocen las bases de este tipo de insomnio. Lo que se ha logrado acercar como explicación, es un excesivo nivel de activación de algunos sujetos que les genera la percepción de que no duermen, lo cual se ve sustentado por los estudios de EEG, tomografías por emisión de positrones y marcadores de la tasa metabólica.

En un 50 % de los pacientes con insomnio crónico se asocia a causas psiquiátricas o psicológicas, dentro de las más frecuentes la depresión, la ansiedad generalizada y el estrés. También puede estar asociado al abuso de medicamentos estimulantes, teofilina, prednisona, antihipertensivos, etc, y muy común con el retiro de medicamentos sedantes (hipnóticos, especialmente benzodiacepinas, ansiolíticos, antihistamínicos), más aún, si se lo hace de manera súbita. Existen enfermedades médicas que producen insomnio como son las enfermedades pulmonares, degenerativas del sistema nervioso, enfermedades que cursan con dolor, como la artritis, entre otras.

Hipersomnia

Consiste en el sueño excesivo, que va desde un sueño nocturno prolongado hasta un sueño diurno involuntario, a lo que se suma un deterioro de la vigilia y una sensación de menor vigilancia al despertarse, que impresiona como que el sujeto que lo padece tiene una "borrachera" y que puede presentar alteraciones comportamentales. La característica común de la hipersomnia es que por más horas que duerma, el sueño no es reparador, así haga más siestas para recuperarse, nunca termina siendo reparador. Existen muchas enfermedades médicas que producen hipersomnia, como la Enfermedad de Parkinson, hipotiroidismo, insuficiencia hepática o renal, uso de medicamentos sedantes, suplementos dietéticos y exposición a tóxicos.

Narcolepsia

Es una de las enfermedades neuropsiquiátricas más frecuentes y particulares por su forma de presentación. En la narcolepsia hay dificultad para mantener la vigilia durante el día y el sueño durante la noche. Esto provoca que en el día se presenten ataques de sueño, mismos que se presentan cuando el sujeto está tranquilo o en una situa-

ción de aburrimiento, o en casos extremos, en situaciones en que mantiene una conversación, conduce un vehículo o realiza algún trabajo. Estos ataques de sueño duran aproximadamente una hora, posterior a lo cual, el sujeto se siente descansado, pero en el transcurso del día su vigilia se verá perturbada por la aparición de nuevos ataques de sueño. Otro de los síntomas presentes es la cataplexia, que se refiere a la pérdida súbita del tono muscular, los músculos anti gravitatorios son los más afectados, se precipitan por una emoción fuerte o ejercicio extenuante; una de las características clásicas de este cuadro es que no hay pérdida del conocimiento en el sujeto.

Si esta cataplexia es muy prolongada, se pueden asociar con fenómenos alucinatorios. La parálisis del sueño es la imposibilidad de moverse o hablar durante el proceso del sueño, es la condición donde se produce una disociación de la mente y el cuerpo, ya que la mente está despierta pero el cuerpo no. Finalmente se acompañan de alucinaciones, que se puede presentar al conciliar el sueño, son las alucinaciones hipnagógicas o al despertar, alucinaciones hipnopómpicas.

Parasomnias

Las parasomnias consisten en fenómenos físicos indeseables, generalmente de causa desconocida, exclusivos de las fases del sueño, en la que no intervienen los mecanismos del sueño o la vigilia por sí mismos. Consisten en una serie de fenómenos de los más variados de tipo motor, verbal o de vivencias que se pueden originar por trastornos de los estados del sueño en sí mismos, en cualquiera de sus etapas, o a trastornos de otros sistemas orgánicos que se presentan durante el sueño, por lo que se dividen en parasomnias primarias y secundarias.

Trastornos Del Ciclo Circadiano Sueño – Vigilia

Se ha determinado que el patrón del ciclo circadiano es de 24 a 26 horas. La mayoría de las personas ocupan un tercio de este tiempo en dormir; si por alguna razón se altera esta ritmicidad diaria, aparecen síntomas que comprometen a varios sistemas, es por eso que al afectarse el patrón se produce insomnio, hipersomnia y trastornos digestivos; el resultado es una importante alteración en el desempeño laboral, familiar e interpersonal, con una disminución en la calidad de vida.

Trastorno Del Sueño Jet – Lag

Se presenta en los casos de vuelos transoceánicos o que atraviesan más de tres meridianos en un corto lapso de tiempo. Se producen porque el reloj biológico interno no se ha sincronizado con el reloj ambiental y como consecuencia de ello, aparece el insomnio o la hipersomnia diurna, síntomas vegetativos, de predominio gastrointestinal y gran malestar.

Trastorno de Fase de Sueño Avanzada

Consiste en quedarse dormido por la noche y despertarse más de dos horas antes de lo esperado, aunque las duraciones de las horas de sueño habituales siguen siendo las mismas. Suele tener una relación familiar y tienden a empeorar con los años.

Trastorno de Fase de Sueño Retrasada

Es la incapacidad para quedarse dormido y despertarse a las horas convencionales, por lo general se lo hace más de dos horas de lo previsto. Como demora en ir a dormir, puede ser confundido con un insomnio de conciliación. Pero así mismo, el número de horas convencionales destinadas para dormir son las mismas en esa persona.

Trastorno Del Sueño Asociado a Turnos Laborales

Se produce cuando hay una desincronización del ritmo circadiano debido a que los horarios de trabajo cambian a la noche, con la consecuente somnolencia excesiva en el trabajo y el insomnio en el día, acompañados de síntomas vegetativos.

Impacto de Los Trastornos Del Sueño

Nadie puede dudar de la importancia del sueño en la vida de los seres humanos; si se considera que al nacer tienen una necesidad elevada de número de horas de sueño, estimadas en un recién nacido entre unas 16 – 18 horas por día; estas van disminuyendo progresivamente con el paso del tiempo hasta estabilizarse en alrededor de 8 horas al día en los adultos normales y reduciéndose más, conforme se envejece, hasta terminar en alrededor de 6 horas diarias de sueño.⁹ Se calcula que aproximadamente una tercera parte de la existencia de un ser humano se pasa durmiendo y que este tiempo es crucial para la recuperación física y mental del individuo, ya que le ayuda a mantener un buen estado de salud y le hace que funcione de manera óptima.

La importancia de dormir está en relación con la función del sueño; al contrario de lo que se pensaba que las horas de sueño, eran horas perdidas e improductivas; se sabe hoy que el sueño cumple varias funciones de acuerdo a la edad y al individuo. En niños pequeños el crecimiento y la maduración neurológica se consiguen durante el sueño, y en el resto de la vida, aporta en el trabajo del sistema inmunitario, la consolidación de la memoria, la regulación de la temperatura corporal y el metabolismo, se reparan durante las horas de sueño.¹⁰

En los tiempos actuales, con el advenimiento y desarrollo de la tecnología, se da un incremento progresivo de la exposición a la luz artificial por las noches debido a las actividades académicas, sociales, económicas, actividades de diversiones, entretenimiento para unos y trabajos nocturnos para otros, a lo que se suman numerosos viajes transmeridiano y el uso masivo de dispositivos electrónicos,

especialmente en los adolescentes que contribuyen a alterar el sueño y aumentar la prevalencia de los trastornos del sueño o enfermedades del sueño, entre las que se incluyen, las dificultades para conciliar el sueño o para permanecer dormido, dormir en momentos inapropiados, dormir demasiado y conductas anormales durante el sueño.¹¹

El no dormir lo suficiente es perjudicial para la salud; puede comprometer seriamente la calidad de vida, entendida esta, como la sensación personal de bienestar, de salud, funcionalidad diaria, rendimiento laboral, capacidad de disfrutar de la vida, aceptar la enfermedad, etc. En el caso de niños y jóvenes en edad de aprendizaje pueden tener serios problemas para el rendimiento académico, y en el caso de adultos en edad laboral, pueden tener mayor probabilidad de accidentes, en el caso de los ancianos pueden tener menor rendimiento cognitivo.¹²

Se ha determinado que el sueño es indispensable para la consolidación de la memoria, especialmente en el sueño MOR, y en menor proporción el sueño profundo de ondas lentas que estaría implicado en la memoria declarativa. Así mismo, la privación del sueño empeora el rendimiento de la memoria al día siguiente, según diversos estudios, y por otro lado una breve siesta puede mejorar el desempeño de la memoria, demostrando una influencia importante del sueño.

Si se trata de insomnio, las consecuencias van en relación con el funcionamiento diurno, afectan a la capacidad de concentración, de memoria y alteraciones emocionales. Esto se evidencia en el costo social que para los pacientes insomnes representa el valor de las atenciones médicas, mayor consumo de medicación y menor productividad laboral; de igual manera, los hipnóticos son uno de los medicamentos más prescritos, sobre todo porque se usan de manera crónica, pese a que la recomendación de su uso es que se lo haga de manera transitoria. Los efectos secundarios derivados de su uso están también empeorando el estado de los pacientes con insomnio por la sedación, la ansiedad, confusión y alteraciones cognitivas que producen.¹³

Se ha encontrado una elevada frecuencia de los problemas relacionados al sueño en personas con Deterioro Cognitivo Leve, Enfermedad de Alzheimer y otras demencias, lo que sugiere que hay un sustrato neuro-anatómico común que podría tener base en la desregulación del ciclo sueño-vigilia. Cerca del 40 % de pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen alteraciones del sueño, entre los más frecuentes: insomnio, fragmentación del sueño con despertares nocturnos prolongados y en etapas más avanzadas, somnolencia diurna excesiva.

La severidad de las alteraciones del sueño varía según el tipo de demencia y tienden a aumentar con la progresión de la enfermedad.¹¹ Hay casos de pacientes sin alteraciones cognitivas pero que tienen algunos trastornos del sueño desarrollan más tarde Deterioro Cognitivo Leve y demencia.¹⁴ No está bien definido si el empeo-

ramiento cognitivo del paciente con demencia, es tan sólo por los trastornos del sueño, o se debe a la adición de comorbilidades y de la polifarmacia que es objeto. Se ha demostrado en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y Enfermedad de Parkinson, que los trastornos del sueño contribuyen con el empeoramiento cognitivo y de otros síntomas neuro-psiquiátricos, probablemente asociado al retraso del ritmo circadiano.¹⁵

Otro impacto a la salud del paciente con insomnio, son las consecuencias en la esfera psiquiátrica: se ha observado que los síntomas de las enfermedades psiquiátricas son exacerbados o pueden llevar a trastornos del dormir y viceversa. Sabemos que las enfermedades psiquiátricas pueden dar origen a quejas de insomnio. Es el caso de: trastorno bipolar, depresión, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastornos de personalidad, estrés postraumático y esquizofrenia.¹⁶

El síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) es uno de los trastornos respiratorios más frecuentes que se asocian a despertares repetidos y somnolencia diurna. Existen estudios que correlacionan los trastornos respiratorios del sueño, en especial el síndrome de apnea hipopnea del sueño con una elevada morbimortalidad cardio y cerebrovascular, además de un alto índice de alteraciones sociofamiliares, accidentabilidad vehicular y laboral; pese a ello, su diagnóstico es subestimado y esto representa un alto costo para las aseguradoras, debido a su mayor demanda de los servicios de salud y el alto ausentismo laboral que producen.¹⁷ También se han reportado la relación entre SAHOS y alteraciones sistémicas que aumentan la morbilidad en estos pacientes como hipertensión arterial, arritmia, hipertensión pulmonar y hasta depresión.¹³

Los pacientes con hipersomnia suelen ser estigmatizados por la sociedad, la narcolepsia repercute de manera negativa en la calidad de vida del sujeto que lo padece, al producir problemas psicosociales y psiquiátricos, disfunción familiar, mala adaptación a la enfermedad, elevadas tasas de desempleo y un mayor número de accidentabilidad de todo tipo.

Hay muchas investigaciones que ilustran la relación existente entre el sueño y la salud. Los diferentes estudios demuestran la baja calidad de vida en relación con los trastornos del sueño. Sin embargo, hay que destacar que si bien muchas investigaciones demuestran la relación que hay entre los trastornos del ritmo circadiano y el sueño, lo mismo que el impacto psicosocial, todavía hay muchos aspectos por definir mejor, sobre todo en su relación con el insomnio y el hipersomnio.

Queda claro que en el mundo moderno, los turnos rotativos de trabajo y otros aspectos de la economía y cultura global, como la implementación de nuevos instrumentos electrónicos, inciden con factores de riesgo en detrimento del sueño y la calidad de vida en general.¹⁸

Discusión

En este trabajo se ha tenido la intención de sistematizar la información teórica alrededor de uno de los temas más fascinantes para comprender el funcionamiento cerebral: el sueño. Para lograr este trabajo se han revisado fuentes teóricas clásicas y se ha utilizado la experiencia clínica de la atención a pacientes con alteraciones del sueño para construir este informe.

Se arrancó identificando los aportes de los hallazgos en la actividad electroencefalográfica para identificar las diferentes etapas del sueño. La primera etapa del sueño, denominada como transición, el sujeto empieza a cambiar su actividad cerebral alfa a ondas theta y se empieza a desconectar progresivamente. En la segunda etapa (sueño ligero) se presentan fluctuaciones en la actividad eléctrica cerebral, presentándose los husos del sueño y los complejos K, generando mayor relajación muscular y desconexión del individuo.

En la tercera y cuarta etapa, definida como sueño profundo, la actividad electromagnética presenta más ondas lentas y es el momento en el cual la persona experimenta una sensación reparadora y de descanso. La fase final del sueño es la etapa MOR, en la cual la actividad electromagnética cambia a un estado similar al de la fase I pero con una caracterización desincronizada y es donde el sujeto sueña con mayor lógica (a diferencia de las etapas previas, donde los sueños se caracterizan por ser abstractos y sin mayor sentido) y presenta movimientos oculares rápidos según las imágenes que esté soñando.

Cuando el proceso del sueño se afecta, se presentan diversos trastornos: (a) insomnio transitorio, de corta duración y causado por factores de tipo estresante, (b) insomnio crónico primario, es un tipo de insomnio que se presenta sin otra queja o anomalía psicopatológica, (c) insomnio crónico secundario, cuando una enfermedad médica o psiquiátrica produce el trastorno, (d) hipersomnia, que se caracteriza en un sueño no reparador, a pesar de que el sujeto haya completado un horario adecuado de sueño, (e) narcolepsia, en este trastorno el sujeto tiene dificultad para mantener la vigilia en el día y conciliar el sueño en la noche, (f) parasomnias, son fenómenos físicos indeseables y de causa desconocida, mientras se duerme, (g) alteración del proceso del sueño es el trastorno del ciclo circadiano sueño-vigilia, generando un insomnio que afecta la vida del sujeto, (h) trastorno jet-lag, que produce alteraciones del reloj biológico por viajes largos con cambios de horario, (i) trastorno de fase de sueño avanzada, en donde el sujeto se despierta antes de lo habitual, (j) trastorno de fase de sueño retrasada, el sujeto tiene dificultades para despertar a la hora habitual y lo hace más tarde de lo necesario y (k) trastorno del sueño asociado a turnos laborales, cuando el sujeto cambia esporádicamente a un horario nocturno.

El impacto de los trastornos del sueño en la vida del sujeto se ven evidenciados en un bajón de su calidad de salud y cognición, ya que las horas que se invierte en el sueño tienen que ver con la estructuración de información en los procesos de aprendizaje y trabajo adecuado del sistema inmunitario. A pesar de la importancia del sueño en la calidad de vida del sujeto, actualmente existe un sinnúmero de factores en las diferentes esferas en las cuales se desenvuelve el ser humano, que sin duda, se encuentran afectando el patrón del sueño del individuo actualmente. Por tal razón, es de gran importancia que, en el trabajo de los profesionales implicados en la salud mental cerebral del ser humano, se fomenten hábitos en favor de una buena salud del sueño y así mejorar la calidad de vida del individuo.

Referencias

1. Carlson N. Fundamentos de Fisiología de la conducta. Madrid: Pearson Education; 2014.
2. Velayos J. Bases anatómicas del sueño. An. Sist. Sanit. Navar. 2007;: p. 7-17.
3. Perla D. Medicina del sueño Santiago de Chile: Mediterráneo Ltda.; 2008.
4. Goldman H. Psiquiatría general México: Manual Moderno; 2001.
5. Rayner C. La mente humana Barcelona: Ediciones folio; 1986.
6. Weilburg, J.; Stakes, J.; Bianchi, M. Trastornos del Sueño Madrid: Elsevier; 2018.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) Arlington, VA: American Psychiatric Association ; 2013.
8. Organización Mundial de la Salud. CIE 10. Trastornos mentales y del comportamiento Madrid, España: Meditor; 1992.
9. Chokroverty S. Overview of normal sleep. Sleep disorders Medicine Clinical aspects basic. 2017;: p. 5 -21.
10. Carrillo P. Neurobiología del sueño y su importancia: antología para el estudiante universitario. Rev Fac Med México. 2013;: p. 5-15.
11. Lira D. Sleep disorders and their complex relationship with cognitive functions. Rev Neuropsiquiatr 81(1). 2018;: p. 20-26.
12. Quevedo-Blasco VJ, Quevedo-Blasco R. Influencia del grado de somnolencia, cantidad y calidad de sueño sobre el rendimiento académico en adolescentes. Int J Clin Health Psychol. 2011;11(1):0-0.
13. Páez S. Impacto de los tarstornos del sueño. In Edgar O. Enfoque del apciente con trastornos del sueño. Bogotá: ACMES; 2006. p. 11-16.
14. Bombois S. Sleep disorders in aging and dementia. J Nutr Health Aging. 2010; 14(3): p. 212-7.
15. Ooms S. Treatment of Sleep Disorders in dementia. Curr Treat Options Neurol. 2016; 18(9): p. 40.

16. Fabres L. Impacto de los trastorno del sueño en la salud de las personas: insomnio y síndrome de apnea del sueño. REV. MED. CLIN. CONDES. 2008;; p. 477-489.
17. Córdoba E. Los trastornos del sueño y su impacto en la sociedad. Revista Facultad de Medicina. 2008 Marzo; 56(1): p. 1 - 3.
18. Marín Agudelo H. Trastornos del sueño, salud y calidad de vida: una perspectiva desde la medicina comportamental del sueño. Suma Psicológica, 15 (1), 217-239. 2008; 15(1): p. 217-239.
19. Kilduff T. New developments in sleep research: molecular genetics, gene expression, and systems neurobiology: J Neurosci. 12;28(46):11814-8.; 2008.
20. Siegel, J. The neurobiology of sleep. Semin Neurol. 2009 Sep;29(4):277-96. 2009.

Encefalopatía Posterior Reversible Asociada a Exacerbación de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Reporte de Caso y Revisión de la Literatura

Reversible Posterior Encephalopathy associated with Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Case Report and Review Of Literature

María Belén Cordero-Pérez,¹ Julie Abifandi-Valverde,² Roberto Rodríguez-Díaz,³ Filadelfo Saltos-Mata⁴

Resumen

El Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (PRES) es una entidad clínica y radiológica reversible. Existen varias entidades clínicas que se asocian con PRES. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un factor predisponente poco frecuente para el desarrollo de esta patología. Se presenta el caso de una mujer de 71 años de edad que estaba siendo tratada por una exacerbación aguda de EPOC y desarrolló alteración del sensorio y crisis convulsivas. Los hallazgos de imágenes características, los síntomas clínicos asociados y su historial médico llevaron a un diagnóstico de PRES en nuestro paciente. A pesar de que la asociación de PRES y EPOC es una entidad poco común, el diagnóstico de PRES debe ser un diferencial en caso de que un paciente desarrolle encefalopatía o convulsiones en la exacerbación de EPOC.

Palabras clave: Encefalopatía posterior reversible, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Encefalopatía, Convulsiones.

Abstract

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) is a reversible clinical and radiological entity. There are several entities that are associated with PRES. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a rare factor for the development of this condition. We present the case of a 71-years-old woman who was being treated for an acute exacerbation of COPD and developed sensory impairment and seizures. The findings of characteristic images, associated clinical symptoms and their medical history led to a diagnosis of PRES in our patient. Although the association of PRES and COPD is a rare entity, the diagnosis of PRES should be a differential if a patient develops encephalopathy or seizures in the exacerbation of COPD.

Keywords: Reversible posterior encephalopathy, Chronic obstructive pulmonary disease, Encephalopathy, Convulsions.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 3, 2019

Reporte de Caso

Paciente de 71 años de edad con antecedente de EPOC en tratamiento con oxigenoterapia domiciliar e historia de crisis convulsivas en abril del 2016, mientras estuvo hospitalizada por exacerbación aguda de su enfermedad, las cuales fueron manejadas con Fentoina. Se realizó TC de cerebro que demostró en ese entonces hipodensidades parieto-occipitales bilaterales sugestivas de leucoencefalopatía, las cuales mostraron reversión espontánea dos años después. (Figura 1 y 2).

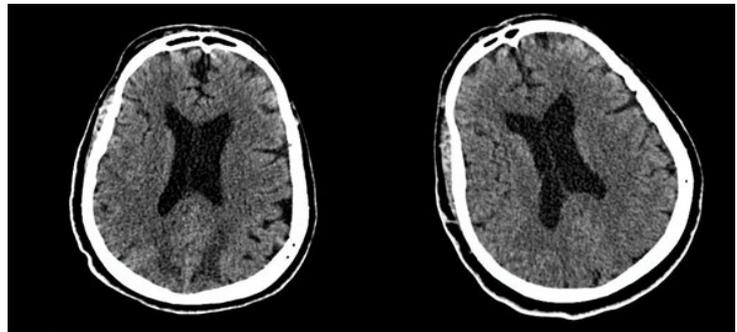


Figura 1. Tomografía simple de cerebro sin contraste (2016). Se observa hipodensidades subcorticales parieto-occipitales bilaterales.

Figura 2. Tomografía simple de cerebro sin contraste (2018). Resolución radiológica completa.

¹Médico Rural. Centro de Salud Echeandía. Echeandía, Ecuador

²Médico General. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

³Médico Residente del área de Neurocirugía del Teodoro Maldonado Carbo. Guayaquil, Ecuador

⁴Jefe del servicio de Neurología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Guayaquil, Ecuador

Correspondencia:

María Belén Cordero, MD

Cdla. Samanes 7 Mz 2246 Villa 26 Guayaquil. Ecuador.

Móvil: +593961907872

E-mail: marbeecordero@gmail.com

Paciente es transferida del Hospital de Salitre del Ministerio de Salud Pública por presentar cuadro clínico de tos con expectoración, alza térmica no cuantificada y aumento del requerimiento de oxígeno de aproximadamente una semana de evolución. Al ingreso, la paciente se encontraba taquipneica, con uso de la musculatura accesoria y signos de deshidratación; siendo necesaria ventilación mecánica no-invasiva. El servicio de Neumología catalogó el cuadro como una insuficiencia respiratoria aguda, motivo por el cual se inició tratamiento broncodilatador con salbutamol, bromuro de ipatropio, ampicilina-sulbactam y levofloxacin. Posteriormente, el día 11 de hospitalización la paciente presentó 2 crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, las cuales cedieron con diazepam. En el contexto aparente de descompensación de su EPOC, se solicita valoración por Neurología.

Durante el examen físico neurológico la paciente se encontraba somnolienta, intubada, en ventilación mecánica invasiva, incapaz de emitir lenguaje oral, no obedeció órdenes; pupilas isocóricas, reflejo fotomotor y consensual presentes. Al evaluar los campos visuales, no hubo respuesta a la amenaza. Los reflejos oculocefálicos y corneales se encontraban presentes. En cuanto a la motilidad, se evidenció un patrón motor sin retiro al dolor, el tono muscular se encontró disminuido en las 4 extremidades, con hiperreflexia generalizada. El signo de Trömmer se encontró presente bilateral y el reflejo plantar fue indiferente bilateral.

Se realizó tomografía cerebral sin contraste, la cual reveló presencia de zonas de hipodensidades parieto-occipitales subcorticales bilaterales debido a un probable edema vasogénico (Figura 3).

La resonancia magnética cerebral mostró mismas lesiones en secuencia FLAIR en zonas parietooccipitales bilaterales, sin efecto de masa sugerente de leucoencefalopatía posterior. (Figura 4).

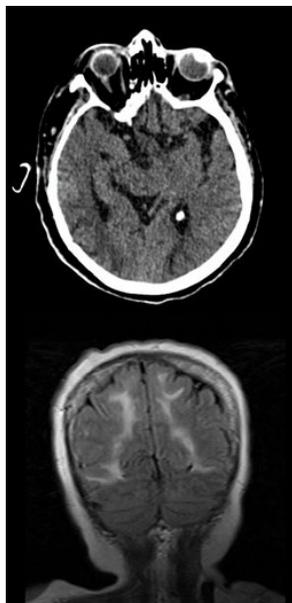


Figura 3. Tomografía simple de cerebro sin contraste (2019). Se evidencia zonas hipodensas subcorticales parieto-occipitales bilaterales asociado a un probable edema vasogénico.

Figura 4. Resonancia magnética cerebral en secuencia FLAIR (2019). Demuestra mismas lesiones hiperintensas en zonas parietooccipitales bilaterales, sin efecto de masa.

En vista de historial previo y estudios de neuroimagen con reversión de leucoencefalopatía y nuevo estudio tomográfico con lesiones en sustancia blanca parieto-occipital bilateral, similar a lo presentado en el año 2016 en relación a cuadro convulsivo y descompensación de su EPOC se concluye que se trataría de un Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible recurrente con síndrome convulsivo secundario, asociados a descompensación de EPOC.

Se inicia tratamiento anticonvulsivante Fenitoína 125 mg IV cada 8 horas bajo monitoreo de EKG. Se realiza AngioRMN la cual reporta arrosariamiento de arterias vertebrales y arterias cerebrales posteriores como signo de vasoespasmo. Motivo por el cual se inicia tratamiento con Nimodipino 60 mg cada 4 horas durante 14 días hasta demostrar con imágenes reversión de vasoespasmo cerebral. Paciente presenta mejoría clínica significativa por lo cual es dada de alta.

