

# Revista Ecuatoriana de Neurología

FEDERACIÓN DE REVISTAS NEUROLÓGICAS EN ESPAÑOL

## Editorial

7. Educarse Virtualmente.  
*Virtual Education.*  
Eduardo Viteri Coronel

## Carta al Editor

9. Publicar Desde América Latina: Hay un Grado de Dificultad Mucho Mayor.  
Experiencias de un Investigador Extranjero en el Ecuador.  
*Publishing From Latin America, A Difficult Endeavor, Experience From A Foreigner In Ecuador.*  
Miguel Ángel García-Bereguain

11. Síndrome de Guillain-Barré: Comportamiento Actual En El Perú  
*Guillain-Barré Syndrome: Current Behavior In Peru.*  
Alex Huamán-Navarro, Juliana Aparcana-Machado

## Artículos Originales

13. Influencia del Estrés Crónico y de la Masticación sobre el Dolor.  
*Influence Of Chronic Stress And Chewing Over Pain.*  
Eliás Aguirre-Siancas, Yovanna Seclén-Ubillús, Ellberto Ruiz-Ramírez, Oscar Portilla-Flores, Luis Crispín-Huamani, Lucer Alarcón-Velásquez, Nelly Lam-Figueroa
19. Arterial Stiffness Is Not Independently Associated With Nighttime Sleep Duration In Community-Dwelling Older Adults: Results From The Atahualpa Project.  
*La Rigidez Arterial no se Encuentra Asociada con la Duración del Sueño Nocturno en Adultos Ancianos Que Viven en la Comunidad. Resultados del Proyecto Atahualpa.*  
Óscar H. Del Brutto, Robertino M. Mera, Aldo F. Costa, Ernesto Peñaherrera, Rubén Peñaherrera, Pablo R. Castillo
23. Escala Reducida Para Valorar el Sentido de Coherencia: SOC 15  
*Scale Reduced To Value The Sense Of Coherence: SOC 15*  
Dorys Ortiz-Granja, Pamela Acosta-Rodas, Nancy Lepe-Martínez, Mileno Del Valle, Carlos Ramos-Galarza
28. Meningitis Criptocócica. Diferentes Contextos Clínicos y Complicaciones. Serie de 7 Casos.  
*Cryptococcal Meningitis. Different Clinical Context And Complications. Seven Cases.*  
Dannys Rivero-Rodríguez, Claudio Scherle-Matamoros, Grace Loza-Eraza, Galo Pillajo-Sulca, Yanelis Pernas-Sánchez

## Artículo de Revisión

37. La Autorregulación en la Primera Infancia: Avances Desde la Investigación.  
*Self-Regulation In Early Childhood: Advances From Research.*  
Carolina Caffarena Barcenilla, Cristian A. Rojas-Barahona
50. Relación del Estado Nutricional con el Desarrollo Cognitivo y Psicomotor de los Niños en la Primera Infancia.  
*Relationship Between Nutritional Status And Cognitive And Psychomotor Development Of Children In Early Childhood.*  
Laura Calceto -Garavito, Sonia Garzón, Jasmin Bonilla, Dorian Y. Cala- Martínez
59. El Perfil Epidemiológico y Clínico de la Esclerosis Múltiple en el Ecuador.  
*The Clinical And Epidemiological Profile Of Multiple Sclerosis In Ecuador.*  
Edgar Patricio Correa-Díaz, Elisa Carolina Jácome-Sánchez, Germaine Eleanor Torres Herrán, María Eugenia Buestán Zumba, María José Altamirano-Brito, Francisco José Caiza-Zambrano, Andrés Damián Ortega Heredia, Verónica Tatiana Sánchez Cedillo, Roberto J Rodríguez-Díaz, Joyce Antonella Jiménez Zambrano, María Ariana García-Castillo
71. Infección por el Virus Linfotrópico de Células T Humano HTLV-1 y Paraparesia Espástica Tropical en Ecuador: Paradigma de Enfermedad Tropical Desatendida.  
*Human T-Lymphotropic Virus Infection (HTLV-1) And Tropical Spastic Paraparesis: Paradigms Of An Overlooked Tropical Disease.*  
Carmen Eulalia Mosquera Herrera, Elvia Piedad Aspiazú Miranda, Miguel Angel García-Bereguain
75. Las Aquaporinas y el Sistema Nervioso Central.  
*Aquaporins and Central Nervous System.*  
Samsara López-Hernández, Carlos Alberto Rodríguez-Arias
83. Escala de Observación Clínica Para Valorar la Tercera Unidad Funcional de la Teoría de Luria: EOCL-1.  
*Scale Of Clinical Observation To Value The Third Functional Unit Of The Luria Theory: EOCL-1.*  
Carlos Ramos-Galarza, Patricio Benavides-Endara, Mónica Bolaños-Pasquel, Silvio Fonseca-Bautista, David Ramos
92. Funcionalidad de la Marcha en la Calidad de Vida Relacionada con la Salud en Adultos con Enfermedad Cerebrovascular: Revisión Sistemática - Metaanálisis.  
*Functionality Of The Gait In The Quality Of Life Related To Health In Adults With Stroke: Systematic Review - Metaanalysis.*  
Carolina Sandoval-Cuellar, Edgar Debray Hernández-Álvarez, Aura Cristina Quino-Ávila, Elisa Andrea Cobo-Mejía
105. Síndrome de Sturge-Weber: Reporte de un Caso y Revisión de la Literatura.  
*Sturge-Weber Syndrome: A Case Report And Literature Review.*  
Catalina Velásquez-Gallego, Juan Felipe Ceballos-Ruiz, Natalia Ruiz-Jaramillo, Catherine Villamizar-Londoño

## Reportes de Casos Clínicos

115. Síndrome de Fahr Secundario a Hiperparatiroidismo Primario e Isquemia Cerebral: A Propósito de un Caso.  
*Fahr Syndrome Secondary To Primary Hyperparathyroidism And Cerebral Ischemia: A Case Report*  
F.J. Ros-Forteza



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



Vol. 28 N° 2 • 2019- ISSN 1019-8113  
www.revecuatneurol.com



# Revista de Ecuatoriana de Neurología

Vol. 28, Nº 2, 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: Tomás Alarcón (Guayaquil)*  
*Vicepresidente: Iván Viñan (Ibarra)*  
*Secretaria: Sandra Jarrín (Guayaquil)*  
*Tesorera: Lupita Vergara (Los Ríos)*

Directiva LECE  
*Presidente: Jorge Moncayo (Quito)*  
*Vicepresidente: Lupita Vergara (Los Ríos)*  
*Secretaria: Sandra Espinoza*  
*Tesorera: Beatriz Narváez*

## Comité de Revisores

*Oscar Del Brutto, MD*  
Neurólogo  
*Universidad Espiritu Santo, Guayaquil-Ecuador*

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

*Carlos Valencia-Calderón, MD, PhD*  
Neurólogo, Neurocirujano  
*Hospital Baca Ortiz, Quito-Ecuador*

*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  
*Ochsner Health System, New Orleans USA*

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

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

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

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

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

*Andres Deik, MD, MEd*  
Neurólogo  
*University of Pennsylvania, Philadelphia - USA*

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

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

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

## Diseño Editorial

Director de Arte  
*José Daniel Santibáñez*

Diseño y Diagramación  
*Daniela Santibáñez*

Editorial

- 7 **Educarse Virtualmente.**  
*Eduardo Viteri Coronel*

Cartas al Editor

- 9 **Publicar Desde América Latina: Hay un Grado de Dificultad Mucho Mayor. Experiencias de un Investigador Extranjero en el Ecuador.**  
*Miguel Angel Garcia-Bereguaiain*

- 11 **Síndrome de Guillain-Barré: Comportamiento Actual En El Perú**  
*Alex Huamán-Navarro, Juliana Aparcana-Machado*

Artículos Originales

- 13 **Influencia del Estrés Crónico y de la Masticación sobre el Dolor.**  
*Elias Aguirre-Siancas, Yovanna Seclén-Ubillús, Eliberto Ruiz-Ramírez, Oscar Portilla-Flores, Luis Crispín-Huamani, Lucer Alarcón-Velásquez, Nelly Lam-Figueroa*

- 19 **La Rigidez Arterial no se Encuentra Asociada con la Duración del Sueño Nocturno en Adultos Añosos Que Viven en la Comunidad. Resultados del Proyecto Atahualpa.**  
*Oscar H. Del Brutto, Robertino M. Mera, Aldo F. Costa, Ernesto Peñaherrera, Rubén Peñaherrera, Pablo R. Castillo*

- 23 **Escala Reducida Para Valorar el Sentido de Coherencia: SOC 15**  
*Dorys Ortiz-Granja, Pamela Acosta-Rodas, Nancy Lepe-Martínez, Milenko Del Valle, Carlos Ramos-Galarza*

- 28 **Meningitis Criptocócica. Diferentes Contextos Clínicos y Complicaciones. Serie de 7 Casos.**  
*Dannys Rivero-Rodríguez, Claudio Scherle-Matamoros, Grace Loza-Erazo, Galo Pillajo-Sulca, Yanelis Pernas-Sánchez*

Artículos de Revisión

- 37 **La Autorregulación en la Primera Infancia: Avances Desde la Investigación.**  
*Carolina Caffarena Barcenilla, Cristian A. Rojas-Barahona*

- 50 **Relación del Estado Nutricional con el Desarrollo Cognitivo y Psicomotor de los Niños en la Primera Infancia.**  
*Laura Calceto-Garavito, Sonia Garzón, Jasmin Bonilla, Dorian Y. Cala-Martínez*

- 59 **El Perfil Epidemiológico y Clínico de la Esclerosis Múltiple en el Ecuador.**

*Edgar Patricio Correa-Díaz, Elisa Carolina Jácome-Sánchez, Germaine Eleanor Torres Herrán, María Eugenia Buestán Zumba, María José Altamirano-Brito, Francisco José Caiza-Zambrano, Andrés Damián Ortega Heredia, Verónica Tatiana Sánchez Cedillo, Roberto J Rodríguez-Díaz, Joyce Antonella Jiménez Zambrano, María Ariana García-Castillo*

- 71 **Infección por el Virus Linfotrópico de Células T Humano HTLV-1 y Paraparesia Espástica Tropical en Ecuador: Paradigma de Enfermedad Tropical Desatendida.**

*Carmen Eulalia Mosquera Herrera, Elvia Piedad Aspiazú Miranda, Miguel Angel Garcia-Bereguaiain*

- 75 **Las Aquaporinas y el Sistema Nervioso Central.**

*Samsara López-Hernández, Carlos Alberto Rodríguez-Arias*

- 83 **Escala de Observación Clínica Para Valorar la Tercera Unidad Funcional de la Teoría de Luria: EOCL-1.**

*Carlos Ramos-Galarza, Patricio Benavides-Endara, Mónica Bolaños-Pasquel, Silvio Fonseca-Bautista, David Ramos*

- 92 **Funcionalidad de la Marcha en la Calidad de Vida Relacionada con la Salud en Adultos con Enfermedad Cerebrovascular: Revisión Sistemática - Metaanálisis.**

*Carolina Sandoval-Cuellar, Edgar Debray Hernández-Álvarez, Aura Cristina Quino-Ávila, Elisa Andrea Cobo-Mejía*

- 105 **Síndrome de Sturge-Weber: Reporte de un Caso y Revisión de la Literatura.**

*Catalina Velásquez-Gallego, Juan Felipe Ceballos-Ruiz, Natalia Ruiz-Jaramillo, Catherine Villamizar-Londoño*

Reportes de Casos Clínicos

- 115 **Síndrome de Fahr Secundario a Hiperparatiroidismo Primario e Isquemia Cerebral: A Propósito de un Caso.**  
*F.J. Ros-Forteza*

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 RENSE 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 **Virtual Education.**

*Eduardo Viteri Coronel*

Letter to the Editor

9 **Publishing From Latin America, A Difficult Endeavor:  
Experience From A Foreigner In Ecuador.**

*Miguel Angel Garcia-Bereguaián*

11 **Guillain-Barré Syndrome: Current Behavior In Peru.**

*Alex Huamán-Navarro, Juliana Aparcana-Machado*

Original Articles

13 **Influence Of Chronic Stress And Chewing Over Pain.**

*Elias Aguirre-Siancas, Yovanna Seclén-Ubillús, Eliberto Ruiz-Ramírez,  
Oscar Portilla-Flores, Luis Crispin-Huamani, Lucer Alarcón-Velásquez,  
Nelly Lam-Figueroa*

19 **Arterial Stiffness Is Not Independently Associated With Nighttime  
Sleep Duration In Community-Dwelling Older Adults. Results  
From The Atahualpa Project.**

*Oscar H. Del Brutto, Robertino M. Mera, Aldo F. Costa, Ernesto  
Peñaherrera, Rubén Peñaherrera, Pablo R. Castillo*

23 **Scale Reduced To Value The Sense Of Coherence: SOC 15**

*Dorys Ortiz-Granja, Pamela Acosta-Rodas, Nancy Lepe-Martínez,  
Milenko Del Valle, Carlos Ramos-Galarza*

28 **Cryptococcal Meningitis. Different Clinical Context And  
Complications. Seven Cases.**

*Dannys Rivero-Rodríguez, Claudio Scherle-Matamoros, Grace Loza-Erazo,  
Galo Pillajo-Sulca, Yanelis Pernas-Sánchez*

Review Articles

37 **Self-Regulation In Early Childhood: Advances From Research.**

*Carolina Caffarena Barcenilla, Cristian A. Rojas-Barahona*

50 **Relationship Between Nutritional Status And Cognitive And  
Psychomotor Development Of Children In Early Childhood.**

*Laura Calceto -Garavito, Sonia Garzón, Jasmin Bonilla, Dorian Y.  
Cala-Martínez*

59 **The Clinical And Epidemiological Profile Of Multiple Sclerosis  
In Ecuador.**