Paciente acude a control por consulta externa 2 meses después, presentando mejoría del cuadro clínico inicial. No refiere haber presentado nuevas crisis convulsivas; sin embargo, llama la atención al examen físico neurológico paresia facial central izquierda, paresia braquial izquierda y paraparesia con leve impotencia funcional de cadera. Se realiza TC de cráneo sin contraste la cual muestra reversión de lesiones descritas previamente. (Figura 5)

Revisión de la Literatura

Se entiende por síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) a una entidad multifactorial, caracterizada por deterioro neurológico asociado a lesiones encefálicas reversibles en neuroimagen en localizaciones específicas. Inicialmente considerada como un tipo de encefalopatía hipertensiva, que suele acompañarse con trastornos visuales aludidos a una disfunción cortical o una isquemia en la retina, fue descrito por primera vez por While Hinchey en el año de 1996.^{1,2} Inicialmente llamado "Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible;" se propuso un nuevo nombre, "Síndrome de Encefalopatía posterior reversible;" ya que quedó claro que las áreas corticales también se afectaban con frecuencia, particularmente en enfermedades más tempranas o leves, mientras que la materia blanca más profunda se veía involucrada en casos más graves.¹

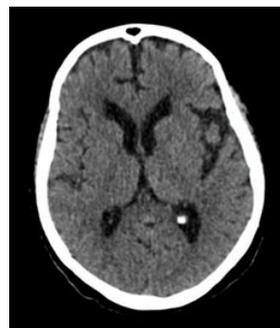


Figura 5. Tomografía simple de cerebro sin contraste de control 2 meses después con resolución radiológica completa.

A diferencia de otro tipo de encefalopatías hipertensivas descritas en la literatura científica, en ésta se observan hallazgos de neuroimagen en el área que engloba la vasculatura encefálica posterior principalmente, que son reversibles una vez controlada la hipertensión arterial y por tanto la hiperperfusión cerebral.^{1,4} El Síndrome de PRES es cada vez más reconocido e informado; principalmente en artículos como reporte de casos. Sin embargo, la incidencia aún no se conoce.^{2,5}

Fisiopatología

Tanto su etiología como patogenia no están totalmente claras en la actualidad, pero parece estar relacionada con una falla en la autorregulación vascular cerebral y disfunción endotelial. Análogamente, se ha visto asociado con patologías inflamatorias, neoplásicas, fallas orgánicas o la ingesta de sustancias como el alcohol y la cafeína; situaciones que generan incremento de la presión arterial sistémica y/o alteraciones del endotelio vascular.^{1,6}

Se han propuesto varias hipótesis que explicarían los mecanismos fisiopatológicos responsables del síndrome de PRES. De acuerdo con la teoría vasogénica, la autorregulación normal mantiene el flujo sanguíneo cerebral constante en un rango de presión arterial sistémica por medio de la vasoconstricción y dilatación arteriolar.⁷

Cuando se produce un aumento de la presión arterial que supera los mecanismos de autorregulación cerebral, esto conduce a una hiperperfusión sanguínea, aumento de la presión hidrostática capilar y vasodilatación. Asimismo, el aumento de la presión arterial cerebral conlleva a la disfunción de la barrera hematoencefálica fisiológica con la extravasación de plasma a través de las uniones estrechas en el parénquima cerebral circundante, lo que conduciría a un edema cerebral vasogénico.²

La disfunción endotelial también se ha relacionado en la fisiopatología del PRES, especialmente en casos asociados con preeclampsia o terapias citotóxicas.^{1,8}

Con respecto a la hipótesis citotóxica, la activación de las células T y la disfunción de las células endoteliales son la clave de la fisiopatología de esta condición.⁹

Se especula que el sistema nervioso simpático ejerce un efecto protector ante elevaciones de la tensión arterial; razón por la cual, la circulación cerebral posterior es más vulnerable a una falla en la autorregulación que la circulación cerebral anterior debido a una menor inervación simpática.^{5,6}

Síndrome de PRES y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), ha sido estrechamente relacionada a la aparición de PRES. Aunque la misma no parece ser un factor de riesgo para desarrollarlo, las crisis respiratorias agudas de esta patología ocasionan la activación periférica de células T, incremento de interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa

(TNF-alfa); como resultado los niveles plasmáticos de endotelina-1 aumentan. Dichos acontecimientos conllevan a una disfunción endotelial, dando lugar a la vasoconstricción en las arterias cerebrales e incremento de la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica. Los casos clínicos reportados que relacionan al EPOC con el PRES, coinciden en que la aparición del PRES se da posterior a un episodio de exacerbación del EPOC.^{1,6,9}

Características clínicas

La presentación clínica de un paciente con PRES se manifiesta con la aparición de convulsiones, acompañada de alteraciones visuales (ceguera cortical, hemianopsia homónima o visión borrosa), alteraciones del estado mental, náuseas y en menos del 15% los síntomas parecen asociados a lesiones de tallo cerebral.^{6,9}

Las alteraciones en el estado de conciencia varían en severidad desde somnolencia leve hasta confusión, estupor o coma en casos extremos.¹⁰

El síndrome de PRES se caracteriza por:

- Cefalea: constante, holocraneana, moderado a severo y que no responde a la analgesia.¹¹
- Alteración del nivel de consciencia: varía de somnolencia leve a confusión y agitación, y progresa a estupor o coma en casos extremos.^{12,13}
- Trastornos visuales: las anomalías de la percepción visual a menudo son detectables. Se puede presentar hemianopsia, negligencia visual, auras, alucinaciones visuales y ceguera cortical.¹⁴ La ceguera cortical puede ir acompañada de negación de ceguera (síndrome de Anton).
- Convulsiones: las convulsiones son a menudo la manifestación de presentación más frecuente.^{1,15,16} Las convulsiones son generalmente tónico-clónicas generalizadas; pueden comenzar focalmente y con frecuencia recurrir. Estado epiléptico se ha informado.^{17,18} La pérdida visual anterior o las alucinaciones visuales sugieren el origen del lóbulo occipital en algunos pacientes. Solo una minoría de pacientes, generalmente aquellos con enfermedad más leve, están libres de crisis.⁸

Diagnóstico

Su diagnóstico es netamente clínico-radiológico. Al momento no se han establecido criterios para el diagnóstico de esta entidad. Sin embargo, en un estudio llevado a cabo en la clínica Mayo por Fugate, et al. se incluyeron 120 pacientes diagnosticados con PRES, que cumplía con las características detalladas a continuación:

Alteración neurológica aguda que incluya la presencia de cefalea, convulsiones, alteraciones visuales, déficit neurológico focal o sospecha de encefalopatía.

Cambios en neuroimagen sugerentes de edema vasogénico local.

Pruebas clínicas o radiológicas que sugieran reversibilidad del cuadro.^{4,9}

Neuroimágenes

Los principales hallazgos imagenológicos, observados en el 70% de los casos se deben a la presencia de edema vasogénico subcortical e incluyen lesiones focales bilaterales, que pueden ser simétricas o asimétricas en el área parieto-occipital, hipodensas en tomografía computarizada (TC) o hiperintensas en la secuencia T2 o FLAIR de resonancia magnética (RM).

Otros hallazgos descritos incluyen lesiones puntiformes sugerentes de sangrado (65% de todos los casos). Algunos autores han reportado de manera menos frecuente lesiones en lóbulos frontal y temporal, cerebelo, ganglios de la base o médula espinal. Actualmente, no existe un vínculo realmente claro entre la extensión de las lesiones y el pronóstico del paciente.¹⁹⁻²³

Otras pruebas complementarias

Las características clínicas y radiológicas del PRES no son específicas; otras condiciones como la encefalopatía tóxica-metabólica deben ser evaluadas a fondo. Por lo tanto, los estudios de laboratorio deben incluir un conteo sanguíneo, electrolitos, creatinina, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y pruebas de la función hepática. Las comorbilidades médicas como: sepsis, hiponatremia, insuficiencia renal, enfermedad intestinal isquémica pueden exacerbar el deterioro neurológico y es por eso que deben de diagnosticarse con prontitud.²²

No se requiere de una punción lumbar para la evaluación de la mayoría de los pacientes con sospecha de PRES, pero se puede obtener si existe una preocupación específica por meningitis, encefalitis o malignidad. En el PRES, el líquido cefalorraquídeo (LCR) típicamente muestra un nivel de proteína moderadamente elevado (media 58 mg/dL en un estudio) pero no pleocitosis.²⁴

Varios estudios de casos de PRES coinciden que en las primeras 48 horas de iniciado este cuadro, se observan datos serológicos como:

- Disminución de Magnesio sérico
- Aumento de lactato deshidrogenasa (LDH)
- Aumento de marcadores de función hepática
- Aumento de creatinina sérica
- Disminución de albúmina sérica
- Aumento de albúmina en líquido cefalorraquídeo (LCR).

Sin embargo, la evidencia brindada por otros estudios no es concluyente.^{3,5}

Tratamiento

El tratamiento del PRES se basa en manejo sintomático y de soporte vital básico. El objetivo principal se basa en revertir el factor desencadenante, una vez identificado.

Tratar la encefalopatía hipertensiva para evitar o limitar el daño pasa a segundo plano, ya que una vez controlada la patología de base la presión arterial empieza a descender de manera paulatina y continua.^{4,6}

Hipertensión arterial

La hipertensión es una característica de la mayoría de los pacientes con PRES, independientemente de su etiología.²⁵⁻²⁷ Con la disminución gradual de la presión arterial, los pacientes a menudo mejorarán drásticamente. Excepto en los casos de hipertensión maligna, los pacientes con PRES suelen presentar sólo niveles moderados de hipertensión; sin embargo, en la mayoría de los casos, esto sigue representando un aumento significativo por encima de los niveles iniciales.

En la hipertensión maligna, el objetivo inicial del tratamiento es reducir la presión diastólica a aproximadamente 100 a 105 mmHg; este objetivo debe alcanzarse en un plazo de dos a seis horas, con una caída máxima inicial de la presión arterial que no supere el 25 por ciento del valor actual.^{28,29} Una disminución más agresiva de la presión arterial es generalmente innecesaria y puede reducir la presión arterial por debajo del rango autorregulador, lo que posiblemente lleve a una isquemia cerebral, así como a un aumento del riesgo de isquemia coronaria y renal.³⁰ El uso de agentes antihipertensivos parenterales fácilmente titulables como clevidipina, nicardipina, labetalol y nitroprusiato es efectivo y seguro para reducir la presión arterial a un rango deseable.³¹

Convulsiones

Excepto en el caso de la eclampsia, la mayoría de los pacientes con PRES y convulsiones son tratados con fármacos anticonvulsivos.^{11,18,22} Cuando las convulsiones están documentadas o se sospecha con certeza, se debe iniciar un medicamento anticonvulsivo que se puede administrar en forma de bolo intravenoso o que al menos no requiere titulación. La selección del agente debe tener en cuenta la función renal (las dosis de levetiracetam y lacosamida deben ajustarse en pacientes con insuficiencia de la función renal), el potencial de sedación (una preocupación particular con la fenitoína) y otros efectos secundarios de los fármacos y las comorbilidades del paciente.^{11,18,22}

Pronóstico

El pronóstico a corto y sobre todo a largo plazo es muy bueno.

En muchos casos, el PRES parece ser completamente reversible en un período de días a semanas, después de la eliminación del factor de incitación y el control de la presión arterial.^{1,15,32,33}

Las complicaciones en el PRES son extremadamente raras, ya que la mayoría de los pacientes presenta una recuperación completa de su sintomatología, las principales complicaciones incluyen trastornos visuales, déficits mo-

tores y convulsiones. Por ende, su pronóstico es bastante optimista si se diagnostica y trata de manera temprana y si se consigue controlar el factor gatillante.^{6,19,21,34}

El estudio realizado por Roth C y Ferbert A. evidenció que las lesiones observadas por RMN se resuelven algo más lentamente en comparación con la recuperación clínica. Los ataques recurrentes de PRES son raros. Se necesitan más investigaciones para definir mejor los factores que predisponen a unos pocos pacientes a desarrollar PRES.⁶

Discusión

El Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible se refiere a un trastorno neurológico transitorio con cambios radiológicos característicos reversibles en pacientes hospitalizados por una enfermedad aguda. Una variedad de condiciones clínicas como la emergencia hipertensiva, enfermedad renal, preeclampsia/eclampsia y el uso de agentes inmunosupresores están comúnmente asociados con el desarrollo de PRES.³⁵

El término PRES es un término erróneo, ya que la afectación no siempre es reversible. Además, no se limita necesariamente a las regiones posteriores del cerebro, sino que también puede incluir áreas suministradas por las arterias cerebrales anteriores y medias y también a nivel del tronco encefálico.¹¹

En la mayoría de casos los pacientes presentan cefalea, alteración del estado mental, pérdida de la visión y convulsiones. Como en el caso anteriormente expuesto, la paciente debutó con convulsiones tónico clónico generalizadas. En imagen los hallazgos característicos son lesiones focales y simétricas, hipodensas en TC e hiperintensas en las secuencias T2 de la RM, que afectan predominantemente a las regiones parietales y occipitales bilaterales.³⁵

En algunos casos los datos obtenidos pueden ser inespecíficos, por lo que la resolución clínico-radiológica puede ser la única información que nos permite obtener un diagnóstico certero. En el presente caso, la paciente desarrolló PRES en dos ocasiones las mismas que coincidieron con el período de tiempo que tuvo exacerbaciones de su enfermedad de base. Una vez que se logró manejar la exacerbación aguda de EPOC las lesiones observadas en TAC y RM revirtieron.

Existen muy pocos informes de casos que vinculen la relación de la PRES con el EPOC. El EPOC puede considerarse un trastorno autoinmune, en el que un aumento de la citoquina endotelina-1 circulante (ET-1) podría causar disfunción endotelial y edema vasogénico cerebral.^{36,37}

En conclusión, a pesar de que la asociación de EPOC y PRES es una entidad rara, se debe considerar esta patología como un diferencial en todo paciente que desarrolle encefalopatía o convulsiones en el contexto de una exacerbación aguda de EPOC.

Referencias

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *N Engl J Med.* 22 de febrero de 1996;334(8):494-500.
2. Granata G, Greco A, Iannella G, Granata M, Manno A, Savastano E, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome—Insight into pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev.* septiembre de 2015;14(9):830-6.
3. Gao B, Lyu C, Lerner A, McKinney AM. Controversy of posterior reversible encephalopathy syndrome: what have we learnt in the last 20 years? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* enero de 2018;89(1):14-20.
4. Khanal S, Acharya SP. Posterior reversible encephalopathy syndrome in association with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a case report. *BMC Neurol [Internet].* 31 de octubre de 2018 [citado 9 de agosto de 2019];18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6208046/>
5. Chen T-H, Lin W-C, Tseng Y-H, Tseng C-M, Chang T-T, Lin T-J. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children: Case Series and Systematic Review. *J Child Neurol.* noviembre de 2013;28(11):1378-86.
6. Roth C, Ferbert A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 de julio de 2010;81(7):773-7.
7. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1990;2(2):161-92.
8. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol.* julio de 2002;23(6):1038-48.
9. Dardis C, Craciun R, Schell R. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the setting of COPD: Proposed pathogenesis.
10. Lamy C, Oppenheim C, Mas JL. Posterior reversible encephalopathy syndrome. En: *Handbook of Clinical Neurology [Internet].* Elsevier; 2014 [citado 15 de octubre de 2019]. p. 1687-701. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702040887001097>
11. Stott VL, Hurrell MA, Anderson TJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a misnomer reviewed: Reversible posterior leukoencephalopathy reviewed. *Intern Med J.* febrero de 2005;35(2):83-90.
12. Junna MR, Rabinstein AA. Tacrolimus induced leukoencephalopathy presenting with status epilepticus and prolonged coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 de diciembre de 2007;78(12):1410-1.

13. Lee VH, Wijidicks EFM, Manno EM, Rabinstein AA. Clinical Spectrum of Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *Arch Neurol* [Internet]. 1 de febrero de 2008 [citado 30 de octubre de 2019];65(2). Disponible en: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurol.2007.46>
14. Lysandropoulos AP, Rossetti AO. Postictal cortical visual impairment: A symptom of posterior reversible encephalopathy. *Epilepsy Behav.* febrero de 2010;17(2):276-7.
15. Raj S, Overby P, Erdfarb A, Ushay HM. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Incidence and Associated Factors in a Pediatric Critical Care Population. *Pediatr Neurol.* noviembre de 2013;49(5):335-9.
16. Kastrup O, Gerwig M, Frings M, Diener H-C. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): electroencephalographic findings and seizure patterns. *J Neurol.* julio de 2012;259(7):1383-9.
17. Kozak OS, Wijidicks EFM, Manno EM, Miley JT, Rabinstein AA. Status epilepticus as initial manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology.* 28 de agosto de 2007;69(9):894-7.
18. Bakshi R, Bates VE, Mechtler LL, Kinkel PR, Kinkel WR. Occipital Lobe Seizures as the Major Clinical Manifestation of Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome: Magnetic Resonance Imaging Findings. *Epilepsia.* marzo de 1998;39(3):295-9.
19. Unigarro L, Torres L, Castelo M, Sanchez F, Feliz DF, Mora A. Encefalopatía Posterior Reversible En El Contexto De La Eclampsia. Reporte De Caso Y Revisión De La Literatura. *Rev Ecuat Neurol.* 1 de agosto de 2018;27(2):70-8.
20. Paez-Granda D, Loaiza-Jaramillo P. Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES). Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Rev Ecuat Neurol.* 2017;26(1):75-8.
21. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol.* 2017;264(8):1608-16.
22. Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, Le DA, Wang B, Gonzalez RG, et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: Utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology.* 1 de noviembre de 1998;51(5):1369-76.
23. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc.* mayo de 2010;85(5):427-32.
24. Datar S, Singh TD, Fugate JE, Mandrekar J, Rabinstein AA, Hocker S. Albuminocytologic Dissociation in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Mayo Clin Proc.* octubre de 2015;90(10):1366-71.
25. Ito Y, Arahata Y, Goto Y, Hirayama M, Nagamutsu M, Yasuda T, et al. Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* marzo de 1998;19(3):415-7.
26. Henderson RD, Rajah T, Nicol AJ, Read SJ. Posterior leukoencephalopathy following intrathecal chemotherapy with MRA-documented vasospasm. *Neurology.* 28 de enero de 2003;60(2):326-8.
27. Ito Y, Niwa H, Iida T, Nagamatsu M, Yasuda T, Yanagi T, et al. Post-transfusion reversible posterior leukoencephalopathy syndrome with cerebral vasoconstriction. *Neurology.* 1 de octubre de 1997;49(4):1174-5.
28. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet Lond Engl.* 29 de julio de 2000;356(9227):411-7.
29. Ledingham JG, Rajagopalan B. Cerebral complications in the treatment of accelerated hypertension. *Q J Med.* enero de 1979;48(189):25-41.
30. Neutel JM, Smith DH, Wallin D, Cook E, Ram CV, Fletcher E, et al. A comparison of intravenous nicardipine and sodium nitroprusside in the immediate treatment of severe hypertension. *Am J Hypertens.* julio de 1994;7(7 Pt 1):623-8.
31. Arnoldus EP, Van Laar T. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 27 de junio de 1996;334(26):1745; author reply 1746.
32. Leroux G, Sellam J, Costedoat-Chalumeau N, Le Thi Huong D, Combes A, Tieulié N, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome during systemic lupus erythematosus: four new cases and review of the literature. *Lupus.* febrero de 2008;17(2):139-47.
33. Mak A, Chan BPL, Yeh IB, Ho RCM, Boey ML, Feng PH, et al. Neuropsychiatric lupus and reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a challenging clinical dilemma. *Rheumatol Oxf Engl.* marzo de 2008;47(3):256-62.
34. Ding D, Li K, Li G, Long X. Posterior reversible encephalopathy syndrome following paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Med.* 15 de julio de 2015;8(7):11617-20.
35. Hartmann H. Posterior Reversible Encephalopathy: An Epileptic Syndrome? *Neuropediatrics.* 10 de marzo de 2017;48(02):064-5.
36. Dietvorst S, Lambert J, Demeestere J, Lemmens R. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Neurol Belg* [Internet]. 27 de noviembre de 2018 [citado 4 de septiembre de 2019]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s13760-018-1043-4>
37. Shankar J, Banfield J. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Review. *Can Assoc Radiol J.* mayo de 2017;68(2):147-53.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible de Etiología Atípica

Posterior Reversible Encephalopathy Síndrome of Atypical Etiology

Margarita Amancha,¹ Andrea García,² Jennifer Gonzalez,² Tomás Alarcón Aviles³

Resumen

El síndrome de encefalopatía posterior reversible, es un síndrome clínico-radiológico, caracterizado por imágenes compatibles con edema vasogénico, cuya fisiopatología no está esclarecida por completo. Existen múltiples causas descritas de este síndrome, principalmente hipertensión arterial severa, insuficiencia renal, sepsis, preeclampsia o eclampsia, terapia inmunosupresora, entre otras. Presentamos a continuación el caso de un paciente de 38 años, postrasplante renal en tratamiento con micofenolato y prednisona, con falla renal del trasplante y anemia crónica, hospitalizado por sepsis de foco urinario más tuberculosis ganglionar, quien tras recibir un concentrado de glóbulos rojos presenta convulsiones tónico clónicas, elevación de Hb de 3.1 g/dl e imágenes compatibles con edema vasogénico y resolución casi completa de las mismas a los 16 días.

Palabras clave: Síndrome de encefalopatía posterior reversible, PRES, postransfusión sanguínea

Abstract

Posterior reversible encephalopathy syndrome is a clinical-radiological syndrome, characterized by images compatible with vasogenic edema, whose pathophysiology is not fully clarified. There are multiple described causes of this syndrome, mainly severe arterial hypertension, renal insufficiency, sepsis, preeclampsia or eclampsia, immunosuppressive therapy and others. We report a case of a 38-year-old man, renal post-transplant in treatment with mycophenolate and prednisone, with renal failure of the transplant and chronic anemia, hospitalized by urinary focus sepsis plus lymph node tuberculosis, who after receiving 1 concentrate of red blood cells presents seizures, Hb elevation of 3.1 g/dl and images compatible with vasogenic edema and almost complete resolution of them at 16 days.

Keywords: Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES, post blood transfusion

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 3, 2019

Introducción

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), es un síndrome clínico-radiológico, de etiología muy variada, potencialmente reversible, caracterizado por una variedad de signos y síntomas neurológicos y hallazgos en neuroimagen compatibles con edema vasogénico.^{1,2,3}

Descrito por primera vez en 1996 por Hinchey, et al. en una serie de 15 pacientes que presentaron cefalea, alteración del estado mental, convulsiones, trastornos visuales y déficits neurológicos focales de rápido inicio, acompañados de lesiones en neuroimagen (en tomografía o resonancia magnética) compatibles con edema cerebral.^{1,4,5} A partir de esta descripción, se han reportado numerosos informes de casos y series de casos de PRES, en casi todos los grupos de edad, desde niños a adultos

mayores, así como estudios observacionales retrospectivos; sin embargo no se han realizado estudios aleatorios, lo cual limita los datos epidemiológicos, criterios de diagnóstico y tratamiento.¹

La patogénesis del síndrome no se entiende completamente, siendo por lo general atribuida al incremento de la presión arterial media (PAM), que supera la capacidad de autorregulación cerebral, produciendo aumento de la presión capilar y permeabilidad de la barrera hematoencefálica, con la consecuente extravasación de fluido en el parénquima cerebral, afectándose principalmente la circulación posterior por su menor inervación simpática. Esta teoría no explica gran cantidad de casos de PRES, ya que el 30% de los pacientes no presentan cifras de

¹Especialista en Neurología del Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador.

²Residente de Medicina Interna de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador

³Jefe del departamento de Neurología del Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia:

Dra. Margarita Amancha Gabela

Teléfono: 0994751604

Dirección: Guayaquil – Ecuador

E-mail: lamanca@jbgye.org.ec

PAM elevadas en el momento de la presentación, y los pacientes tienen más edema en el territorio de circulación anterior que posterior; por lo que se postuló la teoría del daño endotelial ocasionado por un agente tóxico circulante que provoca vasoespasmo, hipoperfusión, isquemia con edema citotóxico posterior y activación de la cascada de coagulación; sin embargo no todos los pacientes con el síndrome tienen un agente tóxico conocido que interrumpa el endotelio, por lo que la fisiopatología del síndrome continúa por dilucidarse.^{1,4,5,6}

Presentamos a continuación, el caso de un paciente de 38 años de edad, con múltiples comorbilidades, quien presentó crisis convulsivas posterior a la transfusión de un concentrado de glóbulos rojos, asociado a lesiones compatibles en edema cerebral tanto en tomografía de cráneo como resonancia magnética.

Caso Clínico

Paciente de 38 años de edad, sexo masculino, con antecedentes de insuficiencia renal de causa no filiada desde los 16 años de edad, receptor de trasplante renal a los 20 años, recibiendo inmunosupresión a base de azatioprina y prednisona durante doce años. A los 32 años presenta elevación de azoados, por lo que se modifica tratamiento a micofenolato y prednisona, mantenido hasta la actualidad. A los 37 años se realiza biopsia renal, cuyo reporte es compatible con rechazo al trasplante, iniciando terapia biológica (Rituximab) con respuesta parcial. Es admitido en nuestra casa de salud por presentar deshidratación severa, síndrome diarreico agudo, insuficiencia renal crónica reagudizada de trasplante renal. Presenta además eritema, edema, calor en región inguinal derecha, con orificio de salida de material purulento de una semana de evolución.

El reporte de laboratorio informó: Leucocitos: 31160 Neutrófilos: 28920 Linfocitos: 620 Monocitos 1360 Hemoglobina: 9.9 gr/dl Hematocrito: 30.4% VCM: 77.2 HBCM: 2.1 Plaquetas: 468.000. PCR: 115, Procalcitonina: 1.34, Glucosa: 78, NA: 134, K: 5.8, CL: 106, Mg: 2.08, Ca: 8.6, P: 6.2, Urea: 113, Creatinina: 4.01 (MDRD: 17.9 ml/min/1.73m²), Bicarbonato: 13. Elemental y microscópico de orina: proteínas 150, sangre: 10. Proteínas séricas: 5.3, albúmina: 2.9, globulinas: 2.42. Se tomaron muestras para hemocultivos y cultivo de heces que reportaron negativos. El urocultivo reportó *Klebsiella Pneumoniae* productora de BLEE.

Ecografía abdomen inferior reveló colección paravesical derecha. El paciente recibió tratamiento a base de hidratación y antibioticoterapia (vancomicina, meropenem y metronidazol), además continuó con tratamiento inmunosupresor con micofenolato de mofetilo y prednisona.

A pesar del tratamiento, continúa débito purulento en región inguinal, por lo que realizan debridamiento de tejido desvitalizado con estudio de líquido purulento y ganglio abscedado de cadena inguinal derecha. Se recibió reporte de tuberculosis por ADN/PCR detectado con posterior inicio de tratamiento antifímico.

Tras restauración de volemia paciente presentó valores de Hb 6 g/dl en varios controles, sin evidencia de sangrado, por lo que decidieron transfusión de concentrados de glóbulos rojos, 2 horas posteriores a la transfusión de un concentrado presentó convulsiones tónico clónicas generalizadas por 3 ocasiones. En ese momento paciente afebril, normotenso, normoglicémico. Examen neurológico posterior al evento relevó únicamente leve dismetría. Exámenes de laboratorio: Leucocitos: 15200 Neutrófilos: 12640 Linfocitos: 880 Monocitos 1410 Hemoglobina: 9.1 gr/dl Hematocrito: 27.1% Plaquetas: 531000, Procalcitonina: 3.67, NA: 132, K: 3.1, CL: 98, Mg: 5.2, Ca: 8.2, P: 5.2, Urea: 108.7, Creatinina: 3.35, Bicarbonato: 16, Elemental y microscópico de orina: proteínas 150, sangre: 10. Proteínas séricas: 5.3, albúmina: 2.9, globulinas: 2.42. TAC de cráneo: revela múltiples hipodensidades en parénquima cerebral. Resonancia magnética identifica varias lesiones hipointensas en T1, hiperintensas en T2 y aumento de la sensibilidad en FLAIR en parénquima cerebral y cerebelar. En difusión se evidencia zonas con falta de restricción (Ver Figura 1). Estudio de líquido cefaloraquídeo: Recuento leucocitario: 5 u/L, Hematíes: 2000 u/L, polimorfonucleares: 80% mononucleares: 20%, glucosa 65 mg/dl, proteínas: 40.7 mg/dl, LDH 17 u/L, lactato: 1.8. GRAM, cultivo de LCR, tinta china y tinción de Ziehl-Neelsen: negativo. Tuberculosis por ADN/PCR: no detectado. Electroencefalograma: infrecuentes descargas punta onda generalizada de 3Hz/s.

Nuestro paciente recibió tratamiento anticonvulsivante con levetiracetam. No presentó nuevos episodios de convulsión ni alteraciones al examen neurológico. Resonancia magnética realizada 16 días después revela regresión de las lesiones previas (Ver Figura 2).

Discusión

Son múltiples las causas asociadas a PRES como: hipertensión arterial severa, insuficiencia renal, infección severa, sepsis, fármacos citotóxicos, enfermedades autoinmunes sistémicas, preeclampsia o eclampsia, trasplantes de órganos sólidos o de médula ósea, terapia inmunosupresora, quimioterapia, púrpura trombocitopénica trombótica, alteraciones hidroelectrolíticas como hipomagnesemia, exposición a medios de contraste, fármacos como ivabradina, eritropoyetina, entre otras.^{3,4}

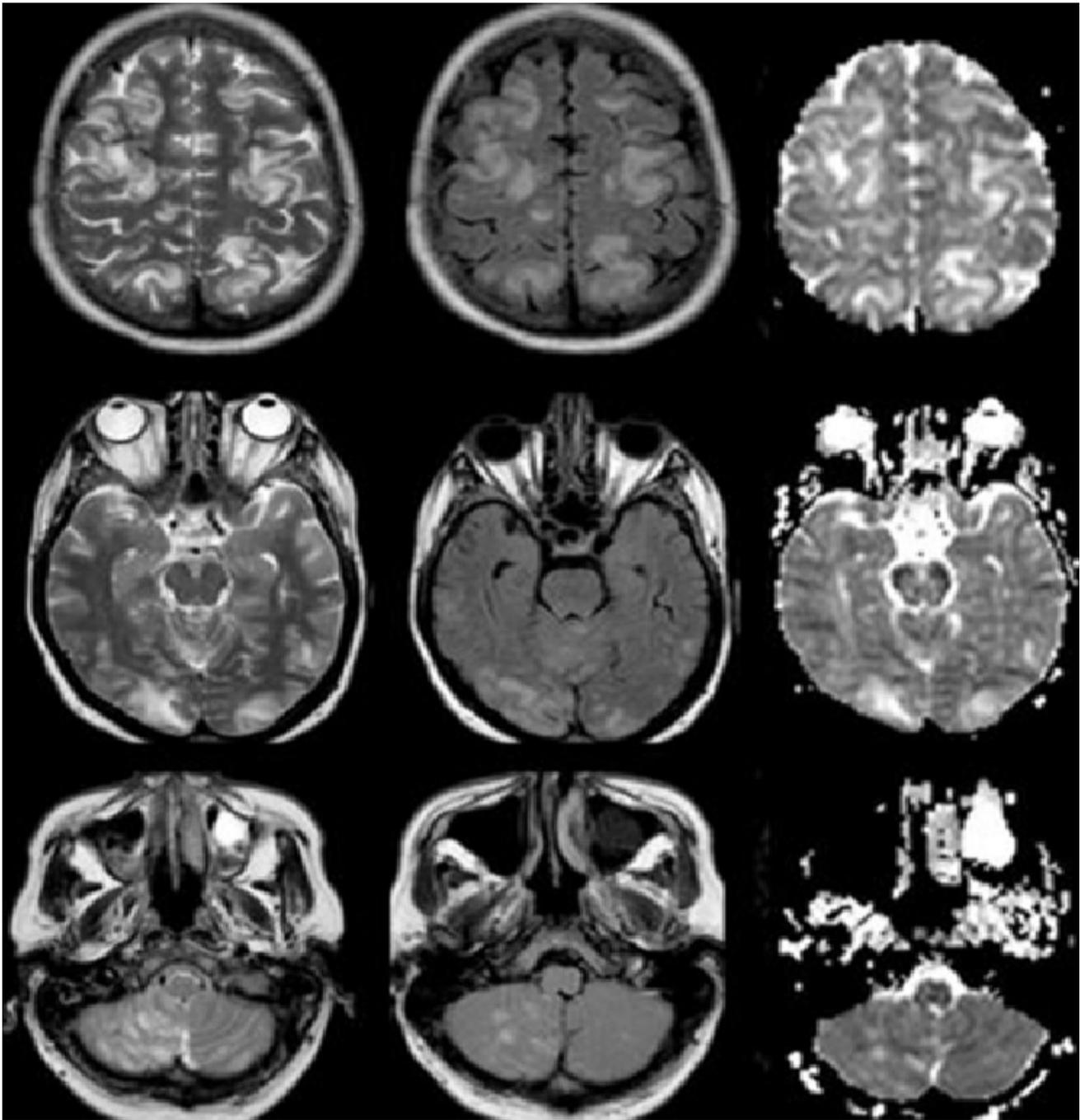


Figura 1. Secuencias T2, T2 FLAIR y DWI Sense en Resonancia magnética realizada el día de presentación de convulsiones, se evidencian múltiples lesiones en parénquima cerebral y cerebelosa.

En una cohorte de 4222 pacientes que se sometieron a trasplante de órgano sólido entre 1998 a 2006, la incidencia general de PRES fue del 0,49%, con una incidencia del 0,34% en los pacientes del grupo de trasplante renal o riñón-páncreas.⁷ Un análisis de literatura desarrollado por Song, et al, determinó el tiempo medio de aparición después del trasplante de órganos en 17 días (rango: 24 horas a 5 años), con un 7.3% de aparición después del primer año del trasplante.

Los inhibidores de la calcineurina, usados como agentes inmunosupresores primarios se atribuyen a la neurotoxicidad en 20% a 40% de estos pacientes,⁸ y su asociación se encuentra reportada en varios de los casos publicados de PRES en pacientes postrasplante renal.^{8,9,10} En reportes de casos la inmunosupresión con micofenolato se ha asociado con enfermedades sistémicas como lupus eritematosos sistémico.^{11,12}

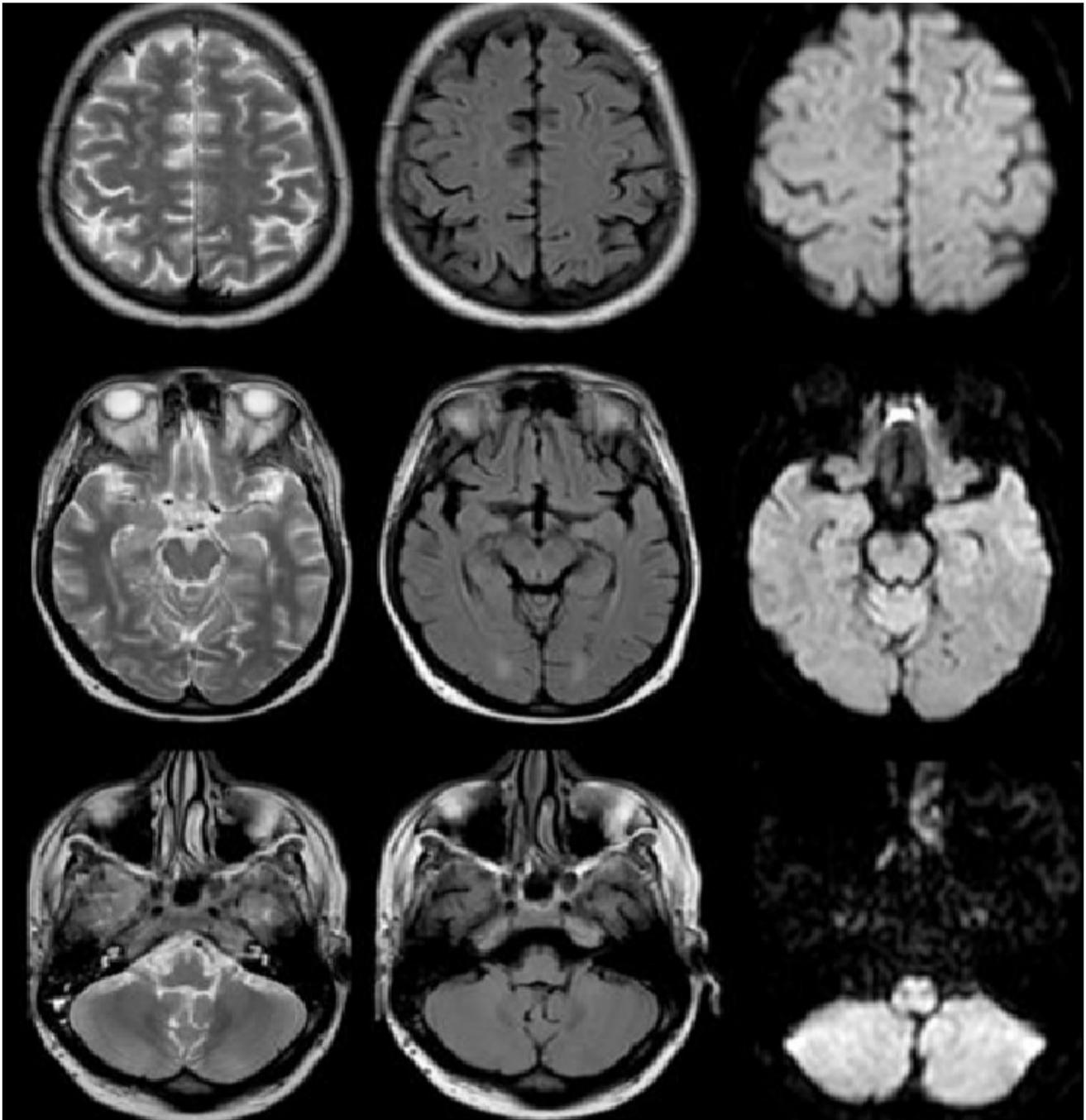


Figura 2. Resonancia magnética realizada 16 días después del evento demuestra reversión casi completa de lesiones.

La relación de PRES con infección grave o sepsis a menudo está asociada con bacterias gram-positivas, por lo general en pacientes que reciben inmunosupresión y presentan fallo renal agudo.⁴

En el caso de nuestro paciente podemos encontrar posible asociación en el contexto de un paciente postrasplante renal, con insuficiencia del riñón trasplantado, séptico, quien recibió terapia inmunosupresora por 18 años;

sin embargo, el síndrome se presentó inmediatamente posterior a la transfusión de un concentrado de glóbulos rojos en un paciente con anemia crónica, reportándose una elevación de 3 g/dl de hemoglobina.

Hasta el año 2018, en la literatura se reportan únicamente 21 casos de PRES posterior a la transfusión de sangre ocasionados por la corrección rápida de la hemoglobina (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Casos reportados de PRES en la literatura

Caso	Edad/Sexo	Causa de anemia	Curso de anemia	Hb (g/dl) pre/posttransfusión	Manifestaciones clínicas	Distribución de la lesión	Hipertensión	Secuelas	Referencia
1	45/F	Miomatosis uterina	Crónica	2.0/10.0	Co, Ce	CA, CP	Si	Ninguna	14
2	48/F	Miomatosis uterina	Crónica	3.0/8.0	E, Co, DF	CA, EP	No	Ninguna	15
3	47/F	Anemia aplásica	Crónica	1.5/10.9	E, Co, Ce	CP	No	Ninguna	16
4	58/F	Cirugía de cancer	NR	7.7/10.9	E, Co	CP	Si	E	17
5	77/F	Cirugía de cancer	Aguda	9.2/13.3	E, Co	CP	Si	Ninguna	17
6	32/F	Miomatosis uterina	Crónica	5.7/12.5	Ce	CP	No	Ninguna	18
7	11/M	Anemia ferropénica	NR	NR/NR	Co, V	CA, CP	No	Ninguna	19
8	42/F	Falla renal	Crónica	5.7/11.7	Co, Ce, V	CP	No	Ninguna	20
9	56/F	Cáncer uterino	Crónica	2.0/9.2	E, Co, V	CP	Si	Ninguna	21
10	28/F	Anemia aplásica	Crónica	3.2/9.6	Ce, V	CA, CP	No	Ninguna	22
11	57/F	Anemia ferropénica	Crónica	2.0/10.0	Co, Ce	CA, CP	Si	Ninguna	22
12	50/F	Hipermenorrea	Crónica	1.5/NR	Co, Ce	CA, CP	Si	Ninguna	23
13	46/F	Miomatosis uterina	Crónica	1.4/NR	Ce, V	CA, CP	Si	Ninguna	23
14	36/F	Hipermenorrea	Crónica	1.4/11.3	E, Co	CA, CP, EP	No	V, DF	24
15	6/F	Talasemia	NR	4.8/NR	E, Ce	CP	No	Ninguna	25
16	36/F	Miomatosis uterina	Crónica	1.7/8.8	E, Co, Ce, V	CA, CP	Si	Ninguna	26
17	45/F	Falla renal	Crónica	3.4/7.9	Ce, V	CA, CP	No	Ninguna	27
18	47/F	Falla renal	Crónica	3.0/10.4	Co, Ce, V	CP	No	Ninguna	27
19	40/F	Hipermenorrea	Crónica	3.1/8.6	Co, Ce, V, DF	CA, CP	No	Ninguna	28
20	35/F	Aborto	NR	3.4/13.8	Co	CA, CP	No	Ninguna	29
21	75/F	Sangrado gastrointestinal	Subaguda	2.9/8.9	E, V	CA, CP, EP	No	V	13
22	38/M	Falla renal	Crónica	6.0/0.1	Co	CA, CP	No	Ninguna	Actual

Tomado y modificado de: Posterior reversible encephalopathy syndrome with extensive cytotoxic edema after blood transfusion: a case report and literature review

F: femenino, M: masculino, NR: no reportado, Co: convulsiones, Ce: cefalea, E: encefalopatía, DF: déficit focal, V: alteraciones visuales, CA: circulación anterior, CP: circulación posterior, EP: estructuras profundas

15 casos fueron reportados en el contexto de anemia crónica, la mayoría fueron mujeres de edad media, 3 casos, como el nuestro, asociaron la falla renal a la causa de anemia y las convulsiones fueron la principal manifestación clínica reportada.¹³⁻²⁹

Se considera que la anemia crónica crea un ambiente de estrés hipóxico que ocasiona vasodilatación cerebral. La corrección rápida de la anemia reduce esta señalización produciendo rápida vasoconstricción predominantemente en regiones occipital y temporal del cerebro, lo cual lleva a la liberación de citoquinas inflamatorias que lesionan el endotelio y conducen al aumento de la permeabilidad vascular. La PCR elevada e hipoalbuminemia promueven la disfunción endotelial.¹³

La resonancia magnética nuclear es el método de elección, ya que permite diferenciar PRES de lesiones isquémicas agudas. Las imágenes muestran comúnmente edema vasogénico que afecta, casi simétricamente, a las regiones subcorticales de los lóbulos occipital, temporal posterior y parietal.^{3,4} En un estudio observacional, retrospectivo realizado en un hospital de la India, que incluyó 24 pacientes ingresados en el servicio de neurología entre 2014 y 2017, de los 62.5% a quienes se realizó TAC de cráneo el 80% presentaban imagen normal. La resonancia magnética mostró afectación parietooccipital en 62.5%, 33% tuvo afectación difusa cerebral y en el 16.6% de pacientes se observó participación de ganglios basales y cerebelo.²

En el caso de nuestro paciente la TAC de cráneo simple reveló varias imágenes hipodensas difusas en parénquima cerebral, hallazgos que se relacionaron con las imágenes de RM, además de lesiones cerebelares reflejadas en la RM.

El diagnóstico diferencial imagenológico incluye patologías como la gliomatosis cerebral y otros tumores cerebrales, encefalitis de etiología infecciosa (bacteriana, viral, parasitaria o fúngica), o inmunomediada (Encefalitis autoinmune mediada por NMDA, AMPA, etc.), manifestaciones neurológicas primarias o secundarias asociadas a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana VIH exposición a tóxicos ambientales (monóxido de carbono y metales pesados), entre las patologías más comunes que deben ser descartadas mediante protocolos de investigación adecuados.

El manejo de PRES es sintomático, con especial control en tensión arterial para evitar complicaciones como infarto, hemorragia cerebral, herniación del cerebelo, estado epiléptico refractario y epilepsia a largo plazo.^{1,5}

El pronóstico de esta afección es favorable, con una resolución completa en el 84% de los casos y mortalidad menor al 6%, la mayoría de pacientes alcanzan su recuperación clínica completa en pocos días, con desaparición de lesiones en imágenes en semanas o meses.^{1,4} En nuestro paciente pudimos evidenciar la resolución completa de los síntomas y casi resolución de las lesiones por imagen en el control de resonancia magnética realizado a los 16 días del evento.

Conclusión

En general, PRES es una patología benigna, que se presenta en una gran variedad de contextos clínicos. La importancia de nuestro reporte radica en el pequeño número de casos que se encuentran en la literatura asociados a transfusión de glóbulos rojos, ya que si bien nuestro paciente presenta múltiples patologías que han sido descritas como factores etiológicos de PRES, estas se habían instaurado ya previamente sin producir afectación encefálica y fue solo tras transfusión de glóbulos rojos y la subida rápida de 3.1 g/dl de hemoglobina que se presentó el síndrome.

Los hallazgos clínicos y los cambios imagenológicos en resonancia magnética nos permiten poner sobre la mesa el diagnóstico de PRES, para de esa forma brindar mejores oportunidades diagnósticas y terapéuticas en presencia de casos multifactoriales como el previamente descrito.

Referencias

1. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol*. 2017;264(8):1608–1616.
2. Yadav PK, Sen D. Clinicoradiological profile and outcome of patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Assoc Physicians India*. 2019;67(January):13–6.
3. Pirola JP, Baenas DF, Haye Salinas MJ, Benzaquén NR, Colazo M, Borghi MV, et al. Posterior Reversible Leukoencephalopathy Syndrome: Case Series and Review of the Literature. *Reumatol Clin [Internet]*. 2018;(xx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.04.006>
4. Racchiusa S, Mormina E, Ax A, Musumeci O, Longo M, Granata F. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and infection: a systematic review of the literature. *Neurol Sci*. 2019;40(5):915–22.
5. Fittro K, Dizon R. Understanding posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Am Acad Physician Assist*. 2018;31(7):31–4.
6. Gupta V. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Not always posterior, not always reversible. *J Assoc Physicians India*. 2019;67(January):11–2.
7. Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF, Shapiro R, Marsh JW. Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *Am J Neuroradiol*. 2008;29(5):924–30.
8. Song T, Rao Z, Tan Q, Qiu Y, Liu J, Huang Z, et al. Calcineurin Inhibitors Associated Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Solid Organ Transplantation. *Med (United States)*. 2016;95(14):1–8.
9. Haughey D, Narsipur SS. Posterior reversible encephalopathy syndrome after renal transplant: A simple solution for a complicated patient. *Case Reports Nephrol Dial*. 2015;5(1):20–5.
10. Davi CB, Moraes BP de, Lichtenfels BF, Castro Filho JBS de, Portal MM, Montenegro RM, et al. Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome (PRES) after kidney transplantation: a case report. *J Bras Nefrol*. 2018;40(1):91–4.
11. Khajuria B, Khajuria M, Agrawal Y. Mycophenolate-induced posterior reversible encephalopathy syndrome. *Am J Ther*. 2016;23(4):e1072–3.
12. Peng L, Wang Z, Li M, Wang Y, Xu D, Wang Q, et al. Flares in Chinese systemic lupus erythematosus patients: a 6-year follow-up study. *Clin Rheumatol*. 2017;36(12):2727–32.
13. Nakamura Y, Sugino M, Tsukahara A, Nakazawa H, Yamamoto N, Arawaka S. Posterior reversible encephalopathy syndrome with extensive cytotoxic edema after blood transfusion: a case report and literature review. *BMC Neurol*. 2018;18(1):190.
14. Ito Y, Niwa H, Iida T, Nagamatsu M, Yasuda T, Yanagi T, et al. Posttransfusion reversible posterior leukoencephalopathy syndrome with cerebral vasoconstriction. *Neurology*. 1997;49:1174–5.
15. Boughammoura A, Touzé E, Oppenheim C, Trystram D, Mas JL. Reversible angiopathy and encephalopathy after blood transfusion. *J Neurol*. 2003;250: 116–8.
16. Heo K, Park S, Lee JY, Lee BI, Lee SK. Post-transfusion posterior leukoencephalopathy with cytotoxic and vasogenic edema precipitated by vasospasm. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15:230–3.
17. Kawano H, Suga T, Terasaki T, Hashimoto Y, Baba K, Uchino M. Posterior encephalopathy syndrome in two patients after eaner surgery with transfusion. *Rinsho Sinkeigaku*. 2004;44:427–31.
18. Huang YC, Tsai PL, Yeh JH, Chen WH. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome caused by blood transfusion: a case report. *Acta Neurol Taiwanica*. 2008;17:258–62.
19. Gümüş H, Per H, Kumandaş S, Yikilmaz A. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in childhood: report of nine cases and review of the literature. *Neurol Sci*. 2010;31:125–31.
20. Sato Y, Hirose M, Inoue Y, Komukai D, Takayasu M, Kawashima E, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after blood transfusion in a patient with end-stage renal disease. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15:942–7.
21. Wada KI, Kano M, Machida Y, Hattori N, Miwa H. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced after blood transfusion for severe anemia. *Case Rep Clin Med*. 2013;2:332–4.
22. Zhao ZY, He F, Gao PH, Bi JZ. Blood transfusion-related posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol Sci*. 2014;342:124–6.
23. Dou YH, Fuh JL, Chen SP, Wang SJ. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome after blood transfusion. *Headache*. 2014;54:736–44.

24. Shiraishi W, Une H, Iwanaga Y, Yamamoto A. Case of post-transfusion posterior reversible encephalopathy syndrome with cerebral hemorrhage that may be associated with fat-soluble vitamin deficiency. *Rinsho Shinkeigaku*. 2014;54:518–21.
25. Sarkar S, Kumar R. Posterior reversible encephalopathy syndrome after transfusion in Hb E-beta thalassemia. *Indian Pediatr*. 2014;51:504.
26. Singh K, Gupta R, Kamal H, Silvestri NJ, Wolfe GI. Posterior reversible encephalopathy syndrome secondary to blood transfusion. *J Clin Neurosci*. 2015;22:592–4.
27. Liang H, Xu Z, Zheng Z, Lou H, Yue W. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome following red blood cells transfusion: a case series of 7 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:47.
28. Cevallos CA, Berman BS. Posterior reversible encephalopathy syndrome after blood transfusion. *J Neurol Sci*. 2016;367:245–6.
29. Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Kumbhat M, Settikere Nataraju A. Posterior reversible encephalopathy syndrome(PRES). *Oxf Med Case Rep*. 2017;4:43–6.

Parálisis Facial Secundaria a Arteritis de la Arteria Carótida Interna en Paciente Escolar

Facial Palsy Secondary To Arteritis Of The Internal Carotid Artery In A School Patient

Oscar Espitia-Segura,¹ Natalia Penagos,¹ Ricardo Hernández-Sarmiento²

Resumen

La parálisis facial puede ser secundaria a múltiples etiologías como infecciosas, traumáticas, neoplásicas, metabólicas y neurológicas; con auto resolución en la mayoría de los casos. Tiene una incidencia de entre 11.5 y 40.2 casos por cada 100.000 personas/año incluyendo pacientes adultos y pediátricos. Presentamos el caso de una paciente de 9 años que consulta por parálisis facial en quien se le diagnosticó estenosis de la arteria carótida interna con posterior mejoría de sintomatología con tratamiento específico.