*Edgar Patricio Correa-Díaz, Elisa Carolina Jácome-Sánchez,  
Germaine Eleanor Torres Herrán, María Eugenia Buestán Zumba,  
María José Altamirano-Brito, Francisco José Caiza-Zambrano,  
Andrés Damián Ortega Heredia, Verónica Tatiana Sánchez Cedillo,  
Roberto J Rodríguez-Díaz, Joyce Antonella Jiménez Zambrano,  
María Ariana García-Castillo*

71 **Human T-Lymphotropic Virus Infection (HTLV-1) And  
Tropical Spastic Paraparesis: Paradigms Of An Overlooked  
Tropical Disease.**

*Carmen Eulalia Mosquera Herrera, Elvia Piedad Aspiazu Miranda,  
Miguel Angel Garcia-Bereguaián*

75 **Aquaporins and Central Nervous System.**

*Samsara López-Hernández, Carlos Alberto Rodríguez-Arias*

83 **Scale Of Clinical Observation To Valuate The Third Functional  
Unit Of The Luria Theory: EOCL-1.**

*Carlos Ramos-Galarza, Patricio Benavides-Endara, Mónica  
Bolaños-Pasquel, Silvio Fonseca-Bautista, David Ramos*

92 **Functionality Of The Gait In The Quality Of Life Related To  
Health In Adults With Stroke: Systematic Review - Metaanalysis.**

*Carolina Sandoval-Cuellar, Edgar Debray Hernández-Álvarez,  
Aura Cristina Quino-Ávila, Elisa Andrea Cobo-Mejía*

105 **Sturge-Weber Syndrome: A Case Report And Literature Review.**

*Catalina Velásquez-Gallego, Juan Felipe Ceballos-Ruiz, Natalia  
Ruiz-Jaramillo, Catherine Villamizar-Londoño*

Case Reports

115 **Fahr Syndrome Secondary To Primary Hyperparathyroidism  
And Cerebral Ischemia: A Case Report**

*F.J. Ros-Forteza, MD, Ph.D*

# NORMAS PARA PUBLICACIÓN

---

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

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

## Educarse Virtualmente. *Virtual Education.*

Dr. Eduardo Viteri Coronel

*Hay dos tipos de tontos: unos dicen “esto es viejo, por consiguiente es bueno”, los otros dicen “esto es nuevo, por consiguiente es mejor” (William R. Inge, 1928)*

Escribir un editorial para una publicación en papel parece un anacronismo en esta época de virtualidad. Nos hace pensar que los médicos vivimos una ambigüedad rayana en la esquizofrenia: embelesados con la tecnología biológica de avanzada y anclados educativamente en la imprenta con sus múltiples limitantes. La generalidad de los médicos en nuestro medio confía, casi exclusivamente, en publicaciones y asistencia a conferencias para mantenerse actualizada: papel y podium. Presentamos una férrea resistencia (tácita o manifiesta) a incorporar nuevos medios y tecnologías de comunicación y educación. Los obstáculos son múltiples, variados y se apuntalan unos a otros: empezando por la fuerza de la costumbre (y consiguiente resistencia al cambio), asociada al temor a todo lo que tenga que ver con tecnología de sistemas -especialmente en quienes no somos millennials o nativos digitales- y con el agravante de que la mayoría del contenido actualizado está publicado en inglés.

¿Qué hacer cuando al crecimiento explosivo de conocimientos se opone la crisis financiera que estamos atravesando en años recientes? ¿Cómo afrontar el creciente costo de publicaciones y las restricciones presupuestarias de los habituales auspiciadores de eventos científicos? Obligados por la crónica crisis financiera de los últimos años y con la principal intención de ahorrarnos los gastos de viaje de profesores extranjeros, empezamos a explorar el campo de la educación virtual o E-Learning. ¡El resultado fue sorprendente! Y es que la evolución de la educación médica continua virtual ha sido lenta. Inicialmente lo único que se hizo fue generar libros electrónicos, con lo cual solamente se cambió el papel por la

pantalla, logrando algunos ahorros en tiempo de entrega y costos de distribución. De manera similar, se iniciaron las conferencias virtuales, eliminando barreras de distancia, tanto para expositores como para asistentes: solamente se cambia un podio por una cámara de video. Pero cuando se aprovecha el potencial de los nuevos sistemas de comunicación con la metodología adecuada para educación médica continua empiezan a derrumbarse obstáculos que parecían insalvables. Con el apoyo de la Asociación Panamericana de Oftalmología (PAAO) y del International Council of Ophthalmology (ICO) la actividad científica de nuestras sociedades oftalmológicas locales alcanzó, en poco tiempo, un ámbito continental. Pasamos de tener pocos eventos anuales a organizar Seminarios Virtuales (Webinars) frecuentes en idioma español, con expositores del más alto nivel que reúnen varios centenares de asistentes, ninguno de los cuales debe desplazarse de sus casas ni interrumpir sus actividades laborales. La Educación Médica Continua de excelencia dejó de ser un lujo exclusivo para quienes podían cubrir sus costos elevados.

Sin embargo, las ventajas cualitativas son mucho más significativas. Una de las críticas a la educación virtual es que resulta impersonal. Sorprendentemente el nivel de interacción que se alcanza entre el público y los conferencistas habitualmente es mucho mayor en un evento virtual que en un auditorio real. En el curso de las presentaciones se pueden intercalar frecuentes preguntas a los asistentes que mantienen la atención y refuerzan los conceptos, aumentando significativamente su recordación. Y esto va en doble vía, pues si bien todos somos tes-

tigos cuando al final de una conferencia presencial se pregunta a los presentes en un auditorio si tienen preguntas, son muy pocas las personas que se animan a plantearlas, parecería que las personas nos sentimos mucho más dispuestas a plantear nuestras dudas o discrepancias por vía de un mensaje de texto, bien sea a otros asistentes o a los expositores, las cuales generan discusiones (también virtuales) del más alto nivel y tanto o más enriquecedoras que las exposiciones.

El tema es casi inacabable, pero valga la oportunidad para destacar que utilizando medios virtuales con el apoyo de la PAAO y el ICO hemos conseguido realizar una creciente actividad académica de forma independiente, coordinada con Sociedades Científicas Nacionales o de Subespecialidades (como Glaucoma, Pediatría o Retina entre otras), evitando en gran medida los potenciales conflictos de interés que se generan cuando un

laboratorio está detrás de un evento o publicación, tema este de gran preocupación actual.

Por supuesto la presencia física del profesor es indispensable e insuperable para muchos aspectos de la educación médica. No se puede sustituir la experiencia al pie de la cama de un paciente o la guía de un cirujano experto durante el entrenamiento quirúrgico. El trato personal y el pensamiento crítico nunca se pueden dejar de lado.

Así pues, cuando escuches a alguien iniciar un comentario sobre Ecuador como “este país...” seguido por una diatriba contra alguno de las deficiencias reales o imaginarias de la Educación Médica local, empecemos por identificar los obstáculos que enfrentamos para encontrar soluciones. La Educación Médica Continua Virtual es una opción que, gestionada adecuadamente, complementa en muchos aspectos la educación presencial. Su efecto final será un mejor cuidado de la salud de nuestras comunidades.

## Publicar Desde América Latina: Hay un Grado de Dificultad Mucho Mayor. Experiencias de un Investigador Extranjero en el Ecuador.

### *Publishing From Latin America, A Difficult Endeavor. Experience From A Foreigner In Ecuador.*

Miguel Angel Garcia-Bereguaiain, PhD

Estimado editor/a. Les escribo esta carta en relación al reciente editorial del Dr Del Brutto,<sup>1</sup> así como a la carta al editor del Dr Rodríguez Morales y colaboradores,<sup>2</sup> ambas publicadas en la Revista Ecuatoriana de Neurología, y en donde los autores exponen sus opiniones y experiencias sobre la dificultad de publicar en revistas internacionales desde América Latina. Con el respeto a las distancias curriculares que me alejan de ambos autores, pese a ser un investigador al inicio de mi carrera, me permito aportar desde mi experiencia como académico extranjero radicado desde hace menos de 4 años en Ecuador, tras un periplo de 10 años previos en España y Estados Unidos. Esta trayectoria me permite comparar las dificultades en el proceso de publicación de Ecuador comparado con Europa y Estados Unidos.

Como ya adelanta el título de la carta, y permitiéndome rescatar en tono afirmativo el título del editorial del Dr Del Brutto,<sup>1</sup> hay un grado de dificultad no mayor sino mucho mayor a la hora de publicar artículos científicos desde América Latina y Ecuador en particular.

De forma acertada, el Dr Del Brutto señala a la globalización como un factor facilitador para la emergencia de publicaciones científicas en América Latina, particularmente en el área de salud pública y enfermedades transmisibles. No se entiende el estudio de la salud pública sino desde un moderno enfoque de "one health," que implica abordar de forma conjunta la salud pública humana y animal. Si establecer barreras entre especies muchas veces no hace sentido, menos aún entre poblaciones humanas en el contexto actual de movilidad y migraciones. Además, en un marco de calentamiento global, con la expansión de enfermedades tropicales

más allá de su nicho natural (países tropicales en vías de desarrollo) hacia los países desarrollados, los problemas de salud pública del sur global son cada vez más los de toda la humanidad. Por tanto, deberíamos ser optimistas en un futuro inmediato, pues nuestros temas de investigación, nuestras epistemologías del sur, al menos en el ámbito de la infectología, pasarían a estar en la órbita de las revistas internacionales de alto impacto. Es probable que fenómenos como este expliquen en cierta medida la eclosión de publicaciones que el Dr Rodríguez-Morales detalla en su carta.<sup>2</sup>

Sin embargo, mi experiencia en estos apenas 4 años en Ecuador, con una decena de artículos publicados no apunta hacia una superación del problema, que no es tanto de violencia epistémica sino de apropiación epistémica. No se trata por tanto de los temas de investigación sino de los prejuicios de los editores y/o revisores en función del lugar de origen del investigador, así de claro. Desde la objetividad que como observador externo no latinoamericano tengo, me permito transgredir el término "inclemencia" acuñado por el Dr Del Brutto para describir el comportamiento de ciertos editores de revistas internacionales. En mi opinión, se trata de una discriminación hacia la ciencia de los países pobres, aporofobia científica podríamos llamarla. Los "errores de escritura y lenguaje" y la "desconfianza" que el Dr Del Brutto denunciaba hace 20 años, siguen plenamente vigentes en la actualidad.

En mi experiencia particular, escribiendo artículos en lengua inglesa desde Estados Unidos y Ecuador, que haya recibido indicaciones del editor para tener que pagar a un traductor de inglés certificado es algo que sólo me ha sucedido en estas latitudes, nunca en Estados Unidos ni

en Europa (pese a que España no es país anglofono). Por tanto, a la dificultad de tener que escribir en una lengua que no es la materna se une el prejuicio de que como latinoamericanos lo haremos mal.

Pero a ese prejuicio respecto al uso de la lengua, se une otro aún más irracional: la mera desconfianza hacia el trabajo realizado en países pobres, la aporofobia científica. No encuentro otra explicación más adecuada a la serie de experiencias que relataré a continuación, durante el proceso de publicación de artículos científicos en revistas de primer cuartil de Scopus desde Ecuador. 1) La exigencia por parte de un revisor de retirar referencias bibliográficas de revistas latinoamericanas y su sustitución "por referencias en lengua inglesa" bajo el argumento de que las primeras no estaban accesibles en bases de datos; afirmación del todo errónea pues todas las referencias estaban accesibles bien en PubMed o bien en Scopus (es decir, el revisor no se tomó tan siquiera la molestia de comprobar su prejuiciosa afirmación) y con el agravante de que al tratarse de artículos sobre epidemiología de enfermedades infecciosas en Ecuador, las referencias a artículos similares en revistas latinoamericanas son insustituibles. 2) La indicación por parte del editor de la irrelevancia del artículo enviado para la revista; a saber, la identificación de 8 individuos seropositivos para el virus HTLV 1 en población afroecuatoriana, cuando apenas un mes antes la misma revista publicaba un artículo con un único seropositivo para el mismo virus en población migrante africana en Italia (artículos extremadamente similares donde sólo variaba el país de origen de la investigación). 3) En otra publicación sobre epidemiología molecular de tuberculosis, tras recibir comentarios positivos por parte de los dos revisores (que sugerían cambios pero que no desme-

recían el trabajo) me sorprendió el rechazo a la publicación por parte del editor, sin dar siquiera la opción de responder a las cuestiones de los revisores y argumentando que estábamos reciclando datos de otro artículo que citábamos (que de hecho no era de nuestro grupo de investigación); al hacerle notar su error de interpretación de nuestros datos y preguntar por la opinión de los revisores, su respuesta (literal) fue que "la respuesta de los revisores efectivamente era positiva, pero condicionada a nuestro favor por el hecho de ser dichos revisores latinoamericanos." Huelga hacer más comentarios sobre esta última anécdota, más allá de ser indicativa de la persistencia de prejuicios y discriminación hacia la ciencia que hacemos desde países en desarrollo como Ecuador.

Es importante denunciar ante las editoriales estos comportamientos de revisores y editores, para que en la medida de lo posible esas prácticas puedan ir desapareciendo.

Pese a ello, las cifras expuestas por nuestros colegas<sup>2</sup> son esperanzadoras, y con tesón podemos superar estas amargas experiencias. La trayectoria científica del Dr Del Brutto es testimonio vivo de que es posible, y sirve de inspiración hacia quienes recién iniciamos esta batalla.

### Referencias

1. Del Brutto O. Publicar Desde América Latina. ¿Hay un Grado de Dificultad Mayor? Experiencia del Proyecto Atahualpa. Revista Ecuatoriana de Neurología. 2018. 27(2).
2. Rodríguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Rodríguez-Morales AG. Publicar Desde América Latina. ¿En dónde estamos? Revista Ecuatoriana de Neurología. 2018. 27 (3).

## Síndrome de Guillain-Barré: Comportamiento Actual En El Perú

### *Guillain-Barré Syndrome: Current Behavior In Peru.*

Alex Huamán-Navarro<sup>1</sup>, Juliana Aparcana-Machado<sup>2,3</sup>

Sr. Editor:

El Síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una poliradiculoneuropatía de inicio agudo o subagudo de evolución rápida que suele presentar síntomas sensoriales y debilidad durante varios días, que a menudo conduce a la tetraparesia. Aproximadamente el 70% de los pacientes reportan una infección reciente del tracto respiratorio o una enfermedad gastrointestinal.<sup>1</sup> Cerca del 30% de los pacientes pueden llegar a sufrir insuficiencia respiratoria requiriendo intubación, ventilación mecánica y un manejo multidisciplinario.<sup>2</sup>

Su incidencia anual es de 0,5 a 2,0 por cada 100.000 habitantes y afecta a los hombres un poco más que las mujeres.<sup>1,2</sup> En el Perú anualmente se reportan entre unos 300 y 500 casos de SGB a nivel hospitalario,<sup>3</sup> pero este año ya está siendo la excepción. En un estudio realizado por César Munayco et al. sobre el comportamiento epidemiológico del SGB en el Perú, encontraron que, durante el periodo de los años 2015, 2016 y 2017, se registraron 214, 291 y 290 egresos hospitalarios de SGB, respectivamente.<sup>4</sup>

En el año 2018, durante casi todo el segundo trimestre, ocurrió un brote extenso a nivel nacional, con al menos 170 casos reportados a mediados del mes de agosto y cerca de la mayoría fue en norte del país (77 casos).<sup>5</sup> Actualmente, solo hasta la semana epidemiológica (SE) N°27, según el último reporte del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Perú (CDC Perú) sobre la situación epidemiológica del SGB, existieron 232 casos confirmados y 421 casos en sospecha, acompañado con 10 defunciones, contando así con un total de 653 casos de SGB en lo que transcurrió hasta entonces del 2019<sup>6</sup> (Tabla 1)

El incremento de los casos del SGB en los últimos meses ha alarmado a la población peruana, ya que los

**Tabla 1.** Número de casos totales de síndrome de Guillain-Barré por departamentos o regiones del Perú hasta la semana epidemiológica N°27 en comparación con el 2018.

Departamentos	Casos	
	2018	2019
Lima	51	222
Junín	4	125
Piura	4	112
Cajamarca	18	53
La Libertad	42	49
Lambayeque	9	27
Callao	8	20
Huancavelica	0	10
Ancash	9	9
Huánuco	7	5
Arequipa	2	3
Otros	25	18
TOTAL	179	653

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Ministerio de Salud hasta la semana epidemiológica N°27 (corte al 03-07-2019\_4:00 pm).

reportes provienen de varias regiones del país incluyendo la costa y la sierra del Perú, ante ello el Ministerio de Salud activó una emergencia sanitaria en 5 regiones del país, la cuales en su mayoría se encuentran en el litoral costero peruano.<sup>7</sup>

Si bien es cierto que el SGB es una enfermedad autoinmune, las malas prácticas de cuidados de salud, añadido a un mal control de salubridad pública en países en vías de desarrollo, todo ello condiciona en gran medida el riesgo de que la población pueda desarrollar cualquier tipo de infección, y con ello ser susceptibles a poder tener más adelante una afección inmunológica, como es en este caso.

<sup>1</sup>Facultad de Medicina. Universidad Privada San Juan Bautista, Ica, Perú.

<sup>2</sup>Médica Neuróloga. Servicio de Neurología, Hospital Regional Docente de Ica, Perú.

<sup>3</sup>Miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Peruana de Neurología.

Correspondencia: Alex Stiven Huamán Navarro.

Dirección: Av. Montevideo 249 - La Tinguiña, Ica, Perú.

E-mail: alex\_hn22@outlook.com

Como observamos, los casos de SGB hasta ahora reportados sobrepasan la estimación anual normal prevista y no olvidar también sobre la contribución de los mecanismos de respuesta inmunológica con algún agente infeccioso que puede predisponer a desarrollar este tipo de afecciones, por todo ello, las autoridades gubernamentales y de salud tienen aún una tarea más allá de las alertas sanitarias por resolver, y son mejorar las medidas preventivo promocionales e incentivar buenas prácticas de salubridad en la población.

### Referencias

1. Donofrio PD. Guillain-Barré Syndrome. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2017 Oct;23(5):1295–309.
2. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016 Aug 13;388(10045):717–27.
3. Díaz-Soto S, Chavez, Karen, Chaca A, Alanya J T-HI, Chaca A, Alanya J, Tirado-Hurtado I. Outbreak of Guillain-Barre syndrome in Peru. *eNeurologicalSci*. 2019 Mar;14:89–90.
4. Munayco C V., Soto Cabezas MG, Reyes MF, Arica Gutiérrez JA, Napanga Saldaña O. Epidemiología del síndrome de Guillain-Barré en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2019 Mar 20;36(1):10.
5. Centro de Operaciones de Emergencia Nacional COEN. Casos de Síndrome de Guillain Barre en los departamentos del Perú, Reporte Complementario N° 619 - 22/08/2018 / COEN - INDECI / 14:30 HORAS (Reporte N° 09). Lima; 2018 [cited 2019 Jul 9]. Available from: <https://www.indeci.gob.pe/wp-content/uploads/2018/09/20180822143421.pdf>
6. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades CP. Situación Síndrome de Guillain Barré Perú a la SE 27 (corte al 03\_07\_2019 4:00PM). Lima; 2019 [cited 2019 Jul 18]. Available from: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/sg/2019/SGB030719.pdf>
7. Decreto Supremo N° 014-2019-SA. Publicación Oficial - Diario Oficial El Peruano. 2019 Jun 15 [cited 2019 Aug 17];21–22. Available from: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/sg/noticia/2019/DS014-2019.pdf>

# Influencia del Estrés Crónico y de la Masticación Sobre el Dolor.

## *Influence Of Chronic Stress And Chewing Over Pain.*

Elias Aguirre-Siancas,<sup>1,2</sup> Yovanna Seclén-Ubillús,<sup>1,3</sup> Eliberto Ruiz-Ramírez,<sup>2</sup> Oscar Portilla-Flores,<sup>1</sup>  
Luis Crispín-Huamani,<sup>1</sup> Lucer Alarcón-Velásquez,<sup>4</sup> Nelly Lam-Figueroa<sup>1,5</sup>

### Resumen

**Introducción:** El estrés crónico y la masticación afectan a la respuesta dolorosa; sin embargo, hay escasos conocimientos sobre la relación entre dichas variables. **Objetivo:** Determinar la influencia del estrés crónico y la masticación sobre la respuesta al dolor. **Métodos:** 32 ratones albinos machos de 8 semanas de edad de la cepa Balb/c se dividieron en 4 grupos iguales: Grupo N: masticación normal sin estrés; Grupo NE: Masticación normal + estrés, Grupo D: masticación deficiente sin estrés y Grupo DE: Masticación deficiente + estrés. Se evaluó la respuesta al estímulo doloroso mediante el test de retirada de la cola ante un estímulo térmico. **Resultados:** Mediante Anova se compararon los 4 grupos experimentales a la décima segunda y décima sexta semana de vida de los ratones, obteniéndose un valor de  $p = 0,982$  y  $p = 0,176$ ; respectivamente. Mediante t de student para muestras relacionadas se comparó la variación de la respuesta al dolor; se obtuvo un valor de  $p = 0,52$ ;  $p = 0,17$ ;  $p = 0,84$  y  $p = 0,069$  para el grupo N, NE, D y DE respectivamente. **Conclusión:** El estrés crónico y la masticación no modifican la respuesta al dolor en ratones de la cepa Balb/c.

**Palabras clave:** Dolor; estrés crónico; masticación; neurociencias experimentales; respuesta dolorosa.

### Abstract

**Introduction:** Chronic stress and mastication affect the response to pain; however, there is little knowledge about the relationship between these variables. **Objective:** Determine the influence of chronic stress and mastication on the response to pain. **Methods:** thirty-two 8-week-old male Balb/c mice were used. The sample was divided into 4 equal groups: Group N: normal mastication without stress; Group NE: Normal chewing + stress, Group D: deficient chewing without stress and Group DE: Poor chewing + stress. The response to the painful stimulus was evaluated through the tail withdrawal assay due to a thermal stimulus. **Results:** By comparing the 4 experimental groups to the fourth and the eighth week through the ANOVA test yielded a value of  $p = 0.982$  and  $p = 0.176$ ; respectively. By applying the 't' student, within each group, in comparison of the variation of the pain response between the fourth and eighth week, the values of  $p = 0.52$ ;  $p = 0.17$ ;  $p = 0.84$  and  $p = 0.069$  were obtained for the group N, NE, D and DE respectively. **Conclusion:** Chronic stress and mastication do not modify the response to pain in albino Balb/c mice.

**Keywords:** Chewing; chronic stress; experimental neuroscience; pain; painful response.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 2, 2019

### Introducción

El dolor ha sido definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial o descrita en términos de tal daño."<sup>1</sup> El dolor es en esencia un mecanismo fisiológico

de defensa descrito como una experiencia multifacética y altamente subjetiva que es única para cada persona, y que también es influenciada por procesos psicológicos y emocionales,<sup>2,3</sup> siendo regulado endógenamente por el sistema modulador descendente de la información nociceptiva.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación NEURON. Vicerrectorado de Investigación y Posgrado. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

<sup>2</sup>Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

<sup>3</sup>Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

<sup>4</sup>Grupo de Investigación ORALRES. Vicerrectorado de Investigación y Posgrado. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

<sup>5</sup>Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

Correspondencia:

Elías Ernesto Aguirre-Siancas

Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Av. Grau No 755. Lima-Perú.

Dirección del autor: Jirón Pomacanchi 326

Distrito de San Luis – Ciudad de Lima – Perú.

Telefax: 05113233612

E-mail: elias\_aguirre@yahoo.com

Varias áreas supraespinales contribuyen a la modulación de la nocicepción, ya sea directamente (enviando proyecciones neuronales a la médula espinal) o indirectamente (enviando proyecciones neuronales a otras regiones en el tronco cerebral, que a su vez envían proyecciones a la médula espinal); estas áreas supraespinales incluyen a la sustancia gris periacueductal, al locus coeruleus, el núcleo del rafe magnus, entre otras.<sup>5,6</sup> En dicho sistema de regulación se liberan diversas moléculas, entre las que destacan la metionina-enkefalina, la serotonina y la noradrenalina, las cuales disminuyen la liberación de la sustancia P y el glutamato, neurotransmisores nociceptivos por excelencia.<sup>4</sup>

El término estrés es empleado tanto científicamente como coloquialmente para referirse a variados procesos que están relacionados pero son claramente diferentes; así por ejemplo el "estrés" a veces se usa para referirse a eventos que suceden a una persona, como perder un trabajo o divorciarse ("factores estresantes" o "exposición al estresor"); por otra parte, el "estrés" también se refiere a las reacciones cognitivas, emocionales y biológicas que provoca ("respuestas al estrés").<sup>7</sup> Aunque el estrés puede tener fines adaptativos, como el estrés agudo que puede producir analgesia como se observa en la respuesta "luchar o huir"; el estrés crónico puede llevar a una respuesta de mala adaptación, tales como la hiperalgesia inducida por estrés caracterizada por un aumento de la percepción nociceptiva.<sup>8,9</sup>

Se sabe que en el estrés crónico se producen desequilibrios en los niveles de glucocorticoides y alteraciones estructurales y funcionales en los circuitos neuronales de la nocicepción; lo que llevaría a una disminución del umbral del dolor.<sup>10-12</sup> Además, está ampliamente documentado que el estrés exacerba el dolor existente asociado con trastornos de dolor crónico; siendo un factor etiológico importante en el síndrome de dolor de hombro/cuello y la fibromialgia.<sup>13,14</sup>

La masticación es una función fisiológica periférica caracterizada por respuestas motoras, rítmicas y aprendidas que produce estimulación sobre las estructuras bucales.<sup>15</sup> Esta estimulación es llevada hacia el neocórtex por varias vías neurales, entre la que destaca la vía sensorial ascendente la cual llega hasta la corteza somatosensorial.<sup>16,17</sup> La activación de la corteza somatosensorial facilita la respuesta del sistema regulador descendente de la nocicepción; así la masticación podría modular el procesamiento doloroso por medio de una integración sensorio-motriz a través de mecanismos corticales resultando en un efecto antinociceptivo.<sup>18</sup> Algunos estudios han demostrado que la masticación mejora la respuesta antinociceptiva.<sup>5,19</sup> En seres humanos el comportamiento rítmico de la masticación activa neuronas serotoninérgicas, las que jugarían un rol importante en la atenuación de la respuesta dolorosa.<sup>20</sup> Por otra parte, se ha encontrado que la función masticatoria disminuye la percepción del estrés.<sup>21,22</sup> Además, la masticación y otros movimientos bucales activan a la corteza prefrontal; estando dicha área

del cerebro humano implicada en el control del estrés y al ser activada por la masticación disminuiría marcadores bioquímicos salivales relacionados al estrés como el cortisol o la amilasa.<sup>23,24</sup>

Los autores del estudio han observado que entre el personal de salud existe gran desconocimiento sobre las implicancias que la masticación pueda tener en la regulación del estrés y el dolor. Siendo, lamentablemente en nuestra región, una práctica bastante rutinaria las extracciones dentarias, sin meditar en las consecuencias que dicho procedimiento ocasionaría sobre la salud integral de los pacientes. Debido a todo ello y a que prácticamente no hay estudios entre las variables planteadas se tuvo como hipótesis que la función masticatoria disminuiría el efecto del estrés crónico sobre el dolor en ratones albinos de la cepa Balb/c.