Palabras clave: Parálisis facial, arteritis, vasculitis, estenosis carotídea

Abstract

Facial palsy can be secondary to multiple etiologies such as infectious, traumatic, neoplastic, metabolic and neurological; with resolution in most cases. It has an incidence of between 11.5 and 40.2 cases per 100,000 people/year including adult and pediatric patients. We present the case of a 9-year-old patient who consulted for facial paralysis in whom a diagnosis of stenosis of the internal carotid artery was made, with subsequent symptomatic improvement with specific treatment.

Keywords: Facial paralysis, arteritis, vasculitis, carotid stenosis

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 3, 2019

Introducción

En 1829 el doctor Charles Bell describió por primera vez un síndrome dado por parálisis facial completa secundaria a un trauma en el agujero estilomastoideo, denominado aquella vez como “parálisis de Bell.” Se caracteriza por parálisis facial secundario a una alteración del séptimo par craneal, manifestándose como disminución o ausencia de contracción de los músculos faciales inervados por éste, que puede comprender etiologías desde infecciosas, traumáticas, neoplásicas, metabólicas hasta neurológicas;^{1,2} sin embargo, hasta el 80% de los casos pueden ser idiopáticos, siendo necesario el estudio profundo cuando la recuperación no es adecuada y completa.¹

Caso clínico

Paciente femenina de 9 años de edad que ingresa a servicio de urgencias por cuadro clínico de 20 días de evo-

lución consistente en parálisis facial de hemicara derecha asociado a náuseas, cefalea intermitente y poliartalgias de predominio en rodilla y tobillo izquierdo. Consultó a médico ambulatorio quien da manejo con prednisolona y aciclovir durante 5 días. Sin antecedentes de riesgo perinatales, hitos del neurodesarrollo normales. Al examen físico de ingreso con debilidad facial bilateral asimétrica con predominio de hemicara izquierda, no logra cierre palpebral, elevación de ceja derecha menor a 0.5 cm, reflejo nauseoso ausente, fasciculaciones en lengua, leve hipotonía de predominio apendicular, resto de examen neurológico normal. Valorada por reumatología quienes sospechan enfermedad autoinmune con paraclínicos para autoinmunidad negativos. Se sospechó lesión tumoral por lo que se solicitó resonancia magnética (RMN) cerebral y de pares craneales que evidenció realce paquimeningeo liso en las convexidades y en arteria carótida interna

¹Departamento de neurología pediátrica, HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia, Bogotá DC, Colombia

²Residente de pediatría, Universidad del Rosario, Bogotá DC, Colombia

Correspondencia:

Oscar Espitia Segura, Servicio de Neurología Pediátrica
HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia
Av. Caracas #1-65, Bogotá DC, Colombia
E-mail: omespitia@gmail.com

(ACI) bilateral, sin lesiones parenquimatosas; además de electromiografía y neuroconducción facial que reportó lesión axonal parcial de los nervios faciales bilaterales de predominio izquierdo con disminución en la amplitud del potencial de acción motor. Se inició nuevo ciclo de prednisolona oral por 7 días y se dio egreso para continuar estudios de manera ambulatoria.

Paciente reingresa a los 3 meses por 15 días de evolución de cefalea de características migrañosas con banderas rojas, asociado a parestesias de hemicuerpo izquierdo, por lo que se solicitó nueva RMN en la cual se evidenció estenosis de carótida desde porción ascendente con engrosamiento de paredes de la carótida en su porción petrosa, cavernosa y supraclinoidea, sin compromiso de arterias cerebrales media o anterior, pero sin lesiones isquémicas (Figura 1) por lo que se solicitó doppler de vasos de cuellos el cual fue normal, angiorensonancia cerebral contrastada confirmó extensa estenosis de carótida interna derecha hasta la bifurcación (Figura 2), angiorensonancia compatible con arteritis con compromiso mayor al evidenciado en otros estudios, con alteración también de vasos de mediano calibre (Figura 3), por lo que se confirma vasculitis del sistema nervioso y se inició aspirina, ciclofosfamida y nuevo ciclo de esteroides intravenoso con mejoría de sintomatología. Se realizó angiorensonancia de tórax y abdomen para descartar compromiso a estos niveles, por posibilidad de arteritis de Takayasu, las cuales fueron normales. Se dio egreso para continuar manejo de manera ambulatoria por reumatología pediátrica.

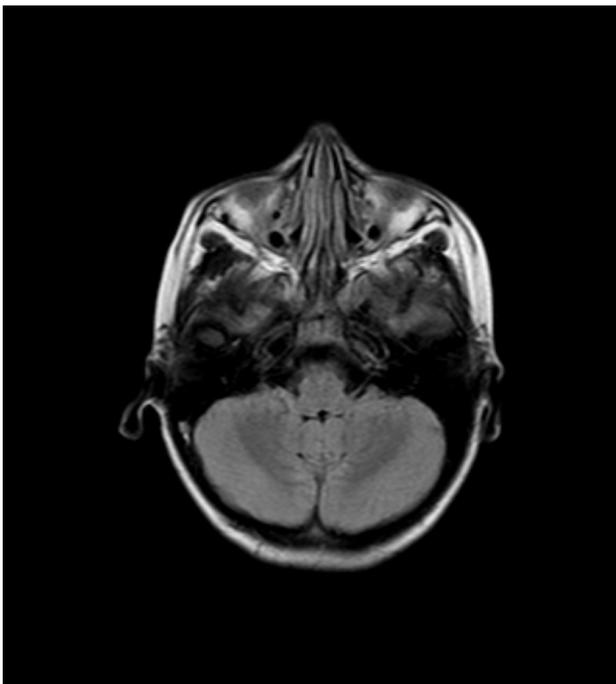


Figura 1. RMN cerebral simple. Engrosamiento de paredes de la carótida interna derecha en su porción cavernosa.

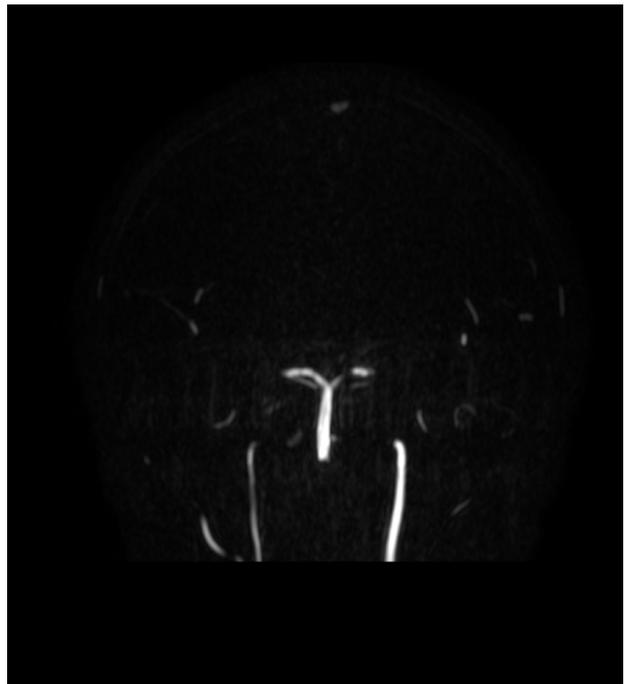


Figura 2. Angiorensonancia cerebral contrastada. Extensa estenosis de carótida interna derecha hasta la bifurcación.



Figura 3. Angiorensonancia. Arteritis con alteración también de vasos de mediano calibre.

Discusión

El nervio facial es un nervio mixto con fibras motoras que inervan músculos faciales, fibras sensitivas en los dos tercios anteriores de la lengua, en una pequeña zona cutánea a nivel del conducto auditivo externo y fibras parasimpáticas responsables de la secreción de las glán-

dulas lagrimal, submandibular y sublingual.³ Se encuentra irrigado por diferentes arterias según su recorrido periférico, incluyendo ramas de la ACI.⁴ La parálisis facial (PF) es una patología relativamente frecuente con una incidencia entre 11.5 y 40.2 casos por cada 100.000 personas/año⁵ y se clasifica en periférica y central, según el nivel anatómico de afectación del nervio; sin embargo también se clasifica en unilateral, ipsilateral recurrente, recurrente alternante y bilateral simultáneo.⁶

La arteria carótida común se origina a partir del tronco braquicefálico en el lado derecho y directamente del arco aórtico en el lado izquierdo, se bifurca entre los cuerpos vertebrales C4 y C6, dando origen a la arteria carótida externa y la ACI, esta última es la encargada de la irrigación de gran parte de la cabeza y del cuello, que además se divide en siete segmentos de acuerdo a las estructuras adyacentes en su recorrido, siendo el segmento cervical, petroso, rasgado o lacerum, cavernoso, clinoideo, oftálmico y comunicante.⁷ Las causas de estenosis carotídeas incluyen arteriopatías inflamatorias como arteritis de Takayasu, la cual se caracteriza por afectar al arco aórtico y a los grandes vasos, clasificándose en relación al segmento arterial afectado, siendo los tipos I y III los que presentan afectación de troncos supraaórticos, otras arteriopatías inflamatorias incluyen arteritis de la temporal, las colagenosis como la panarteritis nodosa y el lupus eritematoso, que en ocasiones afectan a la ACI. La enfermedad de Moya-Moya consiste en estenosis progresiva o en oclusión de la porción supraclinoidea de la ACI, generalmente de forma bilateral, asociándose a meningitis, uso de anticonceptivos orales, migraña, disección arterial o displasia fibromuscular. La arteriopatía post-radiación o enfermedad actínica, puede producir alteraciones estructurales en las arterias consistentes en fibrosis, infiltración grasa y destrucción de la íntima.⁸ La pseudooclusión carotídea es la consecuencia de una extensa lesión ateromatosa, que consiste en una serie de hallazgos imagenológicos donde se observa un importante colapso de la luz de la ACI por encima de una estenosis crítica, siendo diferenciadas de las obstrucciones completas con el estudio angiográfico.^{9,10}

Al existir estenosis de arterias carótidas, además de la baja posibilidad de causar PF, también puede coexistir con otros síntomas neurológicos, los cuales dependen del compromiso de las arterias carótidas, siendo más comúnmente afectadas las comunes, incluyendo vértigo, síncope, cefalea y accidente isquémico transitorio. Al tener una estenosis significativa con síntomas de isquemia, se pueden brindar alternativas terapéuticas como angioplastia con implante de stent carotídeo y revascularización quirúrgica;¹¹ sin embargo, las indicaciones quirúrgicas son controversiales, ya que dependen del número de vasos comprometidos, extensión de la oclusión, presencia de circulación colateral y de la severidad de las manifestaciones clínicas.¹²

En el caso presentado, es importante destacar los cambios imagenológicos presentados en tres meses, con evidencia de estenosis progresiva de vasos de gran y medianos calibre en diferentes porciones de la ACI, pero sin isquemia parenquimatosa, para lo cual se inició tratamiento con objeto de prevención primaria. La sintomatología presentada sugirió accidente isquémico transitorio, motivo por el cual se inició antiagregación como manejo preventivo, sin nuevas recurrencias referidas en el control ambulatorio. Resulta fundamental iniciar tratamiento precoz en pacientes en los cuales se sospecha vasculitis para poder así, prevenir lesiones irreversibles.

Conclusiones

La parálisis facial es una condición que puede afectar tanto pacientes adultos como pediátricos y a pesar que en la mayoría de casos se autoresuelve, es importante el seguimiento estricto para evaluar la necesidad de estudiar la etiología de manera profunda. Es importante para los pediatras y neuropediatras conocer que la vasculitis también es causa de la misma, por lo cual se debe sospechar en pacientes con sintomatología similar al caso presentado.

Referencias

1. León-arcila ME, Benzur-alalus D, Alvarez-Jaramillo J. Parálisis de Bell, reporte de un caso. *Rev Española Cirugía Oral y Maxilofac.* 2013;35(4):162–6.
2. Jorba S, Peñaloza J, González D, Bravo G, González S, Sánchez L, et al. Parálisis facial. *Rev Hosp Gral Dr M Gea González.* 2001;4(1–2):21–6.
3. Guerrero AM, Maya DG, Santos AD, Hernández J. Protocolo diagnóstico de la afectación del nervio facial. *Rev la Educ Super.* 11(76):4580–5.
4. Rivera-Cardona G. Nervio facial: Aspectos esenciales desde las ciencias biomédicas. *Rev Estomat.* 2012;20(2):36–44.
5. Aboytes-Meléndez C, Torres-Valenzuela A. Perfil clínico y epidemiológico de la parálisis facial en el Centro de Rehabilitación y Educación Especial de Durango, México. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2006;69(2):70–7.
6. Torres GM, Barcellos AN, Santos MAR, Fonseca MT, Santos E, Sousa R. Simultaneous bilateral facial palsy. *Acta Otorrinolaringológica Española.* 2009;60(3):210–2.
7. Acosta L, Parra F, Mora J, Tramontini C. Anatomía de la arteria carótida interna en angioTC y angiorresonancia. *Rev Medica Sanitas.* 2016;19(1):50–5.
8. Bernal C, Chinchilla A, Aracil E, Cuesta C. Patología de troncos supraaórticos. Enfermedad cerebrovascular de origen extracraneal: patología carotídea y vertebral. *Medicine.* 2009;10(45):2972–7.
9. Cubillas-martín H, Gutiérrez-julián JM, Calleja-puerta S, Alonso-gómez N, Santamarta-Fariña E,

- del Castro-Madrado J, et al. Pseudooclusión carotídea sintomática: tratamiento quirúrgico y resultados. *Angiología*. 2007;59(2):147–53.
10. Iniesta I, Lamballe A, Rodríguez M, Duignan J, Zaman S, Watson I, et al. Hallazgos radiológicos de una pseudooclusión carotídea sintomática: signo del Gadiana. *Neurología*. 2017;32(5):334–7.
 11. Hamdan N, Calderon I, Castro P, Gómez G, Hurtado E, Estrada G, et al. Enfermedad de la Arteria Carótida Común Bilateral en la Arteritis de Takayasu. *Rev Med Interna y Med Crítica*. 2004;1(3):94–101.
 12. Castrillón J, Navarro E. Paciente con ataque cerebrovascular isquémico secundario a arteritis de Takayasu: reporte de caso. *Rev Colomb Reum*. 2015;22(2):126–32.

Demencia Rápidamente Progresiva Como Manifestación de Recaída en Linfoma de Células Del Manto: Experiencia en Diagnóstico y Tratamiento

Rapidly Progressive Dementia As A Manifestation Of Relapse In Mantle Cell Lymphoma: Experience In Diagnosis And Treatment

Julian Gutiérrez Baquero,MD; Juan Pablo Duran Ayllon,MD; Miguel Silva Soler,MD

Resumen

Introducción: La demencia rápidamente progresiva es una entidad que tiene una etiología múltiple y heterogénea. Se caracteriza por la alteración de dos o mas dominios cognitivos en un periodo menor de 1 a 2 años. El compromiso del sistema nervioso central por el linfoma de células del manto es poco frecuente, de mal pronostico y debuta principalmente en las fases tardías de la enfermedad como una recaída. **Caso Clínico:** Varón de 61 años con antecedente de linfoma de células del manto quien presenta una recaída asociada al sistema nervioso central que debuta como demencia rápidamente progresiva y se confirma por estudios de citometría de flujo en liquido cefalorraquídeo. Presenta una adecuada respuesta al manejo con un inhibidor de la tirosina quinasa (Ibrutinib), resolviendo la sintomatología clínica y los hallazgos imagenológicos. **Discusión:** El compromiso del sistema nervioso central secundario al linfoma de células del manto es una complicación poco frecuente y debuta como una recaída con manifestaciones clínicas variables que requieren de una intervención oportuna con el objetivo de mejorar la supervivencia del paciente. La terapia con un agente único como el Ibrutinib parece ser una buena opción en casos de refractariedad y compromiso neurológico.

Palabras clave: Demencia, linfoma de células del manto, imagen por resonancia magnética, linfocitos B

Abstract

Introduction: Rapidly progressive dementia is an entity that has a multiple and heterogeneous etiology. It is characterized by the alteration of two or more cognitive domains in a period of less than 1 to 2 years. The involvement of the central nervous system attributed to mantle cell lymphoma is rare with a poor prognosis and mainly debuts in the late stages of the disease as a relapse. **Case Report:** A 61-year-old male with a history of mantle cell lymphoma who presents a relapse of the central nervous system, given by a clinical course compatible with a rapidly progressive dementia and which is confirmed by flow cytometry studies in cerebrospinal fluid. It presents an adequate response to management with a tyrosine kinase inhibitor (Ibrutinib), resolving clinical symptoms and imaging findings. **Discussion:** The involvement of the central nervous system secondary to mantle cell lymphoma is a rare complication and debuts as a relapse with variable clinical manifestations that requires a timely intervention with the aim of improving patient survival. Therapy with a single agent such as Ibrutinib seems to be a good alternative in cases of refractoriness and neurological involvement.

Keywords: dementia, mantle cell lymphoma, magnetic resonance imaging, B-lymphocytes

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 3, 2019

Introducción

La demencia rápidamente progresiva es una entidad multifactorial y heterogénea¹ que se define como una alteración en uno mas dominios cognitivos en un periodo menor de 1 a 2 años, pero que puede ser de semanas a meses.^{2,3} Dentro de las causas neoplásicas, la infiltración del sistema nervio central (SNC) por linfomas no es fre-

cuente y su tratamiento será específico para cada uno de estos.² El linfoma de células del manto es un linfoma no-Hodgkin que se caracteriza por el compromiso de nódulos linfáticos, bazo y médula ósea, sin embargo, se ha descrito compromiso extranodal como lo es en piel, glándulas lacrimales y en el SNC.⁴ La incidencia de compromiso del SNC varia entre el 4 % al 26 % según los diferentes

reportes de caso que se encuentran en la literatura y se asocian con un mal pronóstico dado a su baja respuesta al tratamiento.^{5,6} Finalmente, en este artículo presentamos el caso de un paciente con infiltración meníngea secundaria a linfoma de células del manto, con una progresión inusual y respuesta al manejo indicado con Ibrutinib.

Caso Clínico

Paciente masculino de 61 años de edad con diagnóstico de linfoma de células del manto en el 2008 con un compromiso ganglionar cervical con un índice de pronóstico en linfoma de células del manto (MIPI) de alto riesgo, quien recibe 4 ciclos de quimioterapia R-CHOP (Rituximab, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina, sulfato de vincristina y prednisona) logrando un estado de remisión hasta el año 2011. En agosto de este año presenta una recaída por compromiso ocular dado por una masa intraconal en ojo izquierdo asociado a compromiso cervical, mediastinal, retroperitoneo y se indicó manejo por parte de servicio de hematología con terapia de rescate R-ESHAP (Rituximab, etopósido, metilprednisolona, citarabina y cisplatino), recibiendo 4 ciclos y logrado remisión. En el 2012 recibe trasplante de células progenitoras autólogas. Presenta en el 2014 una nueva recaída en globo ocular izquierdo y se realiza biopsia de esta lesión, en la cual por medio de Inmunoquímica se identifica reactividad a la ciclina, con población de linfocitos B reactivos con co-expresión de CD 43 y BCL6 focal, confirmando la infiltración por linfoma de células del manto. Recibe en ese momento 4 ciclos de terapia BORID (Bortezomib, rituximab, dexametasona), logrando la desaparición de la lesión ocular sólida.

En el 2017 es hospitalizado por el Servicio de Hematología quienes solicitan valoración por el Departamento de Neurología por historia de 8 meses de evolución consistente temblor de baja amplitud asimétrico en miembros superiores asociado a alteración en la marcha por pasos cortos y abasia. Con una progresión del cuadro clínico en los últimos 3 meses dado por desorientación temporo-espacial y compromiso cognitivo multi-dominio que genera dependencia para sus actividades diarias por lo que se sospecha de recaída con compromiso de sistema nervioso central. Se realiza resonancia magnética cerebral en la cual se evidencia dilatación de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo con aumento en la intensidad de la sustancia blanca peri ventricular en la secuencia T2/FLAIR por migración transependimaria sugestivo de hidrocefalia supratentorial activa, con realce leptomeníngeo y dural anormal de la hoz interhemisférica frontal y en las fosas temporales de predominio derecho luego de la administración del medio de contraste (Figura 1).

Se realiza MoCA (The Montreal Cognitive Assessment) con un resultado de 12/30 previo a punción lumbar que evidencio una hiperproteinorraquia (176 mg/dl) asociado a una pleocitosis linfocitaria (400 células x mm³), con discreta mejoría cognitiva posterior a procedimiento dado por

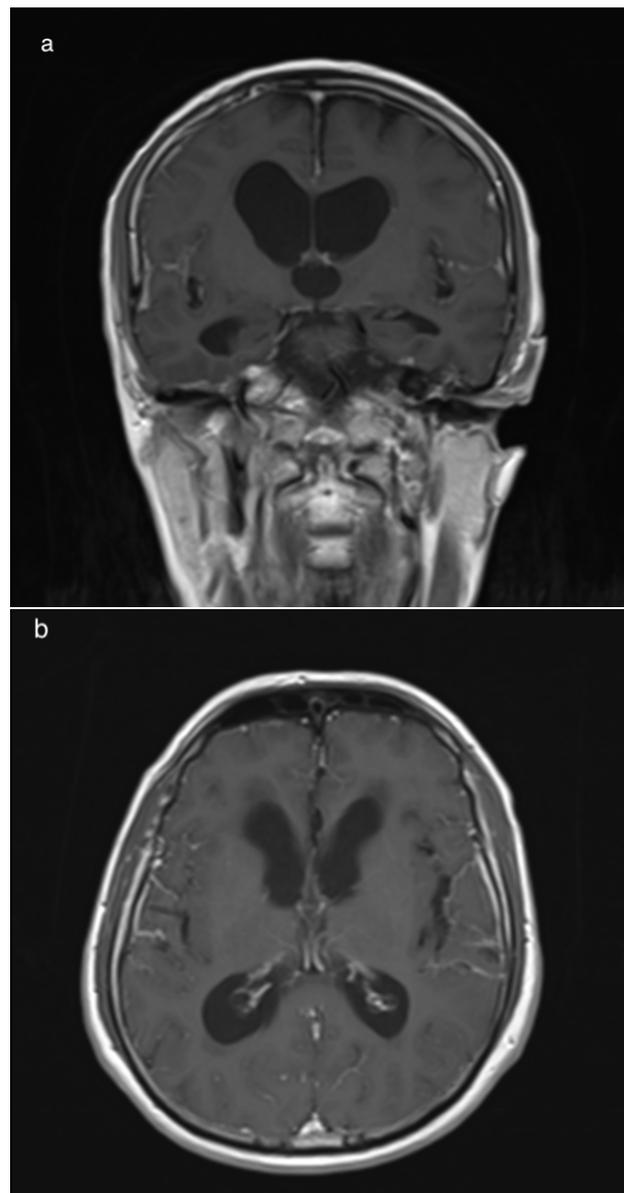


Figura 1. Resonancia magnética cerebral en secuencia T1 con medio de contraste. (a) Dilatación de los ventrículos laterales y realce dural anormal de la hoz interhemisférica frontal, (b) Realce leptomeníngeo en las fosas temporales de predominio derecho.

MoCA con resultado de 17/30 y con estudios infecciosos negativos. Se indica estudio de Citometría de flujo que impresiona con un 53,8% de población linfocítica madura: CD45, CD19, CD20, HLA-DR, BCL2 por lo que se considera asociado a hallazgos imagenológicos proceso infiltrativo meníngeo secundario a linfoma. Servicio de hematología considera dado a nueva recaída iniciar tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (Ibrutinib) a dosis de 560 mg/día recibiendo 10 ciclos hasta octubre del 2018, presentado una recuperación neurológica con un MoCA control de 25/30; generando independencia funcional para sus actividades diarias y una resolución del realce leptomeníngeo y dural en estudio de resonancia cerebral control.

Discusión

En el curso del linfoma de células del manto el compromiso del SNC se considera un sitio inusual de alteración extranodal pero con pronóstico devastador.^{6,7} Los primeros reportes de esta complicación datan de hace 20 años, pero dado su baja incidencia no hace parte de la aproximación inicial de esta patología.⁸ Se ha descrito que las recaídas a nivel del SNC se presentan tanto a nivel parenquimatoso como leptomeníngeo presentando manifestaciones clínicas tales como cambios comportamentales, cefalea y parálisis de los nervios craneales.⁷ El diagnóstico del compromiso a nivel del SNC se debe a la demostración en el análisis del líquido cefalorraquídeo de células positivas para IgM/IgD, CD5 y reconocimiento de anticuerpos monoclonales (CD20, CD19, CD22), sin embargo, su característica diagnóstica más significativa es el reconocimiento de positividad celular para la Ciclina D1.^{9,10}

Entre los nuevos medicamentos para tratar a los pacientes que presentan recaídas recurrentes se ha estudiado un inhibidor de la tirosina quinasa (Ibrutinib) como agente único generando respuestas rápidas y actuando bloqueando la señalización del receptor de antígeno de células B, reduciendo así la proliferación maligna de células B e induciendo apoptosis.¹¹ Asociado a esto ha presentado una respuesta en el 68 % de los pacientes con características de refractariedad y recaídas persistentes.¹² En nuestro paciente se evidenció una mejoría dramática del cuadro compatible con una demencia rápidamente progresiva asociada a una hidrocefalia de presión normal posterior al manejo con el Ibrutinib y aumento la supervivencia mayor de los 3,7 meses que se ha descrito en la literatura posterior a la confirmación de compromiso del SNC.^{11,12}

En conclusión, el compromiso del SNC secundario al linfoma de células del manto es una complicación poco frecuente que se asocia con mal pronóstico a corto plazo y esto se puede explicar por los cambios sutiles en la clínica neurológica de los pacientes. El hecho de que se reporte en el curso tardío de la enfermedad nos hace pensar que se debe buscar e indagar de manera oportuna síntomas o signos sugestivos de compromiso neurológico con un seguimiento estricto. Finalmente, la terapia con Ibrutinib parece indicar una buena alternativa en pacientes con cuadro de refractariedad y persistencia de recaídas. Aún se requiere mayor evidencia en cuanto a su efectividad sobre el compromiso del SNC, pero los reportes de casos que se han publicado en la actualidad son prometedores como terapia única en esta complicación neurológica.