### **Materiales y Métodos**

El estudio fue aprobado por el Instituto de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Se emplearon 32 ratones albinos machos de 8 semanas de edad de la cepa BALB/c que se adquirieron del Centro de Producción de Animales de Experimentación del Instituto Nacional de Salud de la ciudad de Lima. Los animales tuvieron una semana de ambientación en el bioterio de la Facultad de Medicina de la UNMSM, donde recibieron alimentos y agua ad libitum con ciclos de luz y oscuridad de 12 horas alternadas y con humedad y temperatura controlada, de acuerdo a la Guide for the Care and Use of Laboratory Animal.<sup>25</sup> En el primer día de la novena semana de vida de los ratones, éstos fueron distribuidos de manera aleatoria en 4 grupos de 8 roedores cada uno:

**Grupo N (masticación normal sin estrés):** continuó con la misma dieta en granos que el animal recibió desde el destete a los 21 días de vida y no se le aplicó estrés por inmovilización.

**Grupo NE (Masticación normal + estrés por inmovilización):** continuó con la misma dieta en granos que el animal recibió desde el destete a los 21 días de vida y se le aplicó estrés por inmovilización.

**Grupo D (masticación deficiente sin estrés):** se cambió a una alimentación con dieta en polvo y no se le aplicó estrés por inmovilización.

**Grupo DE (Masticación deficiente + estrés por inmovilización):** se cambió a una alimentación con dieta en polvo y se le aplicó estrés por inmovilización.

### Modificación de la función masticatoria

Los animales recibieron desde el destete (día 21 después del nacimiento) alimentación en granos la cual es la dieta convencional para ratón. Una vez adquiridos siguieron alimentándose con la misma dieta durante la semana de ambientación en el bioterio de la Facultad de

Medicina de la UNMSM. Después de dicha semana (en la novena semana de vida de los animales) los grupos N y NE siguieron alimentándose con la misma dieta granulosa durante todo el experimento, pero a los grupos D y DE se les cambió a una dieta en polvo, para lo cual se pulverizaron los granos de la dieta convencional. Dicho cambio en la consistencia de la dieta se realizó con el objetivo de modificar el tipo de masticatoria, dicho paradigma está descrito en Aguirre-Siancas<sup>26</sup> y en De Siquiera Mendes et al.<sup>27</sup>

#### Inducción de estrés por inmovilización

En la novena semana de vida de los ratones los grupos NE y DE fueron inducidos a estrés por inmovilización. Para lograrlo se colocó a cada animal en una caja de poliestireno transparente de 3 cm de alto, 3 cm de ancho y 8 cm de largo para restringir su movimiento pero sin privarle completamente del mismo, la caja tenía orificios en uno de sus extremos lo cual permitió la respiración del animal. La restricción se realizó en cada ratón durante 60 minutos entre las 8:00 y 12:00 horas durante todos los días que duró el experimento.

#### Evaluación de la respuesta al dolor

La evaluación de la respuesta al dolor se realizó mediante el paradigma de tiempo de retirada de la cola ante la exposición a un estímulo térmico. El procedimiento consistió primeramente en sujetar al ratón por la región cervice – dorsal con los dedos índice y pulgar del operador con el objetivo de inmovilizarlo. Luego se procedió a sumergir rápidamente los dos tercios de la cola del roedor dentro de un beaker de marca Isolab® que se completó hasta un centímetro por debajo de su altura con agua temperada a 56 °C +/- 0.5 °C, de acuerdo al procedimiento descrito por Aguirre-Siancas et al.<sup>2</sup>

Cada uno de los 8 ratones de cada grupo experimental fue evaluado mediante un único “ensayo” que se realizó en 2 momentos; un primer momento en el día final de la décima segunda semana de vida del animal y un segundo momento en el día final de la décima sexta semana de vida del animal entre las 08:00 y las 12:00 horas. Un “ensayo” consistió en la rápida inmersión de los dos tercios de la cola del roedor dentro del beaker con agua temperada. El ensayo concluyó cuando el animal sacudió su cola alejándola del estímulo térmico. El tiempo máximo de inmersión de la cola fue de 15 s, si hasta dicho tiempo el ratón no retiraba su cola se consideró que no manifestó respuesta. Todos los ensayos fueron filmados mediante una cámara Sony Handycam® modelo CX330®. Los videos luego fueron proyectados en una computadora Lenovo® modelo Yoga 2®, de donde se obtuvieron los tiempos de retirada de la cola para cada “ensayo” mediante un cronómetro digital, de acuerdo al procedimiento descrito por Aguirre-Siancas et al.<sup>2</sup>

#### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se emplearon medidas de tendencia central como la media y de dispersión como la desviación estándar. Debido a que en la prueba de Shapiro wilk se encontró que los datos tuvieron una distribución normal se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) para la comparación entre los 4 grupos experimentales y la prueba t de student para muestras relacionadas para la comparación dentro de cada grupo experimental, tanto en la semana 12 como en la semana 16 de vida de los animales. Se valió del programa SPSS® versión 23 para Windows® y se consideró un nivel de significancia de 0,05.

#### **Resultados**

Los 32 ratones se dividieron en 4 grupos experimentales de 8 animales cada uno. Dichos grupos fueron evaluados el día final de la décima segunda y de la décima sexta semana de vida del roedor en el paradigma de tiempo de retirada de la cola ante estímulo térmico. En ambas comparaciones se aplicó la prueba de ANOVA (Tabla 1) teniendo un grado de libertad de 3 y encontrándose un valor de  $p > 0,05$ . Se obtuvo los siguientes tamaños del efecto para las comparaciones realizadas entre los grupos experimentales a la semana 12: N-NE= -0,08; N-DE= 0,31; N-D= 0,12; NE-DE= 0,39; NE-D= 0,2; DE-D= -0,19 y a la semana 16: N-NE= 1,39; N-DE= 1,94; N-D= 0,19; NE-DE= 0,55; NE-D= -1,23; DE-D= -1,78.

Se evaluó la variación en el tiempo de retirada de la cola al comparar los tiempos encontrados en la semana 12 vs los tiempos encontrados en la semana 16 dentro de cada grupo experimental. Se aplicó la prueba t para muestras relacionadas teniendo un grado de libertad de 7. Se obtuvieron un valor de  $p = 0,11$ ;  $p = 0,57$ ;  $p = 0,13$  y  $p = 0,83$  para el grupo N, NE, D y DE respectivamente como se aprecia en la figura 1. Se encontraron los siguientes tamaños del efecto para las comparaciones hechas dentro de cada grupo experimental: N= -1,99; NE= -0,53; DE= -0,36 y D= -1,95.

**Tabla 1.** Distribución de los resultados de la prueba del tiempo de respuesta ante el estímulo de dolor en los 2 controles realizados.

Evaluación de acuerdo a la semana de vida del animal	Grupos según tipo de masticación y estrés	Media del tiempo de retirada de la cola en segundos	DS	P
12	N	5,56	2,38	0,982
	NE	5,64	1,56	
	D	5,44	1,48	
	DE	5,25	1,97	
16	N	7,55	3,09	0,176
	NE	6,16	1,85	
	D	7,39	1,63	
	DE	5,61	1,67	

## Discusión

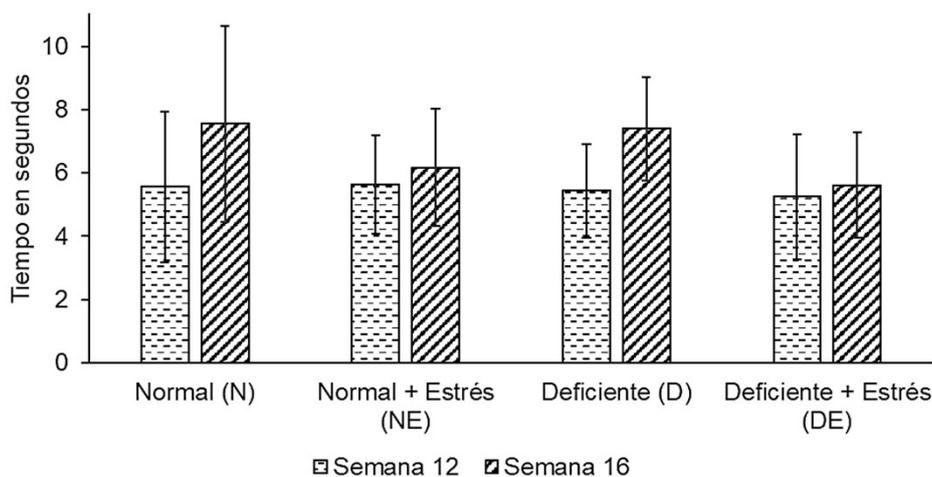
Se evaluó la respuesta ante el estímulo térmico de naturaleza nociceptiva en 32 ratones en la 12da y la 16ta semana de vida de los animales. Luego de aplicar la prueba de ANOVA no se observó diferencias entre los 4 grupos experimentales en los 2 controles realizados en sus respuestas ante el estímulo doloroso. Tampoco se encontró variación dentro de cada grupo al comparar los resultados entre los dos tiempos evaluados al emplear la prueba t para muestras relacionadas.

Okayasu et al<sup>5</sup> estudió el efecto de la masticación sobre la modificación del umbral doloroso. Comparó 2 condiciones en un mismo grupo de personas. En la primera condición determinó el umbral de dolor después que los participantes masticaron goma por 5 minutos; en la segunda condición la evaluación fue después de mantener por 5 minutos la mandíbula relajada, lo cual sirvió como control. Encontraron que el umbral doloroso aumentó después de masticar goma por 5 minutos comparado con el control de forma significativa. Kamiya et al<sup>19</sup> estudiaron el efecto de la masticación sobre los niveles sanguíneos de serotonina y sobre el reflejo de flexión nociceptiva (RFN) por estimulación eléctrica transcutánea del nervio sural. Los participantes masticaron goma de mascar por 20 minutos. Se evaluaron las variables inmediatamente después de terminar de masticar y después de 30 minutos. Se observó que los niveles de serotonina aumentaron y que disminuyó el RFN comparados con los valores basales que se tomaron antes de la masticación. Además, en dicho estudio se encontró aumento de oxigenación de la parte ventral de la corteza prefrontal durante los 20 minutos de masticación. Los hallazgos de dicha investigación son explicados por el efecto que produce la activación de las vías serotoninérgicas sobre la modulación de la respuesta dolorosa medida por el RFN.<sup>28</sup> Sin embargo, a diferencia de estos dos reportes expuestos, en nuestro estudio no se encontró ningún efecto de la masticación sobre la disminución del estímulo doloroso. Diversas causas explicarían estas diferencias, así, en el presente estudio se empleó roedores a diferencia de los otros que estudiaron a seres humanos; en el presente estudio se analizó el estrés como una variable asociada a la masticación y tanto el estrés como la masticación fueron modificados crónicamente, en cambio en los 2 reportes descritos evaluaron únicamente el efecto de la masticación sobre el dolor; además, en el presente estudio se empleó un estímulo térmico y el de Okayasu et al<sup>5</sup> y el Kamiya et al<sup>19</sup> un estímulo mecánico. Todas estas diferencias podrían explicar los resultados encontrados al compararlos con la presente investigación.

La sustancia gris periacueductal (PAG) se ubica alrededor del acueducto de Silvio, siendo un componente esencial para diversos circuitos neuronales como los responsables de las respuestas hacia la ansiedad y el sistema

de modulación descendente de la información nociceptiva.<sup>29</sup> La PAG desempeña un papel crucial en la regulación de la sensibilidad al dolor en situaciones de estrés induciendo analgesia.<sup>30,31</sup> Yamada et al<sup>32</sup> investigaron el efecto de la masticación bajo la inmovilización por estrés sobre la PAG en ratas. Evaluaron la concentración de la quinasa regulada por señal extracelular fosforilada (pERK) como marcador de respuesta neuronal. Encontraron aumento de pERK en los roedores bajo estrés, preferentemente en las subdivisiones dorsolateral y ventromedial de la PAG; pero dicho incremento no fue encontrado en los roedores a quienes se les permitió masticar una varilla de madera mientras eran sometidos a estrés. Además, Onuki et al<sup>32</sup> estudiaron el efecto de la masticación y el estrés agudo por inmovilización sobre la expresión de pERK en la corteza insular, la cual es un centro de integración sensorial donde se procesa el gusto, el olfato, la visión, el tacto, la audición y el dolor.<sup>33,34</sup> Los investigadores encontraron que la masticación disminuyó la expresión de pERK en la corteza insular al comparar un grupo de ratas sometidas a estrés agudo y que masticó durante la inmovilización con aquellas a las que sólo se le sometió a estrés. La disminución fue más marcada sobre la corteza insular anterior que se relaciona con el procesamiento emocional, estando el dolor relacionado con dicho procesamiento. En nuestro estudio no evaluamos el estrés ni la masticación con ninguna prueba inmunohistoquímica, el indicador fue una prueba comportamental ante el dolor donde no encontramos diferencia entre los grupos de masticación con y sin estrés crónico. Probablemente el empleo de indicadores más sensibles nos hubiera dado un hallazgo diferente. Ello debido a que, a pesar de que la diferencia no fue significativa, el comportamiento antinociceptivo fue mejor en los grupos N y D, observándose una tendencia al aumento del umbral de dolor como se apreció en la Figura 1, a diferencia de los grupos NE y DE.

Si bien es cierto se planteó como hipótesis que la masticación disminuiría el efecto del estrés crónico sobre la percepción del dolor, dicha hipótesis no fue confirmada por los resultados de la prueba comportamental empleada, siendo justamente el empleo de esta única prueba una de las limitaciones del estudio. Sin embargo, ciertas tendencias sobre el efecto benéfico de la función masticatoria sobre el dolor deberían ser profundizadas en próximos diseños experimentales. Para hacer más completos dichos trabajos se deberían emplear, aparte de pruebas comportamentales, indicadores séricos e inmunohistoquímicos para evaluar expresión génica de mensajeros celulares, de receptores, entre otras moléculas implicadas en la masticación, estrés y dolor. Resaltando que tanto el estrés como el dolor son dos procesos fisiológicos y fisiopatológicos que acompañan día a día al ser humano, y la masticación emerge como un mecanismo fisiológico periférico que los modularía.