Referencias

1. Mejía Andrade P, Piedra Bravo L, Merchán del Hierro X. Demencia rápidamente progresiva y parkinsonismo asociados a múltiples fistulas arteriovenosas durales. *Revista de Neurología*. 2017;64(05):214.

2. Paterson R, Takada L, Geschwind M. Diagnosis and treatment of rapidly progressive dementias. *Neurology: Clinical Practice*. 2012;2(3):187-200.
3. Geschwind M. Rapidly Progressive Dementia. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2016;22(2, Dementia):510-537.
4. Vose J. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *American Journal of Hematology*. 2017;92(8):806-813.
5. Alonso J, Cánovas A, Riñón M. Late-onset meningeal lymphomatosis in mantle cell lymphoma controlled with chemotherapy. *Neurología (English Edition)*. 2018;33(3):201-202.
6. Cheah C, George A, Giné E, Chiappella A, Kluin-Nelemans H, Jurczak W, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network†. *Annals of Oncology*. 2013;24(8):2119-2123.
7. Gill S, Herbert K, Prince H, Wolf M, Wirth A, Ryan G. Mantle cell lymphoma with central nervous system involvement: frequency and clinical features. *British Journal of Haematology*. 2009;147(1):83-88.
8. Ferrer A, Bosch F, Villamor N, Rozman M, Graus F, Gutierrez G, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma. *Annals of Oncology*. 2007;19(1):135-141.
9. Enciso L, Suarez M, Arango M. Resultados del tratamiento del linfoma de células del manto con varios regímenes de inmunoterapia: estudio retrospectivo. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2015;19(2):71-80.
10. Ladha A, Zhao J, Epner E, Pu J. Mantle cell lymphoma and its management: where are we now?. *Experimental Hematology & Oncology*. 2019;8(1).
11. Bernard S, Goldwirt L, Amorim S, Brice P, Briere J, de Kerviler E, et al. Activity of ibrutinib in mantle cell lymphoma patients with central nervous system relapse. *Blood*. 2015;126(14):1695-1698.
12. Wang M, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl B, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(6):507-516.
13. Mannina D, Loteta B. Ibrutinib Treatment of Mantle Cell Lymphoma Relapsing at Central Nervous System: A Case Report and Literature Review. *Case Reports in Hematology*. 2017;2017:1-4.

Conflicto de interés: Ninguno de los autores recibió alguna remuneración o ayuda financiera para desarrollar el trabajo. No existe ningún conflicto de intereses por parte de alguno de los autores.

Schwannoma Con Una Localización Cervical Infrecuente en un Paciente Pediátrico: Reporte De Caso

Schwannoma With A Non-Frequent Location In Pediatric Patient. Case Report

Génesis Maldonado,¹ Carlos Paredes,¹ Paul Mejía,² Ernesto Fabre,² Isabel M. Salcedo,² Maria I. Sanchez²

Resumen

Los schwannomas son tumores usualmente benignos, de crecimiento lento y generalmente propios de adultos. Son muy raros en la población pediátrica y su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha clínica. Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 9 años con historia de una masa cervical asintomática, sin otros antecedentes clínicos relevantes. La escisión total de la masa fue posible e histopatología confirmó el diagnóstico de schwannoma. El paciente se recuperó completamente, con excelente pronóstico. Es necesario tener presente a los schwannomas en el diagnóstico diferencial en casos de masas cervicales en pacientes pediátricos.

Palabras clave: Schwannoma, Pediatría, Otorrinolaringología

Abstract

Schwannomas are usually benign, slow-growing tumors, usually found in adults. They are very rare in the pediatric population and their diagnosis requires a high index of clinical suspicion. We present the case of a 9-year-old male patient with a history of an asymptomatic cervical mass, with no other relevant clinical history. Total excision of the mass was possible, and histopathology confirmed the diagnosis of schwannoma. The patient recovered completely, with excellent prognosis. It is necessary to keep in mind schwannomas in the differential diagnosis in cases of cervical masses in pediatric patients.

Keywords: Schwannoma, Pediatrics, Otorhinolaryngology

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 3, 2019

Introducción

Los schwannomas son tumores generalmente benignos, de origen neurogénico y de crecimiento lento. Estos tumores se presentan con mayor frecuencia en adultos y son muy raros en la población pediátrica.¹ Cuando se presentan en la región cervical, usualmente tienen predilección por el nervio vago y por la cadena cervical simpática, aunque pueden originarse de cualquier nervio que posea una vaina de Schwann.²

La presentación típica es la de una masa cervical asintomática, por lo que el diagnóstico requiere un alto índice de sospecha clínica. Es inusual que tumores de este tipo y en esta ubicación debuten con síntomas neurológicos.^{1,3}

Se reporta el caso de un paciente de 9 años de edad que presenta una masa cervical con incremento progresivo de tamaño y sin sintomatología acompañante.

Reporte de caso

Paciente, sexo masculino, de 9 años de edad que presenta masa en región cervical con incremento progresivo de tamaño, de catorce meses de evolución. No refirió antecedentes clínicos de importancia ni síntomas relacionados con la presencia de la lesión. Exámenes de laboratorio estuvieron dentro de rangos normales. Un ultrasonido demostró una imagen hipoecogénica de aspecto heterogéneo de 3.4x2.7cm y que al Doppler Color presentaba vascularización central. Se observó linfadenopatía en cadena cervical izquierda y otros ganglios de 9x4mm y 10x3mm.

El paciente fue programado para exploración quirúrgica y biopsia de la masa, sin embargo, el procedimiento se vió complicado por hemorragia severa y se postergó el procedimiento.

¹Universidad de Especialidades Espíritu Santo < Guayaquil, Ecuador

²Hospital Roberto Gilbert Elizalde, Guayaquil, Ecuador

Correspondencia:

Génesis Maldonado, MD

E-mail: genesismaldonadovelez92@gmail.com

Se consulta a servicio de Cirugía Cardiotorácica, quienes sugirieron realizar una arteriografía que demostró vasculatura intracraneal normal e irrigación de la lesión tumoral por una rama de la arteria faríngea ascendente izquierda. Se procede a realizar embolización para prevenir hemorragias futuras y permitir toma de biopsia.

Se realiza tomografía simple y contrastada (Figura 1) antes de proceder con la biopsia de la masa, que demostró una lesión que lateraliza vasos cervicales, tornándolos superficiales con un volumen de 5x3cm aproximadamente.

Se procede a realizar cirugía de biopsia de tejidos blandos, cuello y tórax con escisión total del tumor, donde se toma muestra de líquido seroso evidente al puncionar la masa. Se evidenciaron ganglios hipertróficos a nivel de la vena yugular interna izquierda. La resección total de la masa con biopsia fue exitosa y sin complicaciones durante la cirugía (Figura 2a, 2b).

El reporte de patología de la masa cervical demostró lo siguiente: neoplasia de aspecto benigno constituido por proliferación de células fusiformes con citoplasma alargado y núcleos regulares sin atipia en estroma laxo. Se reporta como diagnóstico: Schwannoma benigno, hiperplasia folicular linfoide reactiva y linfadenitis aguda crónica. La figura 2c muestra el corte histopatológico que se observó en la muestra, característico de un schwannoma.

El paciente cursa un período post operatorio sin complicaciones y presenta una evolución favorable, por lo que se indicó alta médica con planes de seguimiento por el servicio de Cirugía Pediátrica.

Discusión

Los schwannomas son tumores que provienen de las células de Schwann, encargadas de producir la mielina que recubre el axón de ciertos nervios periféricos. Cuando estas células de Schwann proliferan de manera descontrolada dentro de una cápsula, se denomina schwannoma.^{1,3,4}

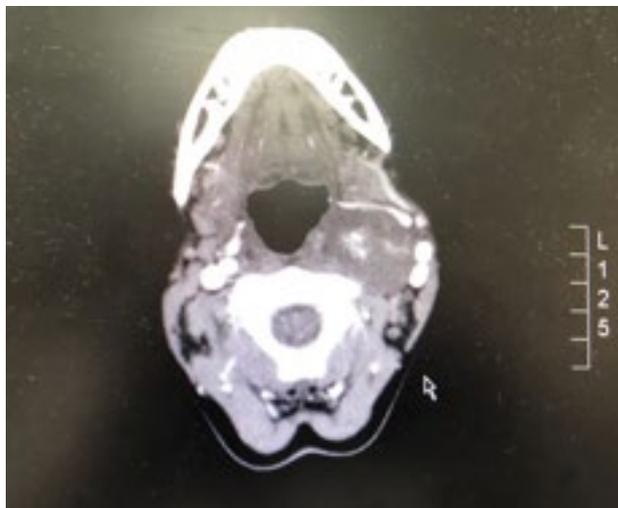


Figura 1. Masa de aproximadamente 5x3cm en región cervical izquierda, con vascularización central.



Figura 2. 2.a: Observación macro de la tumoración cervical. 2.b. Extracción de masa cervical. 3.c. Histopatología de la masa cervical confirmando el diagnóstico de Schwannoma.

Generalmente benignos, es posible que se vuelvan malignos en raras ocasiones. Es posible que un schwannoma cause dolor severo y crónico si comprime el nervio, sin embargo, la presentación usual es la de una masa cervical asintomática^{5,6} como en el caso presentado. Esto se debe a que la fascia que envuelve la cadena simpática cervical es relativamente laxa y su compresión es rara.⁷

El lugar de origen más común para los schwannomas es la región de cabeza y cuello, pero pueden desarrollarse en cualquier nervio periférico, par craneal o

nervio autonómico que posea una vaina de Schwann.^{3,8,9} En cabeza y cuello, pueden originarse de los nervios glosofaríngeo, vago, accesorio o hipogloso, y de la cadena simpática cervical. También es posible que estén asociados con condiciones genéticas como neurofibromatosis, tanto tipo 1 como tipo 2.¹⁰⁻¹²

Las masas en la región cervical en pacientes pediátricos son relativamente comunes y generalmente se atribuyen a nodos linfáticos reactivos. Tumores de origen neurogénico son raros y constituyen aproximadamente 2% de las lesiones benignas no linfáticas en esta región. Causas más comunes son quistes sebáceos (34%), seguidos de quistes tiroglosos (13%), quiste branquial (9%) y quiste dermoide (9%).^{1,3,13} Cerca del 10% de schwannomas ocurren en pacientes menores de 21 años y son más comunes en adultos. Entre el 25 y 45% de schwannomas reportados se encuentran en la región de cabeza y cuello, esto incluye la cavidad intracraneal, oral, nasal, senos paranasales, laringe y cuero cabelludo. Casos reportados de schwannomas en la región cervical en pacientes pediátricos involucran a nasofaringe, cuello y laringe. El lado lateral del cuello es la ubicación extracraneal más común de los schwannomas y el nervio vago es el par craneal usualmente afectado. Los schwannomas pueden originarse incluso de la superficie flexora de las extremidades superiores e inferiores.^{2,3,14}

Para realizar el diagnóstico de schwannoma es necesario un alto índice de sospecha clínica. La tomografía computarizada, resonancia magnética y angiografía son necesarias como soporte diagnóstico. Una biopsia incisional no siempre es posible por la naturaleza vascular de estos tumores, que puede llevar a una hemorragia moderada,^{1,3,7} como en nuestro caso. La escisión quirúrgica y prueba histopatológica confirman el diagnóstico.

Histológicamente, los schwannomas presentan dos patrones: Antoni A y Antoni B. El tejido Antoni A incluye los cuerpos de Verocay con núcleos con tendencia a disponerse en empalizada periférica alrededor de una masa central de citoplasma. El tejido Antoni B, en cambio, está formado por un estroma en el cual las fibras y células no forman un patrón distintivo.^{1,4,15} Ambos patrones pueden estar presentes al mismo tiempo en una muestra histopatológica.

La escisión total del tumor es el tratamiento de elección. Ya que el schwannoma es un tumor usualmente solitario y rodeado de una cápsula, esta debe ser removida en la medida de lo posible para evitar recurrencias.^{1,4,16} Las complicaciones postquirúrgicas son raras y dependen de cuan afectados estén los nervios involucrados. La más común es ronquera, seguida de aspiración y parálisis de los pares craneales IX, XI y XII. Sin embargo, el pronóstico para este tipo de tumores es excelente y las recurrencias son raras.^{1,3,6,7}

Conclusión

Los schwannomas de cabeza y cuello son lesiones benignas y de crecimiento lento. Son más comunes en adultos y muy raros en pacientes pediátricos, por lo que decidimos reportar el caso presentado. Para realizar el diagnóstico, es importante un alto índice de sospecha clínica. La TC y RMN juegan papeles importantes en el diagnóstico. La escisión quirúrgica total es el tratamiento de elección, con excelente pronóstico, baja recurrencia y raras complicaciones postquirúrgicas. Creemos que, a pesar de su baja incidencia, se debe considerar un schwannoma como posibilidad diagnóstica en casos de masas cervicales en pacientes pediátricos, y que un manejo multidisciplinario y cooperación entre equipos clínicos y quirúrgicos es esencial para la detección y manejo de este tipo de tumores, especialmente en la población pediátrica.

Bibliografía

1. Keane E, Francis E., Paran S. A Rare Case of Paediatric Neck Swelling: Cervical Sympathetic Chain Schwannoma. *Case Rep Otolaryngol.* 2013;2013:3.
2. Liu H, Yu S, Li G. Extracranial head and neck schwannomas: a study of the nerve of origin. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2011;268(9):1343-7.
3. Gaikwad N, Uttam S, Wadkar G, Chiplunkar D. Schwannoma of the Cervical Vagus Nerve in a Child: A Case Report. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;65(1):188-91.
4. Yin L, Ma Z, Li C, Luo S. Unilateral Vestibular Schwannomas in Childhood Without Evidence of Neurofibromatosis: Experience of 10 Patients at a Single Institute. *Turk Neurosurg.* 2015;27(3):333-8.
5. Al-Ghamdi S, Black M, Lanfond G. Extracranial head and neck schwannomas. *J Otolaryngol.* 1992;21(3):186-8.
6. Wilson J, McLaren K, McIntyre M, Von Haake N, Maran A. Nerve Sheath tumors of the head and neck. *Ear Nose Throat J.* 1988;67:103-10.
7. Al-Abri R, Kumar S, Chopra P, Saparamadu P. Schwannoma of the cervical sympathetic chain. *Sultan Qaboos Univ Med Sci J.* 2011;11(3):403-6.
8. Souza J., Williams J., Dalton M., Solis M. Schwannoma of the cervical sympathetic chain: it's not a carotid body tumor. *Am Surg.* 2000;66(1):52-5.
9. Iacconi P, Faggioni M, De Bartolomeis C, Caldarelli C. Cervical sympathetic chain schwannoma: a case report. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2012;32(2):133-6.
10. Ellis M, Cheshier S, Sharma S, Armstrong D. Intracerebral malignant peripheral nerve sheath tumor in a child with neurofibromatosis Type 1 and middle cerebral artery aneurysm treated with endovascular coil embolization: Case report. *J Neurosurg Pediatr.* 2011;8:346-52.

11. Scott W, Koral K, Margraf L, Klesse L, Sacco D. Intracerebral schwannomas: a rare disease with varying natural history. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;12:6–12.
12. Choi JW, Lee J, Phi J, Wang K, Chung H, Paek S. Clinical course of vestibular schwannoma in pediatric neurofibromatosis Type 2. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;13:650–7.
13. Devendra S, Pinjala R. Schwannoma of the cervical vagus nerve: a case report review of the literature. *Internet J Surg.* 2006;7(2):27.
14. Abdullah T, Al-Otieschan Z. Schwannoma of the larynx: two case reports and review of literature. *J Otolaryngol.* 1996;25(6):412–5.
15. Das Gupta T., Brasfield R., Strong E., Hajdu S. Benign solitary schwannomas (neurilemmomas). *Cancer.* 1969;24(2):355–66.
16. Sheridan M, Yim D. Cervical sympathetic schwannoma: a case report and review of the English literature. *Otolaryngology.* 1997;117(6):206–7.

Encefalitis Límbica Autoinmune Asociada a Anticuerpos LGI1: Presentación de un Caso y Revisión de la Bibliografía

Autoimmune Limbic Encephalitis Associated With LGI1 Antibodies: Case Report And Review Of The Literature

María Pilar Navarro-Pérez, Elena Bellosta-Diago, Cristina Pérez-Lázaro, Sonia Santos-Lasaosa, José Ángel Mauri-Llerda

Resumen

Introducción: La encefalitis asociada a anticuerpos dirigidos contra la proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina (LGI1) es una entidad poco frecuente de inicio subagudo que se caracteriza clínicamente por la presencia de alteraciones cognitivas, alteraciones conductuales y crisis epilépticas. El pronóstico en la mayoría de los casos es favorable aunque son frecuentes los déficits amnésicos residuales. **Caso clínico:** Mujer de 76 años que comenzó de manera súbita con una serie de crisis tónico – clónicas generalizadas y posterior alteración del nivel de consciencia. Se inició tratamiento anticonvulsivante con discreta mejoría clínica. En la resonancia magnética realizada durante el ingreso se observó hiperintensidad en hipocampo izquierdo en secuencias T2 y T2-FLAIR. Ante la sospecha de encefalitis límbica autoinmune se inició tratamiento inmunomodulador con corticoesteroides e inmunoglobulinas con mejoría clínica. Posteriormente se detectaron anticuerpos anti – LGI1 en líquido cefalorraquídeo. **Conclusiones:** La encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos anti-LGI1 puede producir clínica neurológica variada y orden de instauración variable, incluso en ocasiones agudo. El tratamiento con inmunoterapia precoz es importante tanto para la mejoría clínica en la fase aguda como para el pronóstico a largo plazo.

Palabras clave: encefalitis, anticuerpos LGI1

Abstract

Introduction: Leucine rich glioma inactivated protein 1 (LGI1) antibody encephalitis is a rare disease characterized by subacute memory impairment, behavioral disorders and epileptic seizures. Even most cases have a good outcome, residual cognitive deficits are common. **Case report:** 76-year-old woman who started with acute onset generalized tonic – clonic seizures and subsequent impaired level of consciousness. Antiepileptic treatment was started with slight clinical improvement. In magnetic resonance imaging performed during admission left hippocampal hyperintensity was seen in T2 and T2-FLAIR sequences. As autoimmune limbic encephalitis was suspected, immunomodulatory treatment with intravenous corticosteroids and immunoglobulins was started with clinical improvement. Afterwards, anti –LGI1 antibodies were positive in cerebrospinal fluid testing. **Conclusions:** anti – LGI1 antibody related encephalitis can produce different neurological manifestations and diverse onset, even acute. Early immunomodulatory treatment is important to improve both clinical manifestations and long – term outcome.

Keywords: encephalitis, LGI1 antibodies

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 3, 2019

Introducción

Las encefalitis autoinmunes son un grupo de enfermedades producidas por anticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos neuronales y que cursan con diversos síntomas neurológicos y psiquiátricos. Entre los antígenos de superficie neuronal más frecuentemente implicados se encuentra el complejo proteico del canal de potasio

dependiente de voltaje (VGKC). Los dos antígenos principales de este complejo, son la la proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina (leucine rich glioma inactivated protein 1 [LGI1]) y a la proteína similar 2 asociada a contactina (contactin-associated protein-like 2 [Caspr2])!

La encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos dirigidos contra LGI1 es una entidad neurológica de curso

subagudo que se caracteriza por la presencia de alteraciones cognitivas y conductuales, trastornos del sueño y crisis epilépticas.¹ El diagnóstico se realiza en base a la clínica, siendo características la presencia de crisis distónicas faciobraquiales (FBDS) y se confirma con la presencia de anticuerpos anti LGI1 en suero y/o líquido cefalorraquídeo (LCR).^{2,3} La presencia de hiperintensidad temporal medial uni o bilateralmente en la resonancia magnética cerebral es frecuente basales.²⁻⁴ En la mayoría de los pacientes los síntomas responden al tratamiento inmunomodulador con corticoesteroides, inmunoglobulinas y plasmaféresis.²⁻⁴

A continuación describimos la evolución clínica de una paciente con una presentación inicial atípica de encefalitis autoinmune por anticuerpos anti LGI1 y realizamos una revisión de la literatura.

Caso Clínico

Mujer de 76 años con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina y atenolol. Es remitida a Urgencias por presentar un episodio de pérdida de conocimiento súbito acompañado de rigidez y movimientos tónico-clónicos generalizados con traumatismo craneoencefálico secundario. Mientras es atendida en domicilio por el servicio de emergencias, presenta tres episodios más, sin recuperación del nivel de conciencia entre los mismos y se objetiva temperatura de 38,8°C. Previamente al episodio, la paciente se encontraba totalmente asintomática. Únicamente, su marido refirió encontrarla discretamente confusa en las horas previas al episodio.

En la exploración en el servicio de urgencias la paciente se encontraba estuporosa, Glasgow 10 (O4M5V1). Pupilas isocóricas y normorreactivas. Presentaba apertura ocular espontánea e intentaba localizar visualmente ante estimulación verbal, aunque impresionaba de heminegligencia y posible hemianopsia homónima derechas. No obedecía órdenes. Presentaba una hemiparesia derecha con un balance motor 1/5. La exploración de la sensibilidad no fue valorable. Reflejos osteotendinosos estaban presentes y eran simétricos en las cuatro extremidades. El reflejo cutáneo plantar era flexor izquierdo e indiferente derecho.

En las pruebas complementarias realizadas en Urgencias destacaba una leucocitosis (21000 leucocitos/mm³) con neutrofilia (75,7%), pH 7,05, pO₂ 86 mmHg, pCO₂ 56 mm Hg, HCO₃ 14.8 mmol/L, Lactato basal 13.6 mmol/L. En la tomografía computerizada (TC) cerebral no se observaron alteraciones agudas significativas. Ante la presencia de fiebre y leucocitosis se realizó punción lumbar para descartar proceso infeccioso del sistema nervioso central. En el estudio urgente de líquido cefalorraquídeo no se encontraron alteraciones significativas (hematíes 2120 /mm³, leucocitos 2 /mm³, glucosa 126 mg/dL, proteínas totales 0.51 g/L).

Tras descartarse la presencia de infección del SNC y de proceso vascular cerebral agudo, ingresó en el Servicio de Neurología con tratamiento antiepiléptico para completar el estudio etiológico. Durante las primeras horas de su estancia en planta presentó varias crisis epilépticas y empeoramiento del nivel de conciencia motivo por el cual precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Ante la sospecha de encefalitis autoinmune se inició tratamiento combinado con metilprednisolona (1 g/día durante 5 días) e inmunoglobulinas humanas vía intravenosa (0,4 g/Kg/día durante 5 días). La paciente presentó importante mejoría clínica, con total resolución de las crisis epilépticas y mejoría del nivel de conciencia. En la resonancia magnética cerebral se observó una hiperintensidad en hipocampo izquierdo en secuencias T2 y T2/FLAIR con restricción de la difusión hídrica en secuencia DWI. Los resultados del análisis del LCR presentaron positividad para anticuerpos anti LGI1. Se realizó un estudio etiológico completo incluyendo TC torácico-abdominal, PET-TC, valoración ginecológica y valoración por servicio de digestivo, que no mostró la existencia de proceso neoplásico subyacente. Progresivamente la paciente presentó mejoría clínica durante su ingreso, presentando al alta una alteración de la memoria inmediata.

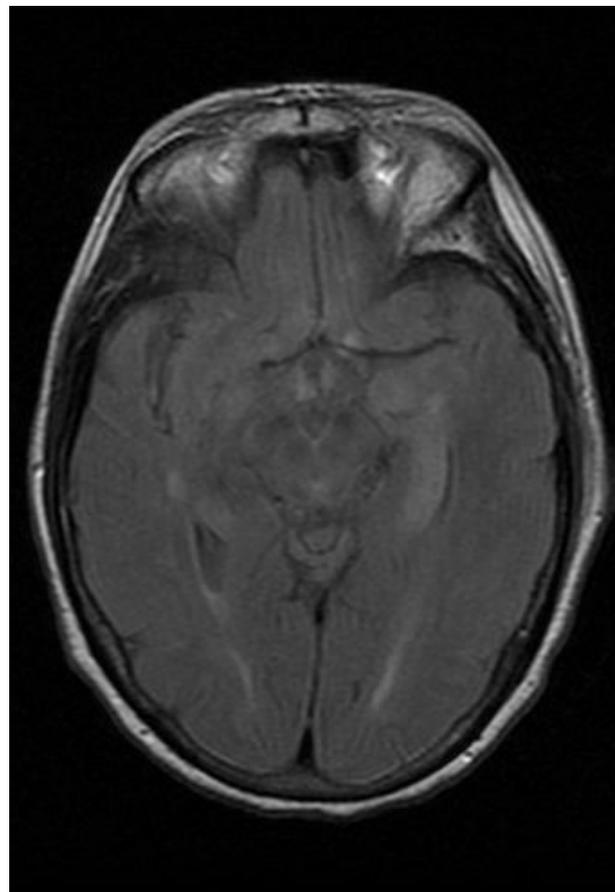


Figura 1. RMN cerebral secuencia T2 – FLAIR en la que se observa hiperintensidad en hipocampo izquierdo.