**Figura 1.** Variación en el tiempo de respuesta ante la fuente de estímulo doloroso dentro de cada grupo experimental.

### Conclusión

Se encontró que el tipo de masticación no influye sobre el estrés crónico en la modificación de la respuesta ante un estímulo térmico nociceptivo, ni en la semana décima segunda ni en la semana décima sexta de vida de los ratones de la cepa Balb/c evaluados. Por otra parte, de acuerdo a las tendencias encontradas en la presente investigación sería recomendable emplear indicadores más sensibles, como pruebas inmunohistoquímicas, en la evaluación de las variables estudiadas.

### Referencias

- Ortiz L, Velasco M. Dolor crónico y psiquiatría. *Revista Médica Clínica Los Condes*. 2017; 28: 866-873.
- Aguirre Siancas E, Lam Figueroa N, Delgado Rios J, Ruiz Ramirez E, Portilla Flores O, Crispín Huamani L et al. Determination of the temperature causing a nociceptive response in the tail of albino BALB/c mice. *Neurología*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.03.018>.
- Lavigne G, Sessle B. The Neurobiology of Orofacial Pain and Sleep and Their Interactions. *Journal of Dental Research*. 2016; 95: 1109–1116.
- Coveñas R, Aguilar L. *Avances en Neurociencias: Neuropeptidos*, 1era Ed, Lima: Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, 2010
- Okayasu I, Komiyama O, Yoshida N, Oi K, De Laat, A. Effects of chewing efforts on the sensory and pain thresholds in human facial skin: A pilot study. *Archives of Oral Biology*. 2012; 57: 1251 – 1255.
- Renn, C, Dorsey S. The physiology and processing of pain. *AACN Clinical Issues*. 2005; 16: 277–290.
- Epel ES, Crosswell AD, Mayer SE, Prather AA, Slavich GM, Puterman, et al. More than a feeling: A unified view of stress measurement for population science. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2018; 49: 146-169.
- Lee U, Ackerman L, Wu A, Zhang R, Leung J, Bradesi S, Mayer E, et al. Chronic psychological stress in high-anxiety rats induces sustained bladder hyperalgesia. *Physiology & Behavior*. 2015; 139: 541-548.
- Bielefeldt K, Christianson JA, Davis BM. Basic and clinical aspects of visceral sensation: transmission in the CNS. *Neurogastroenterology & Motility*. 2005; 17: 488–99.
- Fregni F, Macedo IC, Spezia-Adachi LN, Scarabelot VL, Laste G, Souza A, Sanches et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) prevents chronic stress-induced hyperalgesia in rats. *Brain Stimulation*. 2018; 11: 299-301. doi: 10.1016/j.brs.2017.11.009.
- Cecconello A, Torres I, Oliveira C, Zanini P, Niches G, Ribeiro M. DHEA administration modulates stress-induced analgesia in rats. *Physiology & Behavior*. 2016; 157: 231-236.
- Herman J. Neural control of chronic stress adaptation. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2013; 7: 61
- Jennings EM, Okine BN, Roche M, Finn DP. Stress-induced hyperalgesia. *Progress in Neurobiology*. 2014; 121: 1-18. doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.06.003
- Davis JA., Robinson RL, Le TK, Xie J. Incidence and impact of pain conditions and comorbid illnesses. *The Journal of Pain Research*. 2011; 4: 331–345.
- Aguirre Siancas E. Bases neurocientíficas de la función masticatoria y su efecto sobre el estrés y las funciones cognitivas. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*. 2017; 55: 9-17
- Ono Y, Yamamoto T, Yatubo K, Onozuka M. Occlusion and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2010; 37: 624-40.
- Aguirre-Siancas EE. La memoria y el aprendizaje y su relación con la masticación. *Revista Mexicana de Neurociencias*. 2014; 15: 351-4.

18. Ogawa A, Morimoto T, Hu J, Tsuboi Y, Tashiro A, et al. Hard-food mastication suppresses complete Freund's adjuvant-induced nociception. *Neuroscience*. 2003; 120: 1081–92.
19. Kamiya K, Fumoto M, Kikuchi H, Sekiyama T, Mohri-Lkuzawa Y, Umino M, et al. Prolonged gum chewing evokes activation of the ventral part of prefrontal cortex and suppression of nociceptive responses: involvement of the serotonergic system. *Journal of Medical and Dental Science*. 2010; 57: 35–43.
20. Mohri Y, Fumoto M, Sato-Suzuki I, Umino M, Arita H. Prolonged rhythmic gum chewing suppresses nociceptive response via serotonergic descending inhibitory pathway in humans. *Pain*. 2005; 118: 35–42.
21. Nishigawa K, Suzuki Y, Matsuka Y. Masticatory performance alters stress relief effect of gum chewing. *Journal of Prosthodontic Research*. 2015; 59: 262 – 267.
22. Kubo K, Chen H. Mastication as a stress-coping behavior. *BioMed Research International*, 2015, Article ID 876409, 11 pages.
23. Soeda R, Tasaka A, Sakurai K. Influence of chewing force on salivary stress markers as indicator of mental stress. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2009; 39: 261–269.
24. Scholey A, Haskell C, Robertson B, Kennedy D, Milne A, Wetherell M. Chewing gum alleviates negative mood and reduces cortisol during acute laboratory psychological stress. *Physiology & Behavior*. 2009; 97: 304–312.
25. National Research Council of the National Academies. *Guide for the care and use of laboratory animals*. Washington, DC: National Academy Press. 2011.
26. Aguirre-Siancas EE. Influence of chewing behaviour on memory and spatial learning in albino BALB/c mice. *Neurología*. 2017; 32: 236–240.
27. De Siqueira Mendes F, Da Paixão L, Diniz C, Sosthenes M. Environmental Impoverishment, Aging, and Reduction in Mastication Affect Mouse Innate Repertoire to Explore Novel Environments and to Assess Risk. *Frontiers in Neuroscience*. 2019; 13: 107. doi: 10.3389/fnins.2019.00107
28. Puig M, A Gullidge. Serotonin and Prefrontal Cortex Function: Neurons, Networks, and Circuits. *Molecular Neurobiology*. 2011; 44: 449–464. doi:10.1007/s12035-011-8214-0.
29. Koutsikou, S, Watson TC, Crook JJ, Leith JL, Lawrenson CL, Apps R, et al. The Periaqueductal Gray Orchestrates Sensory and Motor Circuits at Multiple Levels of the Neuraxis. *Journal of Neuroscience*. 2015; 35: 14132–47.
30. Yarushkina N, Bagaeva T, Filaretova L. Involvement of orticotropin-releasing factor receptors type 2, located in periaqueductal gray matter, in central and peripheral crf-induced analgesic effect on somatic pain sensitivity in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2016; 67: 595–603.
31. Bannister K, Dickenson AH. The plasticity of descending controls in pain: translational probing. *Journal of Physiology*. 2017; 595: 4159–4166.
32. Yamada K, Narimatsu Y, Ono Y, Sasaguri K, Onozuka M, Kawata T, et al. Chewing suppresses the stress-induced increase in the number of pERK-immunoreactive cells in the periaqueductal grey. *Neuroscience letters*. 2015; 599: 43–48.
33. Onuki M, Yamamoto T, Sasaguri K, Yamada K, Okada N, Kawata T. Chewing ameliorates the effects of restraint stress on pERK-immunoreactive neurons in the rat insular cortex. *Neuroscience letters*. 2018; 674: 60–65
34. Nagai M, Kishi K, Kato S. Insular cortex and neuropsychiatric disorders: a review of recent literature. *European Psychiatry*. 2017; 22: 387–394.
35. Dalenberg J, Hoogeveen H, Renken R, Langers D, ter Horst G. Functional specialization of the male insula during taste perception. *Neuroimage*. 2015; 119: 210–20.

*Financiamiento: El presente estudio fue financiando por el Vicerrectorado de Investigación de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.*

*Los resultados del presente trabajo no han sido presentados en ningún evento científico.*

*Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en el presente trabajo.*

# Arterial Stiffness Is Not Independently Associated With Nighttime Sleep Duration In Community-Dwelling Older Adults. Results From The Atahualpa Project.

## *La Rigidez Arterial no se Encuentra Asociada con la Duración del Sueño Nocturno en Adultos Añosos Que Viven en la Comunidad. Resultados del Proyecto Atahualpa.*

Oscar H. Del Brutto, MD<sup>1</sup>; Robertino M. Mera, MD, PhD<sup>2</sup>; Aldo F. Costa, MD<sup>1</sup>;  
Ernesto Peñaherrera, MD<sup>3</sup>; Rubén Peñaherrera, MD<sup>1</sup>; Pablo R. Castillo, MD<sup>4</sup>

### Abstract

**Objectives:** We aimed to assess the association between arterial stiffness and nighttime sleep duration in community-dwelling older adults living in rural Ecuador. **Methods:** Aortic pulse wave velocity (PWV) determinations were used to assess arterial stiffness. Nighttime sleep duration was assessed by a single question. A generalized linear model—adjusted for demographics, cardiovascular risk factors and psychological distress—was fitted to assess the independent association between the aortic PWV and nighttime sleep duration (dependent variable). **Results:** A total of 303 individuals were enrolled. Univariate analysis showed a significant association between the aortic PWV and long sleep duration ( $p=0.034$ ), which vanished in a multivariate linear model ( $p=0.524$ ). The single covariable remaining significant was anxiety ( $p=0.013$ ). **Conclusion:** Lack of independent association between arterial stiffness and nighttime sleep duration might be more likely related to lack of reliability of evaluation of sleep duration by means of a single question.

**Keywords:** Self-reported sleep duration; Atherosclerosis; Arterial stiffness; Aortic pulse wave velocity; Population-based study.

### Resumen

**Objetivos:** En el presente estudio se evaluó la asociación entre rigidez arterial y duración del sueño nocturno en adultos mayores que viven en la comunidad en una zona rural de la costa Ecuatoriana. **Métodos:** Se utilizaron determinaciones de velocidad de onda de pulso aórtico (PWV) para evaluar la rigidez arterial. La duración del sueño nocturno se evaluó mediante una sola pregunta. Un modelo lineal generalizado, ajustado por variables demográficas, factores de riesgo cardiovascular y distress psicológico, evaluó la asociación independiente entre el PWV aórtico y la duración del sueño nocturno (variable dependiente). **Resultados:** Se registraron un total de 303 individuos. El análisis univariado mostró una asociación significativa entre el PWV aórtico y larga duración del sueño ( $p=0.034$ ), que desapareció en un modelo lineal multivariado ( $p=0.524$ ). La única covariable que permaneció significativa fue la ansiedad ( $p=0.013$ ). **Conclusión:** La falta de asociación independiente entre rigidez arterial y duración del sueño nocturno podría estar relacionada con la falta de confiabilidad de la evaluación de la duración del sueño mediante una sola pregunta.

**Palabras clave:** Duración del sueño; aterosclerosis; rigidez arterial; velocidad de onda de pulso aórtica; estudio poblacional.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, No 2, 2019

### Introduction

Evidence on a relationship between atherosclerosis and sleep-related symptoms is growing.<sup>1</sup> Cardiovascular correlates of sleep-related symptoms have been mostly evaluated in people living in urban centers, but there is limited information from remote rural settings, where living conditions and cardiovascular risk factors are different.<sup>2</sup>

Several studies aiming to assess a correlation between sleep-related symptoms and cardiovascular risk factors measured sleep duration by a single question (how many hours of sleep do you get on an average night?). It is possible that many people – particularly illiterate individuals – may not correctly answer this subjective question,

<sup>1</sup>School of Medicine, Universidad Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador

<sup>2</sup>Department of Epidemiology, Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, USA;

<sup>3</sup>Department of Cardiology, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador

<sup>4</sup>Sleep Disorders Center, Mayo Clinic College of Medicine, Jacksonville, Florida, U.S.A.

Correspondencia:

Oscar H. Del Brutto, MD.

Air Center 3542, PO Box 522970

Miami, FL 33152-2970.

Email: oscar-delbrutto@hotmail.com

thus explaining heterogeneous results.<sup>3-10</sup> In this study, we aimed to assess the association between the aortic pulse wave velocity (PWV) – used as a surrogate of atherosclerosis – and self-reported nighttime sleep duration, in community-dwelling older adults living in Atahualpa, a rural village located in coastal Ecuador, where previous studies on sleep-related symptoms have been conducted.<sup>11-13</sup>

## Methods

Atahualpa residents aged  $\geq 60$  years identified during door-to-door surveys were invited to participate, and those who signed a comprehensive informed consent and had no contraindications for the practice of aortic PWV determinations were included. In addition, participants were interviewed to assess nighttime sleep duration (how many hours do you sleep on an average night?). Using a population-based cross-sectional study design, we assessed whether the aortic PWV was associated with nighttime sleep duration (as the dependent variable), after adjusting for relevant clinical confounders (see below).

As detailed elsewhere, Atahualpa residents are homogeneous regarding ethnicity, socioeconomic status and overall living conditions.<sup>2</sup> Shift working is limited and nighttime light pollution is low. These consistencies reduce the possibility of hidden confounders at the time of analysis. The I.R.B. of Hospital-Clinica Kennedy, Guayaquil, Ecuador (FWA 00006867) approved the study.