Discusión

Los anticuerpos anti-LGI1 fueron descritos por primera vez en 2010.¹ La proteína LGI1 forma parte del complejo del canal de potasio dependiente de voltaje (VGKC). Los VGKCs están presentes en la membrana de neuronas tanto del sistema nervioso central como del sistema nervioso periférico, donde ejercen su acción como mediadores de la repolarización tras el potencial de acción. Esta proteína es secretada al espacio sináptico donde actúa como ligando entre la proteína transmembrana presináptica ADAMS23 y la postsináptica ADAMS22, formando un complejo proteínico transináptico que regula la transmisión mediada por receptores del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA).⁵ Los anticuerpos anti-LGI1 neutralizan el complejo proteínico transináptico y producen una reducción de receptores AMPAR.⁶ Esta disminución de receptores AMPAR en las interneuronas inhibitorias produciría un aumento de la excitabilidad del hipocampo.⁷

En la mayoría de los casos, la presencia de anticuerpos anti-LGI1 se manifiesta en forma de encefalitis límbica, sin embargo, pueden producir otros cuadros menos frecuentes como el síndrome de Morvan.¹ Aunque los datos epidemiológicos de la encefalitis límbica por anticuerpos anti-LGI1 no se conocen con exactitud, en la población holandesa se ha estimado una incidencia anual de 0,83 casos/millón de habitantes.² La presentación clínica característica es un cuadro de evolución subaguda que cursa con alteraciones cognitivas, alteraciones psiquiátricas y del comportamiento, desorientación, trastornos del sueño y crisis epilépticas.

Se han descrito tres tipos de crisis epilépticas: Convulsiones distónicas faciobraquiales (FBDS), crisis focales y crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG). Las FBDS son características de la encefalitis anti-LGI1 y están presentes entre el 47–72% de los casos.^{2,8,9} Las FBDS son contracciones tónicas involuntarias que afectan al brazo y en ocasiones a la cara y/o a la pierna ipsilateral, de pocos segundos de duración (habitualmente < 3 s) que ocurren con una frecuencia de hasta 100 veces al día.^{2,8} Estas crisis son generalmente resistentes al tratamiento antiepiléptico, pero presentan buena respuesta al tratamiento inmunomodulador. Además, un reciente estudio relaciona el cese de las FBDS con menor desarrollo de deterioro cognitivo residual.¹⁰ Las crisis epilépticas focales presentan predominantemente semiología discognitiva y autonómica. Al igual que en nuestro caso, previamente se han reportado casos con crisis pilomotoras. Aunque también ocurren varias veces al día, son en la mayoría de los casos sutiles, y pueden pasar desapercibidas.^{11,12} Las CTCG ocurren en aproximadamente el 60% de los casos. Característicamente, tienen lugar de manera más tardía, durante la fase más grave y ocurren de media en 3 o 4 ocasiones durante el curso de la enfermedad.^{2,13} El electroencefalo-

grama (EEG) interictal muestra descargas epilépticas o enlentecimiento focal. Las crisis epilépticas focales y las CTCG se correlacionan con descargas epileptiformes en el EEG.^{12,13} Durante las FBDS no se han encontrado descargas epileptiformes, sin embargo, se ha observado la presencia de una onda lenta frontal contralateral y también se ha descrito una actividad electrodecremental generalizada unos 500 ms antes de las FBDS.^{13,14} Los hallazgos electrofisiológicos y radiológicos durante las crisis epilépticas indican que tanto el hipocampo como la corteza motora actúan como diana para estos anticuerpos.¹³ Sin embargo, las alteraciones clínicas y electroencefalográficas multifocales registradas en estos pacientes sugieren una hiperexcitabilidad cerebral difusa.¹²

Las alteraciones cognitivas más frecuentes son la alteración de la memoria reciente y la desorientación. Las alteraciones conductuales incluyen apatía, depresión y ansiedad.³ Hasta el 50% de los pacientes presentan alteraciones del sueño, entre las que se encuentra el insomnio y las alteraciones del sueño REM.¹⁵

En las pruebas complementarias, es frecuente la presencia de hiponatremia.^{1-3,16} La mayoría de los pacientes presentan hiperintensidad del lóbulo temporal medial unilateral o bilateral en la RMN cerebral y en algunos pacientes con FBDS se ha descrito hiperintensidad en los ganglios basales.^{2,4} El estudio bioquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele ser normal, aunque puede presentar discreta pleocitosis.³ La detección de los anticuerpos se puede realizar tanto en LCR como en suero. Los hallazgos en cuanto a la sensibilidad de detección en estudios previos son contradictorios, por lo tanto, se recomienda la determinación tanto en suero como en LCR.^{2,3} Además, aunque la asociación a tumores es infrecuente,¹ se debe realizar un estudio extenso complementario ya que en los estudios reportados hasta el momento se ha encontrado hasta en un 11% de los casos neoplasia subyacente.^{1-4,8,17,18}

La inmunoterapia precoz con corticoides intravenosos, inmunoglobulinas y/o plasmaféresis es el tratamiento de elección. Ha demostrado su eficacia en la remisión de las crisis epilépticas y se ha asociado con mejoría de las secuelas cognitivas a largo plazo.^{2,4} Algunos estudios sugieren, una vez superada la fase aguda, la asociación de inmunoterapia a largo plazo para disminuir las complicaciones, secuelas y recurrencias.^{8,10,19,20} La persistencia de secuelas es importante, siendo las más frecuentes la apatía, los trastornos de memoria y la desorientación espacial.⁴ En los estudios con seguimiento a largo plazo se ha observado esclerosis temporal mesial y atrofia hipocámpica.^{2,4} También son frecuentes las recaídas (entre el 27–35% en los estudios con seguimiento mayor a 2 años) y pueden ocurrir varios años después de la enfermedad.^{2,3} Estos dos factores determinan que el pronóstico de la enfermedad sea variable, por lo general favorable, aunque en ocasiones letal, con una tasa de mortalidad

estimada entre el 6–19%.^{2,3} Se han identificado factores de mal pronóstico como la ausencia de respuesta al tratamiento inmunomodulador de primera línea y la presencia de recaídas clínicas.³

En conclusión, la encefalitis límbica por anticuerpos anti-LGII es una entidad poco frecuente que puede presentar diversas manifestaciones neurológicas y psiquiátricas, en ocasiones sutiles, lo que puede dificultar el diagnóstico. El tratamiento inmunomodulador precoz es esencial tanto para la remisión de las crisis epilépticas como para mejorar el pronóstico a largo plazo. Es necesario un seguimiento estrecho de estos pacientes dado que es posible la existencia de recidivas incluso varios años después del episodio inicial.

Referencias

1. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettigill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010; 133(9): 2734–2748.
2. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, De Bruijn M A, et al. Anti-LGII encephalitis Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 2016; 87(14): 1449-1456.
3. Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, Sabater L, Martínez-Hernández E, Hara M, et al. Anti-LGII-associated cognitive impairment Presentation and long-term outcome. *Neurology* 2016; 87(8): 759-765.
4. Finke C, Prüss H, Heine J, Reuter S, Kopp UA, Wegner, F, et al. Evaluation of cognitive deficits and structural hippocampal damage in encephalitis with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibodies. *JAMA neurol* 2017; 74(1): 50-59.
5. Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, Watanabe A, Yokoi N, Tabuchi K, et al. Disruption of LGII-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(8): 3799-3804.
6. Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, Miyazaki T, Yokoi N, Takashima H, et al. Autoantibodies to epilepsy-related LGII in limbic encephalitis neutralize LGII-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *J Neurosci* 2013; 33(46): 18161-18174.
7. Fukata Y, Adesnik H, Iwanaga T, Bredt DS, Nicoll RA, Fukata M. Epilepsy-related ligand/receptor complex LGII and ADAM22 regulate synaptic transmission. *Science* 2006; 313(5794): 1792-1795.
8. Shin YW, Lee ST, Shin JW, Moon J, Lim JA, Byun JI, et al. VGKC-complex/LGII-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *J Neuroimmunol* 2013; 265(1): 75-81.
9. Wang M, Cao X, Liu Q, Ma W, Guo X, Liu X. Clinical features of limbic encephalitis with LGII antibody. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 1589.
10. Thompson J, Bi M, Murchison AG, Makuch M, Bien CG, Chu K, et al. The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. *Brain* 2018; 141(2): 348-356.
11. Rocamora R, Becerra JL, Fossas P, Gomez M, Vivanco-Hidalgo RM, Mauri JA, Molins A. Piliomotor seizures: an autonomic semiology of limbic encephalitis?. *Seizure* 2014; 23(8): 670-673.
12. Aurangzeb S, Symmonds M, Knight RK, Kennett R, Wehner T, Irani SR. LGII-antibody encephalitis is characterised by frequent, multifocal clinical and subclinical seizures. *Seizure* 2017; 50: 14-17.
13. Navarro V, Kas A, Apartis E, Chami L, Rogemond V, Levy P, et al. Motor cortex and hippocampus are the two main cortical targets in LGII-antibody encephalitis. *Brain* 2016; 139(4): 1079–1093.
14. Wennberg R, Steriade C, Chen R, Andrade D. Frontal infraslow activity marks the motor spasms of anti-LGII encephalitis. *Clinical Neurophysiol* 2018; 129(1): 59-68.
15. Iranzo A, Graus F, Clover L, Morera J, Bruna J, Vilar C. Rapid eye movement sleep behaviour disorder and potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2006; 59: 178-181.
16. Gao L, Liu A, Zhan S, Wang L, Li L, Guan L, et al. Clinical characterization of autoimmune LGII antibody limbic encephalitis. *Epilepsy Behav* 2016; 56: 165-169.
17. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. Investigation of LGII as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010; 9(8): 776-785.
18. Celicanin M, Blaabjerg M, Maersk Moller C, Beniczky S, Marner L, Thomsen C, et al. Autoimmune encephalitis associated with voltage gated potassium channels complex and leucine rich glioma inactivated 1 antibodies—a national cohort study. *European journal of neurology* 2017; 24(8): 999-1005.
19. Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, Rosenthal CR, Schneider SA, Pettingill P, et al. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain* 2013; 136(10): 3151-3162.
20. Malter MP, Frisch C, Schoene-Bake JC, Helmstaedter C, Wandinger KP, Stoecker W, et al. Outcome of limbic encephalitis with VGKC-complex antibodies: relation to antigenic specificity. *J Neurol* 2014; 261(9): 1695-1705.

Disfunción Mioneural Periférica Como Único Elemento Para el Diagnóstico de la Distrofia Miotónica Tipo I.

Myoneural Dysfunction For The Diagnosis Of Myotonic Dystrophy Type I

Andrés Ruiz-Flores,¹ Katherine Simbaña-Rivera,² Lenin Gómez-Barreno,² Clara Paz,³ Eduardo Vasconez,²
Alfredo Borrero,⁴ María Emilia Arteaga-Espinosa,⁵ Esteban Ortiz-Prado²

Resumen

La distrofia miotónica tipo I, también conocida como enfermedad de Steinert, es un trastorno multisistémico que afecta principalmente al sistema músculo esquelético y liso, así como al ojo, corazón, sistema endócrino y sistema nervioso central. Esta patología es infrecuente y se caracteriza por miotonía generalizada y daño multiorgánico. Su expresión clínica es variable, pero en la mayoría de los casos se presenta un grado variable de debilidad muscular, arritmias cardíacas y otros trastornos de la conducción, alteraciones endócrinas, trastornos del sueño, cataratas y calvicie. Esta es una enfermedad hereditaria con tres fenotipos reconocibles: leve, clásico y congénito. Dependiendo de su presentación puede tener mal pronóstico y una progresión usualmente rápida, la misma que carece de un tratamiento efectivo. **Presentación del caso:** Paciente femenina de 54 años que ingresa al Servicio de Traumatología del Hospital San Vicente de Paul de Ibarra, Ecuador por presentar una fractura de fémur izquierdo resultante de una caída desde su silla de ruedas. Durante la hospitalización la paciente presenta insuficiencia respiratoria tipo II sin causa aparente por lo cual es ingresada a UCI para soporte ventilatorio. La paciente presenta dificultad para lograr el destete ventilatorio debido a la debilidad muscular distal y proximal. La electromiografía revela un patrón miopático compatible con el diagnóstico de distrofia miotónica tipo I. Se realiza traqueotomía y es dada de alta para seguimiento por el servicio de Medicina Interna. Se sugiere la realización de estudio molecular diagnóstico. **Conclusiones:** El estudio molecular es la opción diagnóstica indicada para determinar con certeza la presencia de la distrofia miotónica tipo I, además de permitir determinar su severidad dependiendo del número de repetidos. Sin embargo, las limitaciones de recursos en el presente caso forzaron a que se busquen evidencias para el diagnóstico a través de la electromiografía. Hasta le alta, el tratamiento sigue siendo sintomático. Debido a que su modo de herencia es autosómico dominante, por expansión de trinucleótidos, se debe buscar familiares que pueden encontrarse asintomáticos y podrían tener esta patología.

Palabras clave: Distrofia muscular, inicio tardío, electromiografía, patrón miotónico.

Abstract

Myotonic dystrophy type 1, also known as Steinert's disease, is a multisystemic disorder that primarily affects the skeletal and smooth muscle, as well as the eye, heart, endocrine system and central nervous system. This pathology is uncommon and is characterized by generalized myotonia and multiorgan damage. Its clinical expression is variable, but in most cases, there is a variable degree of muscle weakness, cardiac arrhythmias and other conduction disorders, endocrine disorders, sleep disorders, cataracts and baldness. This is a hereditary disease with three recognizable phenotypes: mild, classic and congenital. Depending on the presentation, it may show poor prognosis and a usually rapid progression, which lacks of effective treatment. **Case presentation:** 54-year-old female patient who enters the Traumatology service of San Vicente de Paul Hospital in Ibarra, Ecuador for presenting a left femur fracture resulting from a fall of her own height. During hospitalization, the patient presented with type II respiratory failure without apparent cause, so she was admitted to the ICU for ventilatory support. The patient had difficulty achieving ventilatory weaning due to distal and proximal muscle weakness. Electromyography reveals a myopathic pattern compatible with the diagnosis of myotonic dystrophy type I. A tracheotomy was performed, and she was discharged for follow-up by the Internal Medicine service. The performance of a molecular diagnostic study was suggested. **Conclusions:** The molecular study is the diagnostic gold standard to determine with certainty the presence of myotonic dystrophy type I, besides allowing to determine its severity depending on the number of repeated. However, resource limitations in the present case forced evidence to be sought for diagnosis through electromyography. The treatment remains symptomatic. Because of its inheritance pattern being autosomal dominant, due to the expansion of trinucleotides, family members must be evaluated because they may have the diagnosis even though asymptomatic.

Keywords: Muscular dystrophy, late onset, electromyography, myotonic pattern.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 3, 2019

¹Médico residente, Terapia intensiva – Hospital San Vicente de Paul, Ibarra, Ecuador

²One Health Research Group, Faculty of Medicine, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador

³Escuela de Psicología, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador

⁴Facultad de Medicina, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador y Departamento de Genética, Gynemedic, Ciudad de México, México

Correspondencia:

Esteban Ortiz-Prado

One Health Research Group, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador Calle de los Colimes y Avenida De los Granados, Quito 170137, Ecuador

E-mail: e.ortizprado@gmail.com

Phone: +593995760693

Introducción

La distrofia miotónica tipo I (CIE-10 G71.1) es un trastorno muscular de carácter genético, que se manifiesta principalmente en adultos. Es una enfermedad autosómica dominante causada por la expansión del trinucleótido citosina-timina-guanina (CTG) en la región no codificante del gen *DMPK*, que se encuentra en el brazo largo (q) del cromosoma 19 (19q13.3).^{1,2} Es una enfermedad de presentación variada, con marcada expresión muscular a manera de miotonia y con tres fenotipos reconocibles: leve, clásico y congénito, mismos que son condicionados por la cantidad de repetidos CTG.

Este síndrome se acompaña también de múltiples alteraciones sistémicas, debido a que la proteína codificada por este gen, desempeña una función primordial dentro del proceso de transmisión de los impulsos neurológicos entre las células musculares, las cerebrales y las cardíacas. Es considerada como una enfermedad con una amplia variabilidad fenotípica³ debido al mosaicismosomático de cada órgano, lo que hace que el tratamiento ideal deba ser individualizado para cada paciente, sin embargo en varios lugares, este manejo es imposible.⁴

El comprender los mecanismos fisiopatológicos es fundamental para el entendimiento de la enfermedad ya que las complicaciones en los distintos aparatos y sistemas representa un reto para médicos y genetistas.⁴

Genética molecular

El gen *DMPK* tiene 14 exones que cubren aproximadamente 13 kb de ADN genómico. Los alelos normales tienen de 5 a 34 repeticiones CTG. Los alelos con 35 a 49 repeticiones CTG son alelos mutables normales o de premutación. Por lo que las personas con expansiones de CTG en el rango de premutación no tienen síntomas, pero sus hijos tienen un mayor riesgo de heredar un tamaño de repetición más grande y, por lo tanto, manifestar la enfermedad. Este fenómeno se conoce como anticipación, en donde debido a la inestabilidad meiótica del trinucleótido, en cada generación la expansión puede ser mayor. Presentándose de manera más severa y a edades más tempranas en cada generación.⁵

En pacientes con distrofia miotónica tipo 1, la expansión del trinucleótido (CTG) varía de 50 repetidos a varios miles, las cuales muestran una mayor inestabilidad hacia la expansión. Los pacientes con distrofia miotónica de inicio en adultos tipo 1 llevan más de 100 repeticiones, y aquellos con la presentación congénita tienen más de 1000 repeticiones. Un factor determinante para mayor inestabilidad es cuando el alelo mutado es heredado por lado materno.⁶

Por lo tanto, en la distrofia miotónica tipo 1, la longitud de expansión repetida es predictiva de la gravedad clínica y la edad de inicio. La longitud del alelo progenitor es el principal modificador de la edad de inicio y se altera

por el nivel de inestabilidad en los tejidos somáticos (denominado inestabilidad somática), que parece ser altamente heredable y podría estar relacionado con modificadores de acción trans específicos de cada individuo, eso podría contribuir al desarrollo del cáncer y el envejecimiento.⁶

Epidemiología.

La prevalencia combinada de las distrofias miotónicas se estimó en 1 de cada 8000 según la evaluación clínica.^{7,8} Sin embargo, las estimaciones de prevalencia varían ampliamente para diferentes poblaciones. Se ha informado una alta prevalencia en el norte de Suecia, la región de Quebec en Canadá y la región vasca de España. Los resultados de un estudio de genética de poblaciones en Finlandia mostraron que la frecuencia de la mutación de la distrofia miotónica tipo 2 (1/1830) puede ser mucho mayor que eso para las mutaciones tipo 1 (1/2760) en la misma población.⁷ No existen datos de la prevalencia de esta enfermedad en Ecuador y no se han encontrado literatura sobre el tema en América Latina. Sin embargo, se considera que la prevalencia global es de 1 en cada 20.000 recién nacidos vivos.⁹

Clínica

Los pacientes con DM1 se pueden dividir en tres categorías principales: congénita, clásica y leve;²¹ cada una de las cuales presenta características clínicas específicas y problemas de manejo.

La DM1 congénita muestra un fenotipo clínico grave y debe considerarse una forma temprana y severa de la enfermedad.¹⁰ A menudo se presenta antes del nacimiento con antecedentes prenatales de polihidramnios y movimientos fetales reducidos pero puede ser desde el nacimiento hasta los 10 años, el número de repetidos CTG es mayor a 1.000.^{10,21} Después del parto, las características principales son debilidad generalizada grave, hipotonía y afectación respiratoria. Una característica de los bebés afectados es el labio superior "en forma de pez", un labio superior en forma de V invertido que es característico de debilidad facial severa y causa llanto débil e incapacidad para succionar. La mortalidad por insuficiencia respiratoria es alta. Los bebés sobrevivientes experimentan una mejora gradual en la función motora, pueden tragar y ventilar independientemente.¹² Casi todos los niños con la forma congénita pueden caminar, aunque con gran dificultad. Los hitos cognitivos y motores se retrasan y todos los pacientes desarrollan dificultades de aprendizaje y requieren educación especial.^{8,13} A pesar del fenotipo muscular severo, la miotonia clínica no es una característica presente en el período neonatal ni se puede identificar por medio de electromiografía (EMG). Los pacientes a menudo desarrollan problemas graves por complicaciones cardiorrespiratorias en su tercera y cuarta década.⁸ La expectativa de vida, en promedio, es de 45 años.²¹

La DM1 clásica tiene una edad de presentación que puede variar desde los 10 a los 30 años, el número de repetidos CTG oscila entre ~100 a ~1,000. El diagnóstico a menudo no se realiza en adolescentes afectados al no presentar síntomas característicos de distrofia muscular y tener antecedentes familiares aparentemente negativos. Los casos de DM1 que acuden a la atención médica durante la infancia suelen manifestar anomalías del desarrollo que son menos graves que las observadas en los casos de inicio congénito. Estos pacientes tienen déficit cognitivo y dificultad en el aprendizaje.¹⁴ Similar a los casos congénitos, las características degenerativas a menudo se desarrollan a medida que estos niños alcanzan la edad adulta. Cada vez hay más evidencia de anomalías de conducción tempranas, y desde la edad de 10 años, los electrocardiogramas anuales y la consideración de los estudios electrofisiológicos deben ser parte del tratamiento de rutina.⁸

Las características principales de la DM1 clásica ya en la edad adulta son: debilidad muscular distal, lo que dificulta la realización de tareas que requieren una destreza fina de las manos y la caída del pie, y la debilidad facial y la emaciación, lo que da lugar a la ptosis y la típica facies miopática inexpresiva. Los flexores del cuello y los flexores de dedos / muñecas también están comúnmente involucrados. El agarre y la miotonía por percusión son características regulares, por lo que comúnmente es un síntoma reportado por los pacientes, al no poder relajar la mano después de una contracción sencilla en actividades cotidianas, como sostenerse del tubo en un bus, tomar un objeto, etc., sin embargo, la miotonía afecta a otros músculos, incluidos los músculos bulbares, de la lengua o faciales, lo que causa problemas para hablar, masticar y tragar.¹⁵ La elevación del suero de creatinfosfoquinasa (CPK) está presente. La afectación cardíaca es común e incluye anomalías de conducción con arritmias y bloqueos de conducción que contribuyen significativamente a la morbilidad y mortalidad de la enfermedad. En algunos pacientes y familias, se puede observar miocardiopatía dilatada.¹⁶ Los episodios de apnea nocturna y somnolencia diurna son una manifestación común.¹⁷ La afectación del tracto gastrointestinal cubre el síndrome del intestino irritable, cálculos biliares sintomáticos y elevaciones de la gamma-glutamyltransferasa. Finalmente, las anomalías endocrinas incluyen atrofia testicular, hipoandrogenismo, resistencia a la insulina con diabetes mellitus tipo 2 y disfunción tiroidea.¹⁸ La expectativa de vida para la forma clásica, en promedio es de 48 a 55 años.²¹

La DM1 leve suele manifestarse en pacientes de inicio tardío o asintomáticos por un número bajo de repetidos CTG (50 a 150), se encuentran características limitadas en la evaluación clínica y paraclínica. Raramente se presentan miotonía, debilidad y somnolencia diurna excesiva. Las cataratas subcapsulares posteriores se desarrollan en la mayoría de los pacientes, en algunos de ellos a una edad temprana sin ningún otro síntoma muscular que

se desarrolle más adelante en su enfermedad.¹⁹ La expectativa de vida para la forma leve, es de 60 años a igual que la población general.²¹

Antes de que las pruebas de ADN estuvieran disponibles, habían muchos casos de diagnóstico errados, incluso cuando se usaban marcadores como evidencia EMG de miotonía y examen con lámpara de hendidura para las cataratas características. En pacientes con el subtipo leve, la búsqueda de cataratas es útil para identificar a personas portadoras de repetidos altamente inestables con riesgo de mayor amplificación y por lo tanto, un mayor riesgo de descendencia afectada con un fenotipo más severo.²⁰

Diagnóstico

El diagnóstico se puede realizar a través de distintos mecanismos, entre ellos la detección de niveles séricos de determinados compuestos bioquímicos.

Niveles de creatinfosfoquinasa: Los individuos sintomáticos pueden presentar elevación leve de creatinfosfoquinasa, de igual forma los pacientes asintomáticos no registran niveles altos de dicha enzima.²¹

Estudio neurofisiológico: La electromiografía es adecuada para iniciar pruebas de confirmación de distrofia miotónica. La electromiografía demuestra descargas miotónicas y unidades motoras de aspecto miopático, principalmente en musculatura distal.²²

Estas ondas positivas con frecuencia y amplitud decadente, les da un ruido distintivo, como si se tratara de un aeroplano desplomándose en picada o motor de motocicleta. El patrón presentado en la electromiografía usualmente presenta evidencia de rasgos miopáticos, con potenciales con características polifásicas ya sea de baja amplitud o con el típico patrón interferencial precoz. Estas variaciones son más frecuentes en músculos distales.¹⁴

En la prueba de ejercicio corto se demuestra una caída precoz, después del esfuerzo de cualquier intensidad, idéntico a lo que se ha descrito previamente en algunas de las canalopatías por trastorno en el gen que regula la codificación de los canales de cloro (por ejemplo la miotonías de Thomsen o de Becker).²³ Este debido a que en la miotonía de la Distrofia Miotónica de tipo I se produce cierta interferencia en la transcripción del gen que codifica la expresión de las proteínas responsables del funcionamiento de los canales de cloro, región genética mutada en las miotonías congénitas.⁴

Biopsia muscular: Es escaso el rol diagnóstico de la biopsia muscular, esto debido a la existencia de estudios moleculares. Pero puede llegar a tener una validez en la diferenciación de distrofia miotónica tipo 2 y miopatías inflamatorias cuando los signos y síntomas no son suficientes para diferenciarlas.²⁴ En contexto a lo mencionado al inicio, debido a la especificidad y sensibilidad de los test genéticos, sería innecesario indicar una biopsia muscular en un individuo con sospecha diagnóstica de DM1.²⁵

Resonancia magnética nuclear muscular: Debido a la disponibilidad de los exámenes genéticos, no se encuentra amplia evidencia acerca del uso de la resonancia magnética nuclear en casos de DM1.⁴ Se ha reportado afectación de musculo flexor profundo de los dedos, entre otros, en miembros superiores. Así mismo, de músculos como el tibial anterior, semimembranoso, etc., en miembros inferiores.²¹

Diagnóstico molecular: El diagnóstico de la DM1 se sustenta en la detección en la identificación de la anomalía o la aberración genética que ha sido ligada con la aparición de la enfermedad. Esta aberración se caracteriza por la presencia de un solo mecanismo mutacional relacionado con la expansión de trinucleótido repetidos de las secuencias CTG de alguna de las regiones no codificantes del gen DMPK, gen que se encuentra en el brazo largo (q) del cromosoma numero 19 (19q13.3). Los alelos normales tienen de 5 a 34 repeticiones. Existe una probabilidad del 50% que los hijos de padres afectados hereden este trastorno, por su patrón de herencia autosómico dominante.