For arterial stiffness determinations, individuals were instructed to avoid caffeine-containing products, nicotine, and alcohol for 24 hours before the test. Arterial stiffness was evaluated by the use of a Mobil-O-Graph NG (IEM, Stolberg, Germany) device. This device estimates the aortic PWV based on the oscillometric detection of the brachial pressure wave with a single cuff. The Mobil-O-Graph NG has demonstrated good repeatability for PWV assessment and a higher repeatability than devices measuring carotid-femoral PWV in elderly populations.<sup>14</sup>

Demographics, cardiovascular risk factors and psychological distress were chosen as clinical confounding variables. These variables were selected as they have been shown to modify sleep-related symptoms in Atahualpa Residents.<sup>11-13</sup> To assess cardiovascular risk factors, we used criteria proposed by the American Heart Association to assess smoking status, physical activity, diet, body mass index, blood pressure, fasting glucose, and total cholesterol blood levels.<sup>15</sup> Psychological distress was evaluated by the use of a Spanish version of the Depression-Anxiety-Stress Scale (DASS-21), a previously validated field instrument comprising three sets of questions evaluating symptoms of depression, anxiety and stress.<sup>16</sup>

Data analyses were carried out by using STATA version 15 (College Station, TX, USA). In univariate analyses, continuous variables were compared by linear models and categorical variables by the  $\chi^2$  or Fisher exact test as appropriate. To assess the independent association between the aortic PWV and self-reported nighttime sleep duration, we fitted a generalized linear model, adjusted for the aforementioned covariables.

## Results

Of 437 community-dwelling individuals aged  $\geq 60$  years identified during door-to-door surveys, 303 (69%) accepted the practice of aortic PWV measurements. The mean age of participants was  $70.3 \pm 7.8$  years (median age: 69 years; age range: 61 to 95 years) and 178 (59%) were women. Six (2%) individuals were current smokers, 14 (5%) had a poor diet, 22 (7%) had poor physical activity, 40 (13%) had total cholesterol levels  $\geq 240$  mg/dL, 69 (23%) had a body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 91 (30%) had fasting glucose  $\geq 126$  mg/dL, and 132 (44%) had blood pressure  $\geq 140/90$  mmHg. Symptoms of depression were present in 32 (11%) individuals, anxiety in 42 (14%) and stress in 16 (5%). The mean value of the aortic PWV was  $10.4 \pm 1.8$  m/s (median aortic PWV: 9.9 m/s; range: 7.7 to 16.2 m/s). The

**Table 1.** Characteristics of Atahualpa residents aged  $\geq 60$  years across categories of obstructive sleep apnea (univariate analysis).

	Total series (n=303)	Sleep $\leq 6$ hours (n=89)	Sleep 7-8 hours (n=187)	Sleep $\geq 9$ hours (n=27)	p value
Pulse wave velocity, m/s (mean $\pm$ SD)	10.4 $\pm$ 1.8	10.5 $\pm$ 1.9	10.2 $\pm$ 1.6	11.1 $\pm$ 2.3	0.034*
Age, years (mean $\pm$ SD)	70.3 $\pm$ 7.8	70.9 $\pm$ 8	69.5 $\pm$ 7.2	73.4 $\pm$ 10	0.033*
Women, n (%)	178 (59)	48 (54)	113 (60)	17 (63)	0.529
Current smokers, n (%)	6 (2)	0	5 (3)	1 (4)	0.263
Poor diet, n (%)	14 (5)	7 (8)	5 (3)	2 (7)	0.122
Poor physical activity, n (%)	22 (7)	9 (10)	10 (5)	3 (11)	0.261
Total cholesterol $\geq 240$ mg/dL, n (%)	40 (13)	8 (9)	27 (14)	5 (19)	0.318
Body mass index $\geq 30$ Kg/m <sup>2</sup> , n (%)	69 (23)	22 (25)	40 (21)	7 (26)	0.759
Glucose levels $\geq 126$ mg/dL, n (%)	91 (30)	24 (27)	54 (29)	13 (48)	0.094
Blood pressure $\geq 140/90$ mmHg, n (%)	132 (44)	40 (45)	75 (40)	17 (63)	0.078
Symptoms of depression, n (%)	32 (11)	13 (15)	15 (8)	4 (15)	0.188
Anxiety, n (%)	42 (14)	20 (22)	18 (10)	4 (15)	0.015*
Stress, n (%)	16 (5)	9 (10)	7 (4)	0	0.038*

mean nighttime sleep duration was  $7.2 \pm 1.2$  hours (median sleep duration: 7 hours; range: 4 to 12 hours), with 89 (29%) individuals reporting  $\leq 6$  hours of night sleep, 187 (62%) between 7-8 hours, and the remaining 27 (9%)  $\geq 9$  hours.

For univariate analyses, self-reported nighttime sleep duration was stratified in three groups:  $\leq 6$  hours, 7-8 hours, and  $\geq 9$  hours. Characteristics of participants across these categories are summarized in Table 1. The PWV was significantly lower in persons sleeping 7-8 hours ( $p=0.034$ ). Persons with  $\geq 9$  hours of sleep duration were older ( $p=0.033$ ) than those in the other categories. In addition, anxiety ( $p=0.015$ ) and stress ( $p=0.038$ ) were significantly more common among individuals who reported  $\leq 6$  hours of sleep duration.

A generalized linear model, adjusted for all clinical covariables, revealed no association between the aortic PWV and self-reported nighttime sleep duration as a continuous value ( $\beta$ : 0.06; 95% C.I.: 0.12 to -0.23;  $p=0.524$ ); in this multivariate model, age and stress lost independent significance, and the single covariable remaining significant was anxiety ( $p=0.013$ ).

## Discussion

Despite the association between higher aortic PWV values and long ( $\geq 9$  hours) sleep duration found in univariate analysis, this study shows no independent association between aortic arterial stiffness and self-reported nighttime sleep duration. These results cast doubts on the reliability of this single question for assessing correlates of sleep-related symptoms, or might suggest that the association was tempered by the effect of confounders.

As previously mentioned, there have been many studies assessing the relationship between atherosclerosis and sleep-related symptoms. However, such studies gave inconsistent results, including: a) both short and long sleep duration are associated with atherosclerosis;<sup>5,6</sup> b) association between short (but not long) sleep duration and atherosclerosis;<sup>7,8</sup> c) association confined to long sleep duration;<sup>3,9</sup> and d) lack of association between short or long sleep duration and atherosclerosis.<sup>4,10</sup>

Further studies should not rely in self-reported nighttime sleep duration for assessing the relationship between atherosclerosis and sleep disorders. Instead, the use of well-structured field instruments, such as the Pittsburgh Sleep Quality Index, may provide more reliable results, as it is more difficult that a perceived misunderstanding in one single question changes the total score of the instrument.<sup>17</sup> In addition, objective assessment of sleep duration by actigraphy has shown to be more reliable than subjective assessment for evaluating the relationship between atherosclerosis and sleep duration.<sup>1</sup> When both, objectively and subjectively sleep duration have been assessed in the same study, the former has been more coherently associated with atherosclerosis.<sup>18</sup>

Pathogenetic mechanisms involved in the association between atherosclerosis and sleep-related symptoms are not well understood. From the available literature, it could be abstracted that upregulation of inflammatory markers, hormonal factors, lipid metabolism, dysfunction of the sympathetic nervous system, endothelial dysfunction and psychological distress may be in the path of this association.<sup>19,20</sup> Results from our study are in line with the hypothesis that psychological distress play a role in this association, since anxiety remained independently significant in the fitted multivariate generalized linear model.

The present study has limitations, including the cross-sectional design and the lack of objective assessment of sleep duration by actigraphy. It is also possible that Atahualpa residents are not representative of people living in other regions. Major strengths include the population-based design and the unbiased selection of participants sharing important characteristics for the study of sleep disorders.

In summary, this population-based study shows lack of association between self-reported sleep duration and atherosclerosis, which could be related to poor reliability of a single question used to assess sleep duration. Further studies focusing on the association between atherosclerosis and sleep-related symptoms should rely in well-structured questionnaires that reduce the risk of errors at the time of analyses.

## References

1. Aziz M, Ali SS, Das S, Younus A, Malik R, Latif MA, et al. Association between subjective and objective sleep duration as well as sleep quality with non-invasive markers of sub-clinical cardiovascular disease (CVD): a systematic review. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(3):208-226.
2. Del Brutto OH, Mera RM, Castillo PR, Del Brutto VJ. Key findings from the Atahualpa Project: what should we learn? *Expert Rev Neurother.* 2018;18(1):5-8.
3. Abe T, Aoki T, Yata S, Okada M. Sleep duration is significantly associated with carotid artery atherosclerosis incidence in a Japanese population. *Atherosclerosis.* 2011;217(2):509-513.
4. Ramos-Sepulveda A, Wohlgemuth W, Gardener H, Lorenzo D, Dib S, Wallace DM, et al. Snoring and insomnia are not associated with subclinical atherosclerosis in the Northern Manhattan Study. *Int J Stroke.* 2010;5(4):264-268.
5. Blasco-Colmenares E, Moreno-Franco B, Latre ML, Mur-Vispe E, Pocovi M, Jarauta E, et al. Sleep duration and subclinical atherosclerosis: The Aragon Workers' Health Study. *Atherosclerosis.* 2018;274:35-40.
6. Wolff B, Volzke H, Schwahn C, Robinson D, Kessler C, John U. Relation of self-reported duration with carotid intima-media thickness in a general population sample. *Atherosclerosis.* 2008;196(2):727-732.

7. Nakazaki C, Noda A, Koike Y, Yamada S, Murohara T, Ozaki N. Association of insomnia and short sleep duration with atherosclerosis risk in the elderly. *Am J Hypertens*. 2012;25(11):1149-1155.
8. Chen S, Yang Y, Cheng GL, Jia J, Fan FF, Li JP, et al. Association between short sleep duration and carotid atherosclerosis modified by age in a Chinese community population. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72(6):539-544.
9. Nagai M, Hoshida S, Nishikawa M, Shimada K, Kario K. Sleep duration and insomnia in the elderly: associations with blood pressure variability and carotid artery remodeling. *Am J Hypertens*. 2013;26(8):981-989.
10. Suzuki S, Arima H, Miyazaki S, Fujiyoshi A, Kadota A, Takashima N, et al. Self-reported sleep duration and subclinical atherosclerosis in a general population of Japanese. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(2):186-198.
11. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, Simon LV, Matcha GV, Castillo PR. Sleep quality correlates with the carotid intima-media thickness in stroke-free community-dwelling adults living in rural Ecuador. The Atahualpa Project. *Sleep Med*. 2019;55:22-26.
12. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, Lama J, Del Brutto VJ, Castillo PR. Poor sleep quality and silent markers of cerebral small vessel disease: a population-based study in community-dwelling older adults (the Atahualpa Project). *Sleep Med*. 2015;16(3):428-431.
13. Del Brutto OH, Mera RM, Sedler MJ, Zambrano M, Nieves JL, Cagino J, et al. The effect of age in the association between frailty and poor sleep quality: a population-based study in community-dwellers (The Atahualpa Project). *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(3):269-271.
14. Grillo A, Parati G, Rovina M, Moretti F, Salvi L, Gao L, et al. Short-term repeatability of noninvasive aortic pulse wave velocity assessment: comparison between methods and devices. *Am J Hypertens*. 2017;31(1):80-88.
15. Lloyd-Jones D, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion. The American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586-613.
16. Del Brutto OH, Mera RM, Del Brutto VJ, Maestre GE, Gardener H, Zambrano M, et al. Influence of depression, anxiety and stress on cognitive performance in community-dwelling older adults living in rural Ecuador: results of the Atahualpa Project. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(4):508-514.
17. Kadoya M, Kurajoh M, Kakutani-Hatayama M, Morimoto A, Miyoshi A, Kosaka-Hamatomo K, et al. Low sleep quality is associated with progression of arterial stiffness in patients with cardiovascular risk factors: HSCAA study. *Atherosclerosis*. 2018;270:95-101.
18. Jackson CL, Patel SR, Jackson WB 2nd, Lutsey PL, Redline S. Agreement between self-reported and objectively measured sleep duration among white, black, Hispanic, and Chinese adults in the United States: Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Sleep*. 2018;41(6) doi: 10.1093/sleep/zsy057.
19. Hamamura M, Mita T, Osonoi Y, Osonoi T, Saito M, Tamasawa A, et al. Relationships among conventional cardiovascular risk factors and lifestyle habits with arterial stiffness in Type 2 diabetic patients. *J Clin Med Res*. 2017;9(4):297-302.
20. Violanti JM, Charles LE, Gu JK, Burchfiel CM, Andrew ME, Nedra Joseph P, Dorn JM. Depressive symptoms and carotid intima-media thickness in police officers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2013;86(8):931-942.

# Escala Reducida Para Valorar el Sentido de Coherencia: SOC 15

## *Scale Reduced To Value The Sense Of Coherence: SOC 15*

Dorys Ortiz-Granja<sup>1</sup>, Pamela Acosta-Rodas<sup>1</sup>, Nancy Lepe-Martínez<sup>2</sup>, Milenko Del Valle<sup>3</sup>, Carlos Ramos-Galarza<sup>1-4</sup>

### Resumen

**Introducción:** El sentido de coherencia es un constructo de la salud que permite al individuo enfrentar las dificultades y situaciones difíciles de la vida. Está configurado por tres factores: significado, comprensión y manejo. Se ha propuesto como método de valoración de este constructo a la escala SOC con 29 ítems. **Objetivo:** En esta investigación se plantea como objetivo, proponer una escala SOC reducida. **Métodos:** Se trabajó con una muestra de 445 participantes saludables de Quito-Ecuador, 145 hombres (32.5%) y 300 mujeres (67.4%). **Resultados:** Se obtuvo que la escala reducida en 15 ítems presenta adecuada consistencia interna en sus tres factores: comprensión  $\alpha = .74$ , manejo  $\alpha = .82$  y significado  $\alpha = .82$ . En el análisis factorial confirmatorio se encontró un ajuste aceptable del modelo reducido (SOC-15)  $\chi^2 = 317.90$ ,  $GL = 87$ ,  $p = < .001$ ,  $CFI = .92$ ,  $RMSEA = .07$  (.06-.08) y  $SRMR = .04$ . **Conclusiones:** Se discuten los datos en relación a los beneficios de contar con una escala reducida para su futura aplicación en el contexto clínico sanitario y científico.