Tratamiento

Hay diversos enfoques terapéuticos para el manejo sistémico de la distrofia miotónica tipo 1. La gran mayoría de estos enfoques se basan en la modificación de conductas relacionadas con el aumento de síntomas y signos. Algunas de estas medidas incluyen por ejemplo los soportes para los tobillos o las rodilleras, artefactos que pueden ayudar cuando la debilidad muscular marcada. Otros enfoques terapéuticos incluyen el tratamiento de comorbilidades como son los problemas cardíacos o los problemas oculares (ej: cataratas).

Presentación del caso

Información del paciente

Mujer adulta mayor, 69 años de edad, ecuatoriana, desde hace dos años requiere el uso de silla de ruedas por cuadriparesia presuntamente atribuida a evento cerebro vascular isquémico de etiología no bien definida, sin otro antecedente clínico o quirúrgico personal y/o familiar. Ingresada inicialmente al servicio de Traumatología en el Hospital San Vicente de Paul de Ibarra por fractura en fémur derecho al caer de su silla de ruedas. Los exámenes de laboratorio al ingreso son aparentemente normales según se evidencia en la tabla 1; paciente permanece 6 días en hospitalización de traumatología inmovilizada, asintomática, en compensación metabólica y en espera de resolución quirúrgica.

Hallazgos clínicos

Al sexto día de hospitalización paciente presenta deterioro en el nivel de conciencia, Glasgow 10/15 (M5V2O3) regular mecánica ventilatoria, llama la atención expansibilidad torácica disminuida, realizan control gasométrico donde se evidencia acidosis respiratoria con pCO₂ hasta 72.9 por lo cual, se procede a orointubación endotraqueal

e ingreso para manejo ventilatorio y estudio de las posibles etiologías de la insuficiencia respiratoria tipo II. Se evidencia además en exámenes complementarios elevación de CPK, como se lo documenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio.

	Tipo de análisis	Resultado	Unidad	Referencia
Exámenes de ingreso	leucocitos	7,94	10 ³ /mm ³	4,50 – 11,30
	hemoglobina	10,3	g/dL	12,0 – 15,4
	hematocrito	29,6	%	41,0 – 47,0
	plaquetas	231	103/mm ³	150 – 450
	segmentados	81,2	%	55,0 – 65,0
Sexto día de evolución	CPK	297	U/l	25 – 190
Décimo cuarto día de evolución	CPKmb	8,82	ng/ml	0,00 – 5,50
Ingreso a UCI	Ph	7,27		7,40
	PO ₂	53	mmHg	mayor de 60
	PCO ₂	79,8	mmHg	32
	HCO ₃	36,2	mmol/l	22
	SO ₂	83	%	mayor de 90
Electromiografía	CPKmb	2,57	ng/ml	0,00 – 5,50
Alta UCI	Ph	7,34		7,40
	PO ₂	67	mmHg	mayor de 60
	PCO ₂	75	mmHg	32
	HCO ₃	40,2	mmol/l	22
	SO ₂	92	%	mayor de 90

En terapia Intensiva paciente de difícil destete por dificultad para mantener normocapnea. Por lo que se considera posible patología neurológica (desmielinizante) tipo Guillain Barre, se realiza interconsulta a Neurología y solicitud de electromiografía.

En la investigación a familiares se encuentra resultado de electromiografía en el año 2008 realizado por debilidad muscular el cual reporta características neurofisiológicas de patrón miopático sugestivas de padecimiento muscular primario.

Evaluación diagnóstica

Valoración neurológica reporta no evidencia de atrofia, no fasciculaciones, sensibilidad superficial y profunda sin alteraciones, fuerza muscular disminuida proximal superior e inferior 3/5, distal disminuida en menor proporción 4+/5, hiporeflexia miembro superiores e inferiores. Pendientes con controles gasométricos ante la posibilidad de requerir ventilación invasiva. La electromiografía reporta que, en ambos nervios medianos, cubitales, peroneo derecho y tibial posterior derecho los potenciales motores son de amplitud reducida por pérdida de masa muscular, tal cual se lo demuestra en la Tabla 2.

La conducción sensitiva es normal en los nervios medianos, cubitales, peroneo superficial izquierdo y sural izquierdo, como se lo describe en la Tabla 3.

Tabla 2. Hallazgo electromiográfico de nervios motores.

Sitio	NR	Inicio (ms)	Inicio normal (ms)	O-P Amp (mV)	Norm Amp (mV)	Neg.D ur (ms)	Nombre del segmento	Delta-O	Dist (cm)	Vel (m/s)	Norm Vel (m/s)
Medial derecho	Abductor corto del pulgar										
Muñeca		3,83	<4,2	1,86	>5,0	0,00	Muñeca-codo	-4,22	21	49,76	>50,0
Codo		8,05		2,35		8,98					
Medial izquierdo	Abductor corto del pulgar										
Muñeca		3,91	<4,2	3,00	>5,0	0,00	Muñeca-codos	-3,91	20	51,15	>50,0
Codo		7,81		1,86		5,70					
Ulnar izquierdo	Abductor del meñique										
Muñeca		3,13	<4,2	3,33	>3,0	6,09	B codo-muñeca	4,53	22	48,57	>53,0
B Codo		7,66		0,37		4,22					
Peroeno izquierdo	EDB										
Tobillo		3,20	<5,5	1,28	>2,5	5,94	B fibula-tobillo	7,03	35	49,79	>40,0
B Fibula		10,23		1,31		7,50					
Tibial izquierdo	AHB										
Tobillo		4,22	<6,0	2,88	>3,0	5,78	Rodilla-tobillo	8,05	33	40,99	>41,0
Rodilla		12,27		2,84		6,17					
Ulnar derecho	Abductor del meñique										
Muñeca		3,13	<4,2	2,52	>3,0	7,42	B codo-muñeca	5,00	24	48,00	>53,0
B Codo		8,13		1,83		8,52					

Tabla 3. Hallazgo electromiográfico de nervios sensitivos.

Sitio	NR	Inicio (ms)	Inicio normal (ms)	O-P Amp (mV)	Norm Amp (mV)	Nombre del segmento	Delta-O	Dist (cm)	Vel (m/s)	Norm Vel (m/s)
Medial izquierdo	2ºdedo									
Palma		1,28		5,63		2ºdedo-palma	-1,28	7	54,69	>39,0
Muñeca		2,41		11,48	>10,0	Palma-muñeca	-1,13	7	61,95	>48,0
Codo		6,31		8,27		Muñeca-codo	-3,91	23	58,62	
Peroneo superficial izquierdo	(Ant Lat Mall)									
14 cm		3,28		14,03	>5,0	14cm Ant-Lat-Mall	3,28	14	42,68	
Sural izquierdo	(Lat Mall)									
14 cm		2,88		6,26	>75,0	14 cm Lat-Mall	2,88	14	48,61	
Ulnar izquierdo	5º dedo									
muñeca		2,53		6,13	>15,0	Muñeca-5 dedo	2,53	12	47,43	>50,0
B Codo		6,75		6,46		Codo- muñeca	4,22	20	47,39	>53,0
mediano izquierdo	2ºdedo									
Palma		1,19		16,61	>10,0	2ºdedo-palam	-1,19	7	58,82	>39,0
Muñeca		2,44		29,91		Palma-muñeca	-1,25	7	56,00	>48
Codo		6,47		9,03		Muñeca-codo	-4,03	23	57,07	
Ulnar derecho	5ºdedo									
muñeca		2,41		9,84	>15,0	Muñeca-5ºdedo	2,41	12	49,79	>50,0
B Codo		6,94		5,55		Codo-muñeca	4,53	23	50,77	>53,0

Tabla 4. Electromiografía de aguja.

Lado	Musculo	Nervio	Raíz	Ins Act	Fibs	Psw	Amp	Dur	Poly	Recrt	Int Pat	Comentario
Izquierda	1er dorsla interoseo	Ulnar	C8-T1	Nml	Nml	Nml	Decr	Nml	0	Nml	Nml	Des miotónica
Izquierda	Abductor corto del pulgar	Medila	C8-T1	Nml	Nml	Nml	Decr	Nml	0	Nml	Nml	Des miotónica
Izquierda	Tricep	Raial	C6-7-8	Nml	Nml	Nml	Decr	Nml	0	Nml	Nml	Des miotónica
Izquierda	Deltoides	Axilar	C5-6	Nml	Nml	Nml	Decr	Nml	0	Nml	Nml	Des miotónica
Izquierda	Vasto medio	Femoral	L2-4	Nml	Nml	Nml	Decr	Nml	0	Nml	Nml	Des miotónica
Izquierda	Tibial anterior	Peroneo profundo	L4-5	Nml	Nml	Nml	Decr	Nml	0	Nml	Nml	Des miotónica
Izquierda	Gatrocnemio	Tibial	S1-2	Nml	Nml	Nml	Decr	Nml	0	Nml	Nml	Des miotónica
Derecha	1er dorsla interoseo	Ulnar	C8-T1	Nml	Nml	Nml	Decr	Nml	0	Nml	Nml	Des miotónica
Derecha	Abductor corto del pulgar	Medila	C8-T1	Nml	Nml	Nml	Decr	Nml	0	Nml	Nml	Des miotónica
Derecha	Triceps	Raial	C6-7-8	Nml	Nml	Nml	Decr	Nml	0	Nml	Nml	Des miotónica

La electromiografía de aguja en músculos distales y proximales de extremidades superiores e inferior izquierda en reposo demostró descargas miotónicas que se incrementan con el movimiento del electrodo de aguja. En contracción los patrones de interferencia son completos con potenciales de unidad motora de baja amplitud, de reclutamiento inmediato con poco esfuerzo, como se evidencia en la Tabla 4.

Intervenciones terapéuticas

En terapia intensiva paciente en destete de ventilación mecánica invasiva modo controlado, llegando hasta CPAP con presión soporte 14. Posterior a la evaluación de Neurología se inicia metilprednisolona 500mg diario esquema de 5 días.

Continuando con hipoventilación requiere intermitentemente ventilación no invasiva con cifras de CO₂ hasta 79.8 y pH con academia hasta 7.27 que mejora con la ventilación no invasiva, con PCO₂ de 59 y pH de 7.37. Por las características evolutivas se sugiere la realización de traqueotomía.

La paciente es dada de alta al décimo séptimo día de UCI para seguimiento por parte de Medicina Interna en hospitalización, mantiene en tubo en T más de 48 horas con adecuada mecánica ventilatoria, secreciones moderadas por traqueotomía, O₂ por mascarilla a traqueotomía, manteniendo Oxemias >92% además se evidencia trastorno en la ventilación debido a hipercapnia (Tabla 1) que no causa sintomatología en la paciente.

Discusión

Paciente presentaba cuadriparesia progresiva desde hace 2 años, según refiere asumida como causa aparente

un evento cerebro vascular isquémico, un claro ejemplo del subdiagnóstico y de la importancia de realizar al diagnóstico correcto de la enfermedad.

El diagnóstico de DM1 generalmente se puede hacer clínicamente en un paciente con la presentación característica y una historia familiar positiva. La prueba genética para determinar la expansión del trinucleótido CTG en el gen DMPK es el estándar de oro para confirmar el diagnóstico de DM1. La electromiografía (EMG) generalmente demostrará la presencia de miotonía si no se ha encontrado clínicamente o si persiste la incertidumbre con respecto a su presencia o ausencia en el examen.⁵ Por falta de recursos no se realizó el estudio genético, y se llega al diagnóstico por medio de resultados de electromiografía.

Al ser muy frecuente la afectación cardíaca (que va desde arritmias que comprometen la vida del paciente hasta leves alteraciones en el electrocardiograma), todos los pacientes diagnosticados con DM1 deben tener una valoración y seguimiento cardiológico de por vida y ser informado sobre signos de alarma (síncope, palpitaciones); incluyendo a los que no presentan sintomatología cardíaca.²⁶ Aunque la paciente no presentaba cardiopatía conocida, se recomendó la evaluación continua por parte del servicio de Cardiología.

La afección respiratoria es frecuente, y causante del 51-75% de los fallecimientos, y tiene un papel fundamental en el deterioro de la calidad de vida.¹² El mecanismo fisiopatológico está apoyando en una hipótesis de un doble mecanismo: central y periférico.

Entonces, la clínica respiratoria resulta ser de las principales complicaciones, esto debido al retraso en el diagnóstico, causado por su clínica escalonada, los

síntomas se instauran entre los 50 a 60 años. Pero también se ha reportado casos donde hay una instauración aguda de una insuficiencia respiratoria de distinta etiología. La paciente no contaba con diagnóstico de DM1, nunca había referido síntomas respiratorios, pero en este caso, durante la hospitalización por su fractura de fémur se desencadenó un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda que requirió ingreso a UCI, tras lo que por la valoración por Neurología se llega al diagnóstico apoyado en la electromiografía.

Al no tener un tratamiento específico para esta enfermedad, el tratamiento es únicamente de apoyo interdisciplinario, por lo que la paciente será evaluada por los Servicios de Neurología, Cardiología, Oftalmología y Fisioterapia, para prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida.

Conclusiones

Es de vital importancia el diagnóstico precoz de la enfermedad, puesto que tiene presentación clínica similar con otras enfermedades neurodegenerativas, lo cual implicaría que los pacientes pueden recibir tratamientos innecesarios. Cuando un individuo es diagnosticado con esta enfermedad, debido a su origen genético y la característica de anticipación, es indispensable la valoración por el Servicio de Genética, para realizar una historia familiar completa, identificar familiares en riesgo, identificar familiares en edad reproductiva, brindar asesoramiento genético y realizar estudio molecular en individuos candidatos. Debido a la heterogeneidad fisiopatológica y clínica, y a la ausencia de tratamiento específico es importante protocolizar los estudios de cribado y manejo interdisciplinario para evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida.

Bibliografía

1. Mankodi A, Teng Umnuay P, Krym M, Henderson D, Swanson M, Thornton CA. Ribonuclear inclusions in skeletal muscle in myotonic dystrophy types 1 and 2. *Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc.* 2003;54(6):760–8.
2. Thornton CA, Johnson K, Moxley III RT. Myotonic dystrophy patients have larger CTG expansions in skeletal muscle than in leukocytes. *Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc.* 1994;35(1):104–7.
3. Suominen T, Schoser B, Raheem O, Auvinen S, Walter M, Krahe R, et al. High frequency of cosegregating CLCN1 mutations among myotonic dystrophy type 2 patients from Finland and Germany. *J Neurol.* 2008;255(11):1731.
4. Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz-Manera J, Almendrote M, Azriel S, Eulalio Bárcena J, Cabezedo García P, et al. Clinical guide for the diagnosis and follow-up of myotonic dystrophy type 1, MD1 or Steinert's disease.

5. Med Clin (Barc). 2019 Jul 19;153(2):82.e1-82.e17.
5. Bachinski LL, Udd B, Meola G, Sansone V, Bassez G, Eymard B, et al. Confirmation of the type 2 myotonic dystrophy (CCTG) n expansion mutation in patients with proximal myotonic myopathy/proximal myotonic dystrophy of different European origins: a single shared haplotype indicates an ancestral founder effect. *Am J Hum Genet.* 2003;73(4):835–48.
6. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: Molecular, clinical, and therapeutic challenges. Vol. 11, *The Lancet Neurology.* 2012. p. 891–905.
7. Thornton CA. Myotonic Dystrophy. *Neurol Clin.* 2014 Aug;32(3):705–19.
8. Meola G. Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies. *Acta Myol.* 2013 Dec;32(3):154–65.
9. Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, Balalla S, Higgins C, Bhattacharjee R, et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology.* 2014;43(3–4):259–268.
10. Arsenault M-E, Prevost C, Lescault A, Laberge C, Puymirat J, Mathieu J. Clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 patients with small CTG expansions. *Neurology.* 2006;66(8):1248–50.
11. Joseph JT, Richards CS, Anthony D, Upton M, Perez-Atayde A, Greenstein P. Congenital myotonic dystrophy pathology and somatic mosaicism. *Neurology.* 1997;49(5):1457–60.
12. Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prevost C, Begin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology.* 1999;52(8):1658–1658.
13. Ashizawa T. Myotonic dystrophy as a brain disorder. *Arch Neurol.* 1998;55(3):291–3.
14. Udd B, Meola G, Krahe R, Wansink D, Bassez G, Kress W, et al. Myotonic dystrophy type 2 (DM2) and related disorders: Report of the 180th ENMC Workshop including guidelines on diagnostics and management 3–5 December 2010, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2011;21(6):443–50.
15. Steyaert J, de Die Smulders C, Fryns J-P, Goossens E, Willekens D. Behavioral phenotype in childhood type of dystrophia myotonica. *Am J Med Genet.* 2000;96(6):888–9.
16. Bassez G, Lazarus A, Desguerre I, Varin J, Laforet P, Becane H, et al. Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology.* 2004;63(10):1939–41.
17. van der Werf S, Kalkman J, Bleijenberg G, van Engelen B, Schillings M, Zwarts M, et al. The relation between daytime sleepiness, fatigue, and reduced motivation in patients with adult onset myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Jan;74(1):138–9.
18. Savkur R, Philips A, Cooper T, Dalton J, Moseley M, Ranum L, et al. Insulin receptor splicing alteration in myotonic dystrophy type 2. *Am J Hum Genet.* 2004;74(6):1309–13.

19. Garrott HM, Walland MJ, O'Day J. Clinical Case Notes: Recurrent posterior capsular opacification and capsulorhexis contracture after cataract surgery in myotonic dystrophy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2004;32(6):653–5.
20. Barnes P, Hilton-Jones D, Norbury G, Roberts A, Huson S. Incorrect diagnosis of myotonic dystrophy and its potential consequences revealed by subsequent direct genetic analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57(5):662.
21. Flores-López EN, Tovilla-Ruiz CK, García-Padilla E, Sandoval-Gutiérrez RB, Álvarez-Torrecilla LC. Distrofia miotónica de Steinert: caso clínico de una familia y revisión de la bibliografía. *Med Interna México.* 2014;30(2):195–203.
22. Bird T. Myotonic Dystrophy Type 1. *Gene Rev* [Internet]. 1999; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/pdf/Bookshelf_NBK1165.pdf
23. Coote DJ, Davis MR, Cabrera M, Needham M, Laing NG, Nowak KJ. Clinical Utility Gene Card for: autosomal dominant myotonia congenita (Thomsen Disease). *Eur J Hum Genet.* 2018;26(7):1072.
24. Darras B. Myotonic dystrophy: Etiology, clinical features, and Diagnosis [Internet]. Up to Date; 2019. Available from: <https://login.libproxy2.upstate.edu/login?url=https://www.uptodate.com%2fcontents%2fmyotonic-dystrophy-etiology-clinical-features-and-diagnosis>
25. Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, Rasmussen LJ, Dick KA, Kress W, et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology.* 2003 Feb 25;60(4):657–64.
26. Chebel S, Ben KH, Boughammoura A, Frih MA, Ben MF. Cardiac involvement in Steinert's myotonic dystrophy. *Rev Neurol (Paris).* 2005;161(10):932–9.

Imitador de Ictus Debido a Trombosis Venosa Cerebral

Stroke Mimic Due To Cerebral Venous Thrombosis

Abel Alejandro Sanabria-Sanchinel^{1,2} Yoell David Bautista-Esquivel² Edwin Stanly Escobar-Pineda¹ Waleska Madrid-Rubi²

Resumen

Introducción: Un imitador de ictus es toda aquella patología no vascular que se presenta como un ictus isquémico agudo. La presentación clínica, factores epidemiológicos, el tiempo de inicio, la distribución vascular y la disponibilidad de pruebas de imagen, son factores que ayudan a diferenciarlos. **Caso clínico:** Presentamos un caso, de una mujer de la tercera edad que fue llevada a urgencias por hemiparesia izquierda de cinco horas de evolución. La evolución clínica y las pruebas complementarias permitieron excluir el diagnóstico de ictus isquémico agudo. La semiología fue explicada por una parálisis de Todd prolongada que se comportó como imitador de ictus en la fase aguda y las crisis epilépticas se produjeron en el contexto de una trombosis venosa cerebral. **Comentarios:** Los imitadores de ictus, al contrario del ictus isquémico agudo, ocurren en pacientes más jóvenes, tienen menos factores de riesgo vascular, menor puntuación de NIHSS, menos afasia y disfagia. Las principales causas son crisis epilépticas y síncope. Deben considerarse también migrañas, neoplasias, alteraciones tóxicas o metabólicas, encefalopatías y trastornos funcionales. Realizar un estudio neurovascular completo y pruebas dirigidas nos permitirán el diagnóstico.

Palabras clave: Imitador de ictus; crisis epilépticas; trombosis venosa cerebral

Abstract

Introduction: A stroke mimic is any non-vascular pathology that presents as an acute ischemic stroke. The clinical presentation, the epidemiological factors, the time to onset, vascular distribution and the availability of imaging tests are factors that help to differentiate them. **Case report:** We present a case, of a woman of the third age who was taken to the emergency department due to a five-hour history of left hemiparesis. The clinical evolution and the supplementary tests allowed to exclude the diagnosis of acute ischemic stroke. The semiology was explained by a prolonged Todd's palsy that behaved as a stroke mimic at the acute phase and the seizures occurred in the context of a cerebral venous thrombosis. **Comments:** Stroke mimics, in contrast to acute ischemic stroke, occur in younger patients, have fewer vascular risk factors, lower NIHSS score, less aphasia and dysphagia. The main causes are seizures and syncope. Migraines, neoplasms, toxic or metabolic alterations, encephalopathies and functional disorders should also be considered. To perform a complete neurovascular study and directed tests will allow us to make the diagnosis.

Keywords: Stroke mimic; epileptic seizures; cerebral venous thrombosis

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 3, 2019

Introducción

Se puede definir como imitador de ictus (stroke mimic -SM-) a toda aquella patología no vascular que se presenta semiológicamente de forma aguda como un ictus isquémico agudo (IIA)¹. Existen varios factores que se deben tomar en cuenta al momento de diferenciar entre IIA y SM. Entre estos factores enumeramos: la presentación clínica, los factores epidemiológicos, el tiempo de inicio del déficit neurológico focal, la presencia de una distribución vascular en la circulación cerebral y la disponibilidad de estudios de neuroimagen avanzada para la evaluación

del flujo sanguíneo cerebral². Las causas más comunes de SM son las crisis epilépticas y los síncope.^{1,3} Presentamos el caso de una mujer de la tercera edad, que acudió a urgencias por SM debido a crisis epilépticas sintomáticas agudas en el contexto de trombosis venosa cerebral.

Caso Clínico

Mujer de 73 años, sin alergias medicamentosas ni antecedentes médicos de interés. Fue valorada en la semana previa al ingreso por su médico de cabecera, que le diagnosticó otitis media aguda y le prescribió tratamiento antibiótico oral.

¹Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional "Humana," Ciudad de Guatemala, Guatemala.

²Sanatorio Hospital Hermano Pedro, Ciudad de Guatemala, Guatemala

Correspondencia:

Sanabria-Sanchinel Abel Alejandro

Avenida La Castellana 8-83 zona 9, ciudad de Guatemala, CP 01011.

E-mail: abelsanabria2000@yahoo.es

Acudió al servicio de urgencias médicas, tras encontrarle el hijo en casa con hemiparesia facio-braquial izquierda, disartria, diplopía binocular y cefalea hemi-craneal izquierda de 5 horas de evolución. La exploración física a su llegada al servicio de urgencias evidenció hipertensión arterial a 160/90 mmHg, hemianopsia homónima izquierda, parálisis facial central izquierda, disartria moderada-severa y parálisis de extremidad superior izquierda con un total de 11 puntos en NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale –Escala de Ictus del Instituto Nacional de Salud –). La analítica sanguínea con hemograma, función renal, función hepática, ionograma y tiempos de coagulación fue anodina. Se realizó tomografía computarizada (TC) cerebral urgente que en su basal sin contraste no evidenció lesiones agudas. Por estar fuera de ventana terapéutica no se consideró la realización de fibrinólisis. Tras la realización de la TC cerebral basal, presentó súbitamente un episodio que inició con clonías hemifaciales izquierdas, seguida de versión oculocefálica hacia la izquierda y posteriormente un período breve de pérdida de consciencia, de segundos de duración. Tras este episodio existió un empeoramiento de la disartria y la parálisis facial central izquierda. Se consideró este episodio una crisis focal motora con alteración de consciencia y se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos (UCIA). Durante el traslado a la UCIA presentó un segundo episodio de características similares al previo. Se inició tratamiento antiepiléptico con diazepam 10 mg y levetiracetam 1500 mg endovenoso de forma inmediata y se dejó pauta con levetiracetam 1500 mg cada 12 horas. En las horas siguientes presentó una tercera crisis epiléptica igual a las previas y se añadió ácido valproico a 25 mg/kg/dosis inicial. Se realizó en las horas siguientes una resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral con secuencias de difusión y estudio angiográfico arterial y venoso que descartó lesiones isquémicas agudas, pero que evidenció trombosis venosa en seno sagital superior con pequeño foco de hemorragia subaracnoidea adyacente a nivel parietal derecho. Al no existir contraindicaciones y presentar un estudio de trombofilia plasmática normal, se inició tratamiento anticoagulante con enoxaparina cada 12 horas y en los días siguientes se realizó pauta con warfarina para el tratamiento ambulatorio. Al alta hospitalaria, tras un día en UCI y dos en encamamiento, no recurrieron más crisis, solamente persistía una leve paresia distal 4+/5 en extremidad superior izquierda, con 0 puntos en NIHSS. De forma ambulatoria se realizó TC de cuello, tórax, abdomen y pélvico que no evidenció lesiones sugestivas de neoplasia.