**Palabras clave:** Comprensión, psicometría, salutogénesis, sentido de coherencia, significado, SOC-15

### Abstract

**Introduction:** The sense of coherence is a construct of health that allows the individual to face difficult situations of life. It is configured by three factors: meaning, understanding and management. As a method of assessment of this construct, has been proposed the SOC scale with 29 items in its original version. **Objective:** The objective of this study is to propose a reduced SOC scale. **Methods:** We worked with a sample of 445 healthy participants from Quito-Ecuador, 145 men (32.5%) and 300 women (67.4%). **Results:** It was obtained that the reduced scale of 15 items presents an adequate internal consistency in its three factors: understanding  $\alpha = .74$ , management  $\alpha = .82$  and meaning  $\alpha = .82$ . In the confirmatory factor analysis, an acceptable adjustment of the reduced model was found (SOC-15)  $\chi^2 = 317.90$ ,  $DF = 87$ ,  $p = < .001$ ,  $CFI = .92$ ,  $RMSEA = .07$  (.06-.08) and  $SRMR = .04$ . **Conclusions:** The data is discussed in relation to the benefits of counting with a reduced scale for its future application in the clinical and health scientific context.

**Keywords:** Understanding, psychometry, salutogenesis, sense of coherence, meaning, SOC-15.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 2, 2019

### Introducción

Antonovsky<sup>1</sup> presenta su enfoque llamado salutogénesis, en el que vincula los términos de salud y génesis, como una nueva visión de los seres humanos, centrada en aspectos positivos en favor de la salud, más que en los negativos de la enfermedad<sup>2</sup>.

Con el avance de los estudios sobre el tema, surgió la inquietud acerca de la forma de evaluar la capacidad salutogénica de las personas y, para ello, se ha planteado el Sentido de Coherencia como un constructo<sup>3</sup>, gracias al cual, es posible valorar la capacidad del ser humano

para enfrentar los problemas y situaciones difíciles de manera adecuada, como una disposición personal hacia la valoración de las experiencias vitales como comprensibles, manejables y llenas de significado<sup>4</sup>. Dicha formulación tiene su origen en el trabajo clínico que se realizó con mujeres supervivientes de campos de concentración alemanes de la Segunda Guerra Mundial, al darse cuenta que, pese a la experiencia traumática que habían sufrido algunas de estas personas mostraban un nivel de salud física y psicológica típica<sup>5</sup>. Lo cual permitió llegar a una definición del Sentido de Coherencia como la capacidad

<sup>1</sup>Facultad de Psicología de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias de la Educación, Universidad Católica de Maule, Chile

<sup>3</sup>Facultad de Ciencias Sociales, Artes y Humanidades, Universidad de Antofagasta, Chile

<sup>4</sup>Laboratorio de Mecatrónica y Sistemas Interactivos de la Universidad Tecnológica Indoamérica.

Correspondencia:

Dorys Ortiz-Granja

Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Católica del Ecuador  
Av. 12 de Octubre 1076 y Roca. Quito, Ecuador.

E-mail: dortiz107@puce.edu.ec

general de percibir experiencias vitales, que permite actuar de forma constructiva al enfrentarse a situaciones percibidas como obstáculos o amenazantes.<sup>4</sup>

Este constructo, además, ha demostrado estar estrechamente relacionado con la calidad de vida en estudios longitudinales, confirmando la predicción de un alto sentido de coherencia con una buena calidad de vida, esto quiere decir que, mientras el sentido de coherencia es mayor, mejor es la calidad de vida de quien lo posee.<sup>6</sup>

El sentido de coherencia está conformado por tres dominios estrechamente relacionados: (a) la comprensión, favorece que la persona pueda organizar, predecir y explicar los estímulos que recibe, constituyendo así un componente cognitivo; (b) el manejo, hace referencia a la gama de recursos, más o menos amplia según de los casos, que están disponibles para enfrentar las situaciones que se presentan, se trata así de un componente instrumental; y (c) el significado, que tiene una implicación hermenéutica y se corresponde con la interpretación y sentido que la persona asigna a un acontecimiento vivido.

Para su evaluación, estos tres componentes fueron operativizados por el mismo Antonovsky<sup>1</sup> en la primera escala denominada como SOC-29, que posee un alto nivel de validez y se ha reportado en estudios previos con un Alpha de Cronbach de .80 a .95.<sup>7,8</sup> Además, en investigaciones previas se afirma que esta escala es aplicable en el plano individual, grupal y social, en diferentes culturas y diversos contextos étnicos y de salud, puesto que esta variable ha demostrado estar asociada con resultado de salud en muestras tanto clínicas como no clínicas y se ha reportado una relación significativa entre un nivel elevado en el sentido de coherencia con la recuperación de estados depresivos, un mayor nivel de funcionamiento en población general y una menor mortalidad por cualquier causa.<sup>8,4</sup> Posteriormente, se han realizado investigaciones en las cuales se ha trabajado la reducción de los ítems de la escala, proponiendo así la SOC-13 que está reducida en 13 ítems y que igualmente posee adecuadas propiedades psicométricas.<sup>9</sup>

Existen revisiones previas sobre la escala SOC-29 y SOC-13 en Europa<sup>8</sup> sin embargo, de la revisión realizada, se ha podido determinar que las investigaciones de validación de la escala presentan todavía aspectos a trabajar, como el hecho de contar con instrumentos validados en el contexto de Latinoamérica y especialmente en Ecuador, lugar donde emerge esta investigación y, además, conociendo las propiedades psicométricas de la escala SOC-29, resulta relevante realizar una propuesta de reducción de la escala desarrollada inicialmente, manteniendo los índices adecuados de confiabilidad, con la finalidad de optimizar el tiempo de aplicación y de análisis de los resultados, contando así, con un instrumento ágil y confiable.

De la contextualización realizada, se propone esta investigación de carácter exploratorio, ya que se buscará

la reducción de los ítems de la escala, manteniendo una adecuada confiabilidad y se adaptará su contenido para que pueda ser uniforme y sea contestado en un mismo formato de apreciación cuantitativa. Para conseguir este fin, se realizarán análisis de consistencia interna de la escala, correlación entre ítems de la escala y un análisis factorial confirmatorio con los ítems propuestos en esta versión reducida.

## **Métodos**

### Participantes

La muestra estuvo conformada por 445 participantes de la ciudad de Quito-Ecuador, 145 hombres (32.5%) y 300 mujeres (67.4%) entre 15 y 20 años de edad, 357 (80.2%) participantes eran solteros, 58 (13%) casados, 14 (3.1%) divorciados y 16 (3.8%) en unión libre. En referencia al nivel educativo 67 (15.5%) contaban con un nivel secundario, 317 (71.2%) un nivel universitario y 61 (13.7%) un nivel de postgrado.

### Instrumentos

La escala SOC-29 es un instrumento que evalúa el Sentido de Coherencia.<sup>10</sup> Está conformada por 29 ítems, distribuidos en tres sub-escalas que sirven para evaluar los constructos que conforman el Sentido de Coherencia: comprensión, manejabilidad y significado; es una escala de uso libre. En base a esta escala, el equipo investigador analizó el contenido teórico de los ítems, eliminando los que se encontraban redundando o no estaban fuertemente relacionados con el constructo. Posteriormente, se analizó su carga factorial y consistencia interna y se propuso una escala reducida con 15 ítems, a la cual se la denomina SOC-15 (ver anexo 1).

### Procedimiento

Esta investigación es parte de un estudio más amplio que busca analizar el proceso de gestión del aprendizaje y su relación con procesos psicológicos y entre ellos se ha escogido el Sentido de Coherencia como un constructo importante para dar sentido a la experiencia de aprender. Para llevar a cabo este estudio, se realizó en primer lugar, un análisis lingüístico de las preguntas de la escala original y se la adaptó tanto semántica como sintácticamente, para alcanzar una mejor comprensión de cada pregunta. Luego, se elaboró el cuestionario en el formato de una plataforma tecnológica y se envió a los participantes. Una vez completados los instrumentos, se procedió a realizar su análisis estadístico.

### Análisis de Datos

En el análisis estadístico se utilizaron técnicas descriptivas de tendencia central y dispersión. Para la consistencia interna de la escala se utilizó Alfa de Cronbach y correlación para analizar la asociación entre los ítems y su

escala. Para analizar la relación entre las variables socio-demográficas se aplicó  $\chi^2$  y  $t$  de Student. Estos análisis se los realizó en el paquete estadístico SPSS versión 25. Para el análisis factorial confirmatorio se utilizó el proceso de máxima verosimilitud, en base a los indicadores  $\chi^2$ ,  $CFI$ ,  $RMSEA$  y  $SRMR$ . Este análisis se lo realizó en el paquete AMOS versión 23.

## Resultados

### Descriptivos de las variables y relación con aspectos sociodemográficos

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas según el género en comprensión  $t_{(443)} = .72, p = .72$ , manejo  $t_{(443)} = 1.93, p = .06$ , significado  $t_{(443)} = 1.37, p = .17$ . En la asociación entre la edad con las variables del sentido de coherencia no se encontró asociación significativa con comprensión  $\chi^2_{(126)} = 114.29, p = .76$  y manejo  $\chi^2_{(126)} = 151.08, p = .06$ , mientras que, si hubo asociación con significado  $\chi^2_{(126)} = 170.38, p = .01$ . En la Tabla 1 se presentan los descriptivos de las variables. En la Tabla 1 se presentan los descriptivos encontrados.

Tabla 1. Descriptivos valorados.

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Comprensión	445	5,00	25,00	19,91	3,22
Manejo	445	5,00	25,00	18,52	3,82
Significado	445	6,00	25,00	19,30	3,77

### Consistencia Interna de la Escala Reducida

Mediante el análisis del contenido teórico de los ítems, su aporte clínico para la evaluación del sentido de coherencia y su carga a la consistencia interna de la escala, se propuso que las sub-escalas reducidas estarían configuradas de la siguiente manera, (a) comprensión (1, 2, 18, 19 y 23), (b) manejo (10, 12, 16, 21 y 27) y (c) significado (7, 13, 14, 15 y 28). Como alfa de Cronbach de cada escala se encontraron parámetros aceptables y buenos  $\alpha = .74, \alpha = .82$  y  $\alpha = .82$ , en el orden anterior.

### Correlación ítem y escala

En las tablas 1, 2 y 3 se presentan las correlaciones de los ítems con sus respectivas escalas.

Tabla 1. Correlación entre ítems y escala de Comprensión.

	Ítem 1	Ítem 2	Ítem 18	Ítem 19	Ítem 23	Comprensión SOC
Ítem 1	1					
Ítem 2	.50**	1				
Ítem 18	.306**	.315**	1			
Ítem 19	.341**	.385**	.406**	1		
Ítem 23	.381**	.288**	.423**	.338**	1	
Comprensión SOC	.671**	.672**	.602**	.645**	.674**	1

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 2. Correlación entre ítems y escala de Manejo.

	Ítem 10	Ítem 12	Ítem 16	Ítem 21	Ítem 27	Manejo SOC
Ítem 10	1					
Ítem 12	.431**	1				
Ítem 16	.511**	.528**	1			
Ítem 21	.445**	.451**	.462**	1		
Ítem 27	.434**	.466**	.491**	.551**	1	
Manejo SOC	.709**	.681**	.759**	.719**	.728**	1

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 3. Correlación entre ítems y escala de Significado.

	Ítem 7	Ítem 13	Ítem 14	Ítem 15	Ítem 28	Significado SOC
Ítem 7	1					
Ítem 13	.475**	1				
Ítem 14	.578**	.530**	1			
Ítem 15	.317**	.436**	.437**	1		
Ítem 28	.499**	.495**	.560**	.440**	1	
Significado SOC	.711**	.718**	.782**	.659**	.755**	1

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

### Análisis Factorial Confirmatorio

Mediante el método de máxima verosimilitud, en el análisis confirmatorio realizado se hipotetizó el modelo clásico de 3 factores, en los cuales se incluyeron los 5 ítems de cada factor que se propone como escala reducida. Como indicadores de bondad de ajuste del modelo se obtuvieron:  $\chi^2 = 317.90, GL = 87, p < .001, CFI = .92, RMSEA = .07 (.06 - .08)$  y  $SRMR = .04$ . En la figura 1 se presenta el modelo testeado.

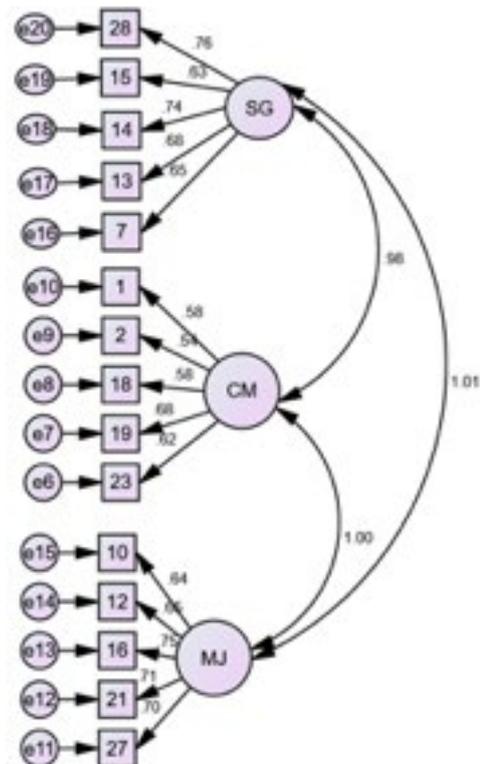


Figura 1. Modelo SOC 15 testeado mediante análisis de factor.