Comentarios

Los SM, a diferencia del IIA, ocurren con más frecuencia en pacientes más jóvenes, tienen menos factores de riesgo vascular, menos frecuencia de fibrilación auri-

cular, una menor puntuación de NIHSS, menos afasia y menos disfagia.³ La causa más común de SM son las crisis epilépticas, representan del 20 al 26% de los casos de SM valorados en los servicios de urgencias médicas.^{1,3} De los distintos tipos de crisis epilépticas, se puede evidenciar parálisis post-ictal o parálisis de Todd en hasta el 8%.¹ Las crisis epilépticas pueden ser la primera manifestación en un IIA. Bladin y colaboradores² reportaron crisis epilépticas en el IIA como manifestación clínica inicial en el 9% de los casos. El hecho que las crisis epilépticas puedan ser un SM y que también puedan ser una manifestación de IIA hace aún más difícil el diagnóstico diferencial en la fase aguda. Las crisis epilépticas pueden ser la manifestación predominante tras un IIA, en una proporción que varía entre el 2%, 7% y 35%, siendo hasta la mitad de los casos en los pacientes mayores de 60 años, muchos de estos pacientes evolucionan a una epilepsia vascular.⁴ El mecanismo por el que las crisis epilépticas se comportan como un SM es principalmente a través de la parálisis de Todd. Este fenómeno reproduce síntomas negativos que se asemejan más a la clínica esperada en un IIA. En otros casos la clínica deficitaria es parte de la fenomenología ictal de la crisis epiléptica. En pacientes con IIA previos puede ser indistinguible, a la llegada a urgencias, una recurrencia de un evento isquémico en el mismo territorio arterial respecto a una parálisis de Todd por crisis epilépticas sintomáticas remotas en el contexto de epilepsia vascular. Las técnicas de neuroimagen multimodal en fase aguda, como la TC cerebral con secuencias de perfusión y la angiografía por TC de troncos supraaórticos y cerebral, permiten decidir una intervención terapéutica correcta y precoz.¹⁻⁵

Además de las crisis epilépticas, se deben tener en cuenta otras causas de SM como parte del diagnóstico diferencial. Entre las diferentes etiologías enumeramos: síncope – en hasta 20% de los casos – y con menor frecuencia migrañas, neoplasias, alteraciones tóxicas o metabólicas, encefalopatía secundaria a sepsis, trastornos funcionales.⁵

En nuestro caso la manifestación principal de la trombosis venosa cerebral fueron crisis epilépticas con parálisis de Todd prolongada. La historia referida por la familia de la paciente, las características del déficit focal neurológico a la llegada al servicio de urgencias y la ausencia de alteraciones en el TC Cerebral basal urgente, hizo concluir inicialmente a favor un IIA. Posteriormente, tras presenciarse crisis epilépticas focales coincidentes con el déficit neurológico explorado, surgieron nuevos diagnósticos diferenciales y la necesidad de la ampliación del estudio. En un sentido muy estricto el diagnóstico final de trombosis venosa cerebral podría excluir la denominación de SM. Sin embargo, este caso puede considerarse un SM debido a que el déficit focal fue consecuencia de las crisis epilépticas focales y no consecuencia primaria de la trombosis venosa cerebral.

Referencias

1. Long B, Koyfman A. Clinical mimics: an emergency medicine-focused review of stroke mimics. *The Journal of Emergency Medicine* 2016;21(9):1-8.
2. Nguyen PL, Chang JJ. Stroke mimics and acute stroke evaluation: clinical differentiation and complications after intravenous tissue plasminogen activator. *The Journal of Emergency Medicine* 2015; 72(12):1-9.
3. Avellaneda-Gómez C, Rodríguez Campello A, Giralt Steinhauer E, Gómez González A, Serra Martínez M, de Ceballos Cerrajería P, Zabalza de Torres A, Cuadrado-Godia E, Ois Santiago A, Jiménez-Conde J, Roquer J. Description of stroke mimics after complete neurovascular assessment. *Neurología*. 2019 Jan - Feb;34(1):7-13. doi: 10.1016/j.nrl.2016.10.006. Epub 2017 Feb 4. English, Spanish. PubMed PMID: 28169020.
4. Mauri-Llerda JA, Tejero-Juste C, Iñiguez-Martínez C, Morales-Asín F. Epidemiología de los distintos tipos de epilepsia vascular en adultos. *Rev Neurol* 1999; 28 (3): 293-296.
5. Liberman AL, Prabhakaran S. Stroke Chameleons and Stroke Mimics in the Emergency Department. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2017) 17:15.

Síndrome de Embolia Grasa Postraumática, Síntomas Neurológicos Sin Clínica Respiratoria en Ausencia de Foramen Oval Permeable.

Posttraumatic Fat Embolism Syndrome, Neurological Symptoms Without Respiratory Symptoms In The Absence Of Permeable Foramen Ovale.

Jorge Luis Vélez-Paez,^{1,3} Mario Patricio Montalvo-Villagómez,¹ Wendy Milagros Tercero-Martínez,¹ Pablo René Morocho-Jaramillo,² Amparo Rocío Basantes Sánchez,² Humberto Daniel Paredes Haro³

Resumen

El síndrome de embolia grasa es una complicación potencialmente catastrófica de las fracturas de huesos largos. La tríada clásica de síntomas son erupciones cutáneas petequiales, hipoxemia y anomalías neurológicas, que generalmente ocurren dentro de las 24 a 72 horas posteriores a la fractura. El componente respiratorio se presenta en prácticamente la totalidad de los reportes. Presentamos el caso de un paciente con embolia grasa postraumática con clínica neurológica preponderante, sin afectación respiratoria en ausencia de foramen oval permeable.

Palabras clave: embolia grasa, trauma, foramen oval permeable.

Abstract

Fat embolism syndrome is a potentially catastrophic complication of long-bone fractures. The classic triad of symptoms are petechial skin rashes, hypoxemia, and neurological abnormalities, which usually occur within 24 to 72 hours after the fracture. The respiratory component occurs in practically all of the reports. We present the case of a patient with posttraumatic fat embolism with predominant neurological symptoms, without respiratory involvement in the absence of patent foramen ovale.

Keywords: embolism fat, trauma, patent foramen ovale.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 3, 2019

Introducción

El síndrome de embolia grasa es una complicación potencialmente catastrófica de las fracturas de huesos largos, Stein et al.¹ en una corte que abarca desde 1979 hasta 2005 la tasa de prevalencia se informó en un 0.004% y su incidencia es muy variable, a menudo, es un diagnóstico de exclusión y alta sospecha clínica.

La fisiopatología mecánica propuesta por Gauss en 1924 tenía tres componentes que abarca el daño al tejido adiposo, la ruptura de los vasos venosos y el paso de glóbulos de grasa a los vasos venosos abiertos; posteriormente Lehman en 1927 sugirió intermediarios del plasma que promueven la movilización de grasa desde el almacenamiento corporal con la posterior formación de glóbulos de grasa en el compartimento intravascular² lastimosamente

ninguna teoría única explica satisfactoriamente las características fisiopatológicas del síndrome de embolia grasa.

La tríada clásica de síntomas que indican síndrome de embolia grasa son erupciones cutáneas petequiales, hipoxemia y anomalías neurológicas, que generalmente ocurren dentro de las 24 a 72 horas posteriores a una fractura de hueso largo principalmente fémur.³⁻⁶

Las manifestaciones respiratorias son las más prevalentes y se presentan casi en la totalidad de los casos y están dadas por hipoxemia de grado variable. Las manifestaciones neurológicas se observan en el 86% de los pacientes, los síntomas generalmente no son específicos, y se deben al tránsito de los émbolos grasos al cerebro al sobrepasar los capilares pulmonares; de forma excep-

¹Hospital Pablo Arturo Suárez Quito – Ecuador.

²Pontificia Universidad Católica del Ecuador Quito – Ecuador.

³Universidad Central del Ecuador Quito – Ecuador.

Correspondencia:

Dr. Jorge Luis Vélez-Paez

Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Central del Ecuador
Iquique N14-121 y Sodiro – Itchimbía, El Dorado.

Teléfonos: (593-02) 2528 690

E-mail: jivelez@uce.edu.ec

cional se han reportado embolismos grasos masivos al cerebro por permeabilidad del foramen oval (27% de las autopsias en adultos), lo que produce un embolismo paradójico sin afectación pulmonar inicial^{7,10} Las manifestaciones dermatológicas generalmente inician dentro de las 24 a 36 horas y se distribuye en conjuntivas, cabeza, cuello, tórax anterior o áreas axilares y desaparecen dentro de una semana; el examen de fondo de ojo puede mostrar evidencia de émbolos retinianos (retinopatía de Purtscher)³

Presentamos a continuación el caso de un paciente joven con diagnóstico de síndrome de embolia grasa pos traumática de presentación atípica ya que no tuvo sintomatología respiratoria, pero si clínica neurológica extensa y en quién se descartó embolismo paradójico por foramen oval permeable.

Caso Clínico

Se trata de un varón de 19 años, sin antecedentes patológicos personales que ingresó al servicio de emergencia tras sufrir un accidente de tránsito en condición de conductor de motocicleta con casco de protección; fue embestido por un automóvil a nivel lateral izquierdo con trauma directo en miembro inferior con deformidad e impotencia funcional asociada, además traumatismo facial, sin pérdida de la conciencia.

Al examen físico inicial consciente, orientado, con escala de Glasgow de 15/15, pupilas simétricas (2mm) con reactividad a la luz y acomodación. Piezas dentales

con fractura a nivel de incisivos superiores e inferiores. En miembro inferior izquierdo tres heridas que comprometen la piel, tejido celular subcutáneo y musculo a nivel de tercio inferior de muslo, rodilla y tercio superior de la pierna, la última con exposición de fractura tibial, impotencia funcional y edema miembro inferior afecto con pulsos distales, sensibilidad y movilidad conservados.

Se realizaron paraclínicos, en el hemograma: hemoglobina 13.2, hematocrito 39.0, plaquetas 365000, leucocitos 12400 neutrófilos 82.5%, tiempo de trombina 12.1 y tiempo de tromboplastina 23.2

Tomografía de encéfalo inicial presentó de forma incidental imagen hipodensa compatible con quiste aracnoideo a nivel temporal izquierdo sin signos de efecto de masa, ni lesiones parenquimatosas agudas. (Figura 1)

Exámenes de imagen en columna cervical, tórax, pelvis y abdomen descartaron lesiones traumáticas en esos sitios.

La radiografía de miembro inferior izquierdo presentó fractura de fémur espiroidea no desplazada. Rotula obliterado tercio superior de tibia con fractura conminuta desplazada con fragmento en alas de mariposa; peroné con fractura multifragmentaria.

Con el diagnóstico de fractura de fémur izquierdo y fractura expuesta de tibia y peroné izquierdo Gustillo IIIA se realizó limpieza quirúrgica más fijación con tutores externos de las fracturas descritas, además requirió compensación con hemoderivados durante la cirugía, posterior

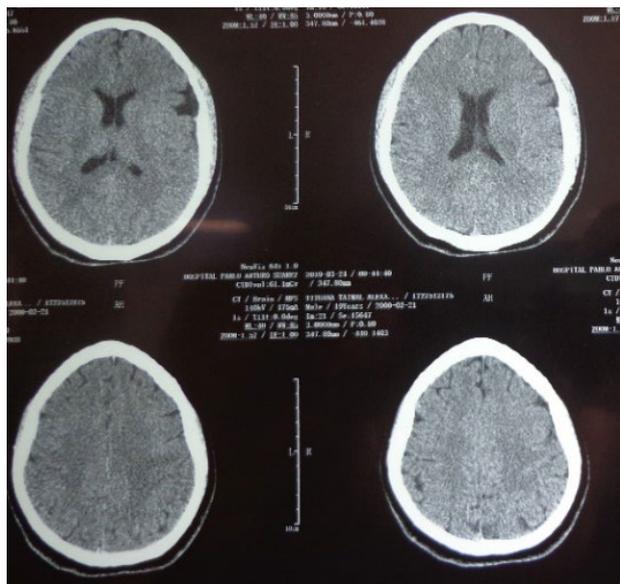


Figura 1. TAC de encéfalo inicial que no revela lesiones vasculares isquémicas o hemorrágicas, presencia de quiste aracnoideo localizado en fosa temporal izquierda que mide 39X32X68 milímetros con un volumen de 162cc., estructuras de la línea media sin alteraciones.

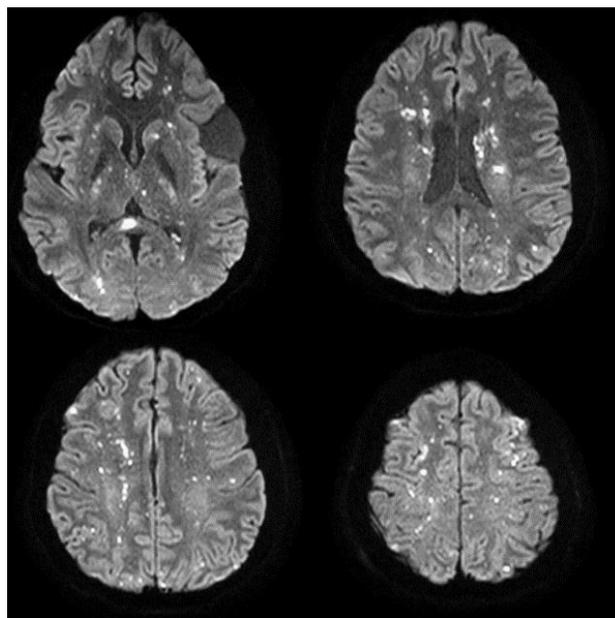


Figura 2. Resonancia magnetica nuclear mas difusión en la que se evidencian múltiples imágenes puntiformes e irregulares de alta intensidad de señal en secuencias T1 T2 y Flair con imágenes puntiformes de baja intensidad y que presentan restricción de la difusión. Se distribuyen por la sustancia gris y sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales, esplenio del cuerpo caloso, tálamos, protuberancia y cerebelo.

a lo cual el paciente es llevado al área de traumatología donde permaneció aproximadamente por el lapso de 10 horas, presentó de forma súbita deterioro de la conciencia, somnolencia, afasia. No hubo incremento del requerimiento de oxígeno y hubo presencia de petequias a nivel conjuntival y axilar.

En paraclínicos presentó disminución de hemoglobina a 8.7 y plaquetas a 199000 en ausencia de sangrado activo por lo que se decidió su traslado al área de cuidados intensivos bajo sospecha de embolia grasa.

En terapia intensiva, no presentó signos de insuficiencia respiratoria, persistió la afasia y se sumó paresia braquial izquierda; se realizó nueva tomografía de cráneo tras 48 horas del traumatismo sin cambios con respecto al estudio inicial, además se solicitó un ecocardiograma transesofágico para determinar la posibilidad de permeabilidad del foramen oval, siendo negativo.

Sin mejoría neurológica se realizó una resonancia magnética nuclear de encéfalo (Figura 2), en donde se apreciaron lesiones isquémicas puntiformes difusas distribuidas en la sustancia blanca y gris de ambos hemisferios cerebrales, esplenio del cuerpo calloso, talamos, protuberancia y cerebelo sugestivas de embolia grasa.

Al día 4 de estancia en la unidad de cuidados intensivos, se realizó un fondo de ojo encontrando múltiples exudados algodonosos cotonoides bilaterales con pequeñas lesiones hemorrágicas, altamente sugestivas de embolismo grasa (Figura 3).



Figura 3. Fondo de ojo que revela múltiples exudados algodonosos cotonoides bilaterales compatibles con embolia grasa.

Traumatología realizó fijación definitiva de las fracturas mencionadas, luego de ello hubo una importante mejoría de la sintomatología neurológica a las 24 horas: lenguaje con vocalización de monosílabos y movimientos discretos en hemicuerpo izquierdo, y recuperación completa a las 72 horas con Escala de Glasgow 15/15 sin afasia, ni signos de lateralidad motora, pero aun con compromiso de funciones mentales superiores como cálculo y abstracción; fue dado de alta del piso de terapia intensiva a hospitalización y egresó del hospital sin complicaciones.

Comentario Final

En el presente reporte de caso el paciente es víctima de accidente de tránsito que compromete huesos largos, fémur, tibia y peroné izquierdos, con lesiones múltiples, fragmentarias las cuales resultaron ser el desencadenante del embolismo grasa.

La sintomatología se expresó a las 10 horas de iniciado el evento tras el intento inicial de fijación de huesos largos con tutores externos; dato que no difiere de lo publicado, ya que la incidencia del síndrome de embolia grasa tras el reporte de A. Gurd et al⁸ constituye la suma de criterios dentro de las 72 horas posteriores a una lesión inicial e involucra insuficiencia respiratoria progresiva con deterioro del estado mental y erupción petequeal; sin descartar criterios menores como taquicardia, fiebre, lesiones petequeales en retina, disminución de niveles previos de Hb, trombocitopenia y cambios renales.

Las alteraciones respiratorias son las más frecuentes en el síndrome de embolia grasa, presentándose casi en el 100% de los casos, los émbolos grasos afectan primariamente a los capilares pulmonares, para posteriormente atravesar a la circulación sistémica, alcanzando así otros órganos como el cerebro y provocando embolización.^{9,10}

La sintomatología neurológica comúnmente se debe a la migración de los émbolos grasos al cerebro al sobrepasar los capilares pulmonares, de forma menos frecuente se ha reportado embolismo grasa masivo asociado a permeabilidad del foramen oval, lo que produce un embolismo paradójico a través de un shunt arteriovenoso que genera la embolización cerebral sin afectación pulmonar inicial.¹⁰ En el caso relatado existe una marcada discordancia entre la afectación neurológica y la respiratoria, sin haber demostrado la presencia de defectos septales cardiacos que lo expliquen.

El riesgo de complicación neurológica después de un traumatismo ortopédico varía entre 1 – 30% de casos² y es menor a 1% con fracturas aisladas de tibia, peroné o del fémur; la embolia grasa cerebral puede ocurrir en un subconjunto de pacientes y manifestarse como déficits focales, convulsiones, alteración mental o coma. Dentro de los mecanismos para explicar la fisiopatología de un embolismo grasa cerebral destaca la isquemia neuronal seguida de edema citotóxico que ocurre en la mayoría de los

pacientes y los hallazgos de imagen resaltan y son notorios desde el inicio de la sintomatología, en el caso descrito, se logró observar múltiples imágenes puntiformes e irregulares de alta intensidad de señal en secuencias T1, T2 y FLAIR los cuales se distribuyen en la unión gris-blanca y sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales, esplenio del cuerpo calloso, tálamos, protuberancia y cerebelo compatibles con síndrome de embolia grasa cerebral.

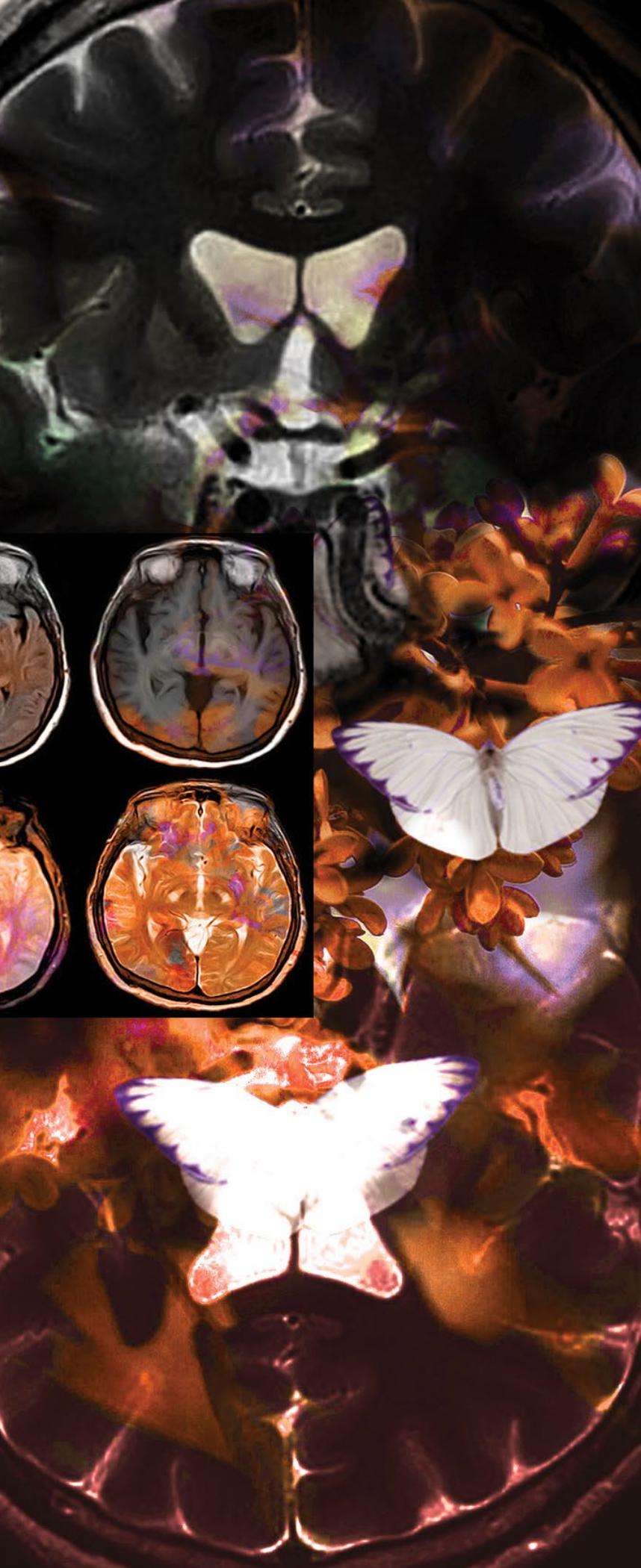
Es relevante destacar que se ha reportado retinopatía de Purtscher hasta en el 50% de los pacientes,¹⁰ con presencia de exudados cotonoides y hemorragias las cuales se atribuyen a daño microvascular e infartos retinianos, que generalmente desaparecen en dos semanas; estos hallazgos se encontraron en el estudio de fondo de ojo del paciente.

En la mayoría de los casos los sobrevivientes mejoran sustancialmente con el tiempo. Las secuelas a largo plazo no se han analizado en profundidad. El paciente presentado recuperó estado neurológico con ECG de 15/15 y mejoría marcada en el verbal, sin embargo, previo al alta de Cuidados Intensivos aún manifestaba compromiso de funciones mentales superiores como cálculo o abstracción, situación no clara ya que no tuvo afectación anterior mesial.

En conclusión, el síndrome de embolia grasa es una patología asociada a traumatismos con fractura de huesos largos especialmente el fémur y otras situaciones clínicas de forma más rara, su triada clásica de impacto respiratorio, neurológico y cutáneo (petequias) es variable, sin embargo la insuficiencia respiratoria está casi siempre presente, sin embargo hay pacientes con presentaciones atípicas en la que las manifestaciones neurológicas representan el cuadro clínico único, y en ausencia de embolia paradójica requiere alta sospecha y conocimiento de la fisiopatología para el diagnóstico.

Referencias

1. Rothberg DL, Makarewich CA. Fat Embolism and Fat Embolism Syndrome. *J Am Acad Orthop Surg* [Internet]. 2018;00(00):1–10. Available from: <https://sci-hub.tw/10.5435/JAAOS-D-17-00571>
2. Shaikh N, Mahmood Z, Ghuori SI, Chanda A, Ganaw A, Zeeshan Q et al. Correlation of clinical parameters with imaging findings to confirm the diagnosis of fat embolism syndrome. *Int J Burn Trauma* [Internet]. 2018;8(5):135–44. Available from: <https://sci-hub.tw/10.0000/www.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6261919>
3. Sarkis G, Morales-Vidal. Neurologic Complications of Fat Embolism Syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2019;9:1–7. Available from: <https://sci-hub.tw/10.1007/s11910-019-0928-9>
4. Fukumoto LE, Fukumoto KD. Fat Embolism Syndrome. *Nurs Clin N Am* [Internet]. 2018;53:335–47. Available from: <https://sci-hub.tw/10.1016/j.cnur.2018.04.003>
5. Hermann B, Brisson H, Langeron O, Pyatigorskaya N, Paquereau J, Robert H et al. Unexpected good outcome in severe cerebral fat embolism syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2018;(March 2017). Available from: <https://sci-hub.tw/10.1002/acn3.596>
6. Godoy DA, Di Napoli M RA. Cerebral Fat Embolism: Recognition, Complications, and Prognosis. *Neurocrit Care* [Internet]. 2017; Available from: <https://sci-hub.tw/10.1007/s12028-017-0463-y>
7. Rutman AM, Rapp EJ, Hippe DS, Vu B M-BM. T2*-Weighted and Diffusion Magnetic Resonance Imaging Differentiation of Cerebral Fat Embolism From Diffuse Axonal Injury. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 2017;00(00):1–7. Available from: <https://sci-hub.tw/10.1097/RCT.0000000000000635>
8. Lane T, Sutherland GR, Wilson RI. Human CytoSiR, & mdash; I. 1971;1968–9.
9. Zhou Y, Yuan Y, Huang C, Hu L CX. Pathogenesis, diagnosis and treatment of cerebral fat embolism. *Chinese J Traumatol* [Internet]. 2015;18(2):120–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjtee.2015.03.001>
10. Kim YW, Kim HJ, Cho BM, Moon TY, Eun CK. The study of cerebral hemodynamics in the hyperacute stage of fat embolism induced by triolein emulsion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 398-401. Available from: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14442>



Revista
de Ecuatoriana
de Neurología