## Discusión

El Sentido de Coherencia es un constructo valioso para comprender la forma en que una persona da significado a los eventos de su vida y tiene un importante impacto en su estado de salud.<sup>11</sup> Originalmente, se evaluó gracias a la escala conocida como SOC-29<sup>3</sup>; la cual fue reducida posteriormente a 13 ítems o SOC-13 y que en esta investigación también presenta indicadores de confiabilidad y validez adecuados en una versión resumida.<sup>7</sup>

Este constructo es poco conocido en Latinoamérica y en especial en Ecuador, razón por la cual, resulta de mucha relevancia trabajarlo, tanto teórica como psicométricamente. Es así, que surge la idea de construir y proponer una escala para hacerlo. Inicialmente se llevó a cabo una adaptación de la escala SOC-29 y luego se la redujo a lo que constituye la propuesta de la actual investigación o SOC-15. Además, es importante resaltar el escenario en el cual se realizó la investigación, que es un país de habla hispana, con sistema económico basado en el dólar americano como moneda oficial, la mayoría de su población es de religión católica y posee un sistema educativo privado y público similar al de otros países con iguales o mejores índices de desarrollo. Por tal razón, los hallazgos presentados en esta investigación pueden ser de utilidad para contextos humanos que compartan similares características al descrito.

El proceso que se siguió para reducir los ítems de la escala se basó en un análisis teórico del sentido de coherencia con sus tres sub-factores: comprensión, significado y manejo. Se analizó el contenido de la escala y se procedió a suprimir los ítems que podrían estar valorando lo mismo o que se alejaran del constructo, posteriormente estas modificaciones fueron valoradas mediante el procedimiento estadístico. Con este aporte se expone evidencia empírica en uno de los tópicos todavía no resueltos del sentido de coherencia, que es contar con instrumentos válidos y confiables para su uso en el contexto clínico y científico.

En relación a las propiedades psicométricas encontradas en los análisis de confiabilidad y validez realizados, se puede concluir que se encuentran dentro de parámetros aceptables, no obstante, no son excelentes, como sería el interés del equipo de investigación. Este parámetro se lo interpreta por la confusión que se ha encontrado en el planteamiento de los ítems, la incongruencia de ciertos ítems con la sub-escala que pertenecían y la variada forma de puntuación de cada ítem. En base a este análisis, el aporte de esta investigación tiene que ver con la propuesta de una nueva escala SOC que en la propuesta actual, sería de 15 ítems y que de seguro en futuras investigaciones la seguiremos perfeccionando para contar con la mejor de las versiones del instrumento para valorar el sentido de coherencia.

Se considera que, con la versión SOC-15 que presenta en este estudio se tendrá un instrumento con mejores resultados, ya que el contenido de sus ítems es más claro para el

evaluado, tienen relación teórica directa con su sub-escala y los conceptos utilizados se encuentran dentro de un español estándar para que pueda ser útil esta escala en la mayor extensión clínica de Latinoamérica. Además, la apreciación tipo Likert que se ha incluido en la valoración de los ítems, permitirá que el evaluado tenga mayor facilidad para puntuar las afirmaciones en base a su comportamiento.

La limitación principal de esta investigación tiene que ver con el sesgo subjetivo implícito en la valoración de la escala SOC, ya que en muchas de las veces, cualquier individuo por buscar salvaguardar la imagen propia, podría responder sin veracidad o proyectando sobre el ideal de su persona y no en base de lo que realmente es su experiencia. No obstante este sesgo se buscó controlar afirmando a los participantes la confidencialidad de la información obtenida, lo cual fue concordante con los parámetros psicométricos encontrados en la investigación.

Como investigación futura es de interés analizar las propiedades psicométricas de esta escala, la cual, al contener las modificaciones propuestas por el equipo investigador, se hipotetiza que tendrá mejores propiedades psicométricas. Además es de interés ampliar el formato de la escala SOC para otras edades y condiciones clínicas. Esta línea de investigación se muestra prometedora, ya que el sentido de coherencia es un constructo psicológico presente en el día a día del ser humano, por tal razón, es menester que se siga aportando evidencia científica de las variables asociadas al sentido de coherencia en sus diversos contextos.

## Referencias

1. Antonovsky A. *Unraveling the Mystery of Health: How People manage stress and stay well* San Francisco: Jossey-Bass; 1987.
2. Gómez L. *Apyo emocional*. [Online].; 2017. Available from: <http://apoyoemocional.univalle.edu.co/salutogenesis.pdf>.
3. Antonovsky A. The salutogenic model as a theory to guide health promotion. *Health Promotion International*, 11(1). 1996;: p. 11-18. <https://doi.org/10.1093/heapro/11.1.11>.
4. Virués-Ortega J, Martínez-Martín P, Del Barrio J, Lozano L, Grupo Español de Estudios Epidemiológicos sE. Validación Transcultural de la Escala de Sentido de Coherencia de Antonovsky (OLQ-13) en ancianos mayores de 70 años. *Medicina Clínica (Barc)*; 128 (13). 2007;: p. 486-92.
5. Retzbach J. La felicidad se construye con sentido. *Mente y Cerebro*, 45(90). 2018;: p. 44-49.
6. Eriksson M, Lindstrom B. Antonovsky's sense of coherence scale and its relation with quality of life: a systematic review.. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 61 (11). 2007;: p. 938-44. doi:10.1136/jech.2006.056028.

7. Lizarbe-Chocarro M, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I, Canga-Armayor M. Validación del cuestionario Orientación a la Vida (OLQ-13) de Antonovsky en una muestra de estudiantes universitarios en Navarra. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2016;: p. 237-248.
8. Eriksson M, Lindstrom B. Validity of Antonovsky's sense of coherence scale: a systematic review. *Journal of Epidemiol Community Health*, 59. 2005;: p. 460-466. doi: 10.1136/jech.2003.018085.
9. Velázquez-Jurado H, Cárdenas-Rivera V, Chávez-Franco A, Montes de Oca A, Hernández-Salazar P, Pulido-Rull M. Comparación de dos formas de una escala de sentido de coherencia.. *Revista intercontinental de Psicología y Educación*, vol. 16, núm. 2. 2014;: p. 51-70.
10. Mahammadzadeha A, Poursharifib H, Alipour A. Validation of Sense of Coherence (SOC) 13-item scale in Iranian sample. *Procedia Social and Behavioral Sciences*, 5. 2010;: p. 1451–1455.
11. Rivera F, López A, Ramos P, Moreno C. Propiedades Psicométricas de la Escala de Sentido de Coherencia (SOC-29) en Adolescentes Españoles. *Journal of Child and Adolescent Psychology*. Lisboa, No. 4. 2011;: p. 11-39.
12. Mittelmarkx, MB, Sagy, S, Eriksson, M, Bauer, G, Pelikan, JM, Lindstrom, B, et al. *The Handbook of Salutogenesis*. Berlín: Springer; 2017.

**Anexo1**  
**SENTIDO DE COHERENCIA SOC-15**

Dimensión	Ítems	N	CN	AV	CS	S
<b>Comprensión</b>	1. (1) Te sientes comprendido cuando hablas con los demás.	N	CN	AV	CS	S
	2. (2) Cuando tienes que hacer algo que depende de otras personas, piensas que puedes lograrlo.	N	CN	AV	CS	S
	3. (18) Cuando te ha sucedido algo satisfactorio percibes que te lo mereces.	N	CN	AV	CS	S
	4. (19) Tienes claridad en tus ideas y sentimientos.	N	CN	AV	CS	S
	5. (23) Tienes personas con quienes contar.	N	CN	AV	CS	S
<b>Manejo</b>	6. (10) En los últimos años, las decisiones de tu vida han tenido claridad y coherencia.	N	CN	AV	CS	S
	7. (12) Te encuentras en una situación en la que sabes lo que tienes que hacer.	N	CN	AV	CS	S
	8. (16) Realizar las actividades de cada día es una fuente de placer y satisfacción.	N	CN	AV	CS	S
	9. (21) Manejas adecuadamente tus sentimientos.	N	CN	AV	CS	S
	10. (27) Eres capaz de afrontar las dificultades en tu vida.	N	CN	AV	CS	S
<b>Significado</b>	11. (7) Para ti la vida es interesante.	N	CN	AV	CS	S
	12. (13) Tu opinión sobre la vida es que se puede encontrar una solución a las dificultades.	N	CN	AV	CS	S
	13. (14) Percibes que tu vida es buena.	N	CN	AV	CS	S
	14. (15) Encontrar una solución a los problemas es fácil.	N	CN	AV	CS	S
	15. (28) Las cosas que haces en tu vida tienen sentido.	N	CN	AV	CS	S

Nota. Entre paréntesis el número original del ítem en la escala SOC-29. N: nunca, CN: casi nunca, AV: a veces, CS: casi siempre, S: siempre.

# Meningitis Criptocócica. Diferentes Contextos Clínicos y Complicaciones. Serie de 7 Casos.

## *Cryptococcal Meningitis. Different Clinical Context And Complications. Seven Cases.*

Dannys Rivero-Rodríguez,<sup>1,2</sup> Claudio Scherle-Matamoros,<sup>1,2</sup> Grace Loza-Eraza,<sup>3</sup> Galo Pillajo-Sulca,<sup>4</sup> Yanelis Pernas-Sánchez<sup>5</sup>

### Resumen

**Introducción.** La meningitis Criptocócica (MC) es una infección grave del Sistema Nervioso Central. El diagnóstico y tratamiento de estos pacientes suele ser complejo, tanto por la severidad de las manifestaciones clínicas, como por sus complicaciones. El objetivo de este trabajo es describir los diferentes contextos clínicos, las características neuroradiológicas y las complicaciones en estos pacientes. **Pacientes.** Se realizó una revisión retrospectiva de los factores clínicos y radiológicos de 7 pacientes atendidos con MC durante el periodo octubre 2016 y septiembre del 2017, en el hospital Eugenio Espejo. **Resultados.** Predominó el sexo masculino (6/7), con una edad promedio 31,6 años (rango 19-44). El tiempo promedio que tardó el diagnóstico fue de 8,1 semanas. Se evidenciaron causas de inmunosupresión en 5 pacientes, dos VIH positivos, un caso de Leucemia Linfoblástica Aguda, linfopenia idiopática CD4 y Linfagectasia Intestinal Primaria respectivamente. La disminución de la agudeza visual, auditiva y la criptococosis diseminada se presentaron en 3 de los enfermos, con una mortalidad del 26,8%. La hipoglicorraquia fue una característica relevante de los enfermos, el promedio fue de 12,7mmg/dl. En la IRM la lesión más común fue la dilatación de los espacios de Virchow Robins (5/7), seguido de las lesiones isquémicas (2/7). **Conclusiones.** La MC presenta una elevada morbimortalidad, con síntomas iniciales que pueden ser inespecíficos lo que retarda el diagnóstico e inicio de los antifúngicos. Las condiciones inmunosupresoras predisponentes pueden ser múltiples y en ocasiones todo un reto diagnóstico.

**Palabras clave:** Meningitis Criptocócica, Criptococo Neoformans, meningitis, mortalidad, complicaciones, comorbilidades, Resonancia Magnética.

### Abstract

**Introduction.** Cryptococcal meningitis (CM) is a serious infection of the Central Nervous System. The diagnosis and treatment of these patients is often complex, due to the severity of the clinical manifestations and their complications. The aim of this study is to describe the different clinical contexts, the neuroradiological characteristics and the complications of patients with CM. **Patients.** We performed a retrospective review of clinical and radiological factors of 7 patient's diagnosis and treated with CM during the period October 2016 and September 2017, at the Eugenio Espejo Hospital. **Results.** Male sex was predominant (6/7), with an average age of 31.6 years (Range 19-44). The average time for the diagnosis was 8.1 weeks. Immunosuppression causes were evidenced in 5 patients, two HIV positive, one case with Acute Lymphoblastic Leukemia, CD4 idiopathic lymphopenia and Primary Intestinal Linfagectasia respectively. Three patients developed complications as disseminated cryptococcosis, visual acuity and hearing loss, mortality rate reach 26.8% of patients. Hypoglycorrhachia was a relevant feature with average 12.7mmg / dl. In MRI, the most common lesion was dilatation of Virchow Robins spaces (5/7), followed by ischemic lesions. **Conclusions.** CM is characterized for high morbidity and mortality, initial symptoms may be nonspecific and delays the diagnosis as well as initiation of antifungal agents. Several predisposing immunosuppressive conditions can be found and sometimes a diagnostic challenge.

**Keywords:** Cryptococcal meningitis, Cryptococcal Neoformans, meningitis, mortality, complication, comorbidities, Magnetic Resonance image.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 2, 2019

<sup>1</sup>Universidad San Francisco de Quito USFQ, Quito, Pichincha, Ecuador.

<sup>2</sup>Departamento de Neurología, Hospital Eugenio Espejo, Quito, Pichincha, Ecuador.

<sup>3</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Eugenio Espejo, Quito, Pichincha, Ecuador.

<sup>4</sup>Departamento de Radiología, Hospital Eugenio Espejo, Quito, Pichincha, Ecuador

<sup>5</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Pichincha, Ecuador.

Correspondencia:

Dannys Rivero Rodríguez, MSc, MD.

Hospital Eugenio Espejo, Departamento Neurología.

Universidad San Francisco de Quito USFQ.

Gran Colombia Ave. Quito, Pichincha, 170136

Phone: +593 (02) 250-7920

E-mail: dannyriverorodriguez@gmail.com

## Introducción

La meningitis Criptocócica (MC) es una infección grave del sistema nervioso central (SNC) causada principalmente en humanos por las especies de *Criptococo neoformans* y *Criptococo gattii*. Se estima que anualmente alrededor de 1 millón de pacientes sufren de esta neuroinfección, siendo la responsable de hasta 500 mil muertes al año en el África Subsahariana.<sup>1</sup> Los pacientes inmunosuprimidos, en especial los portadores de VIH, tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad. Particularmente en este último grupo, la infección micótica es la causante de 10-15% de las muertes y acorde datos de la Organización Mundial de la Salud en el año 2005 alcanzó los 2,3 millones de fallecidos.<sup>2</sup> En Estados Unidos se describe que el 30% de los pacientes no presenta una condición predisponente. Parecen existir variaciones geográficas en la especie de criptococo que causa la infección. El *C. Neoformans* ha sido reportado como la variedad más frecuente en pacientes inmunocompetentes en el continente asiático, mientras que *C. Gattii* en América del Sur, Australia y América del Norte.<sup>3</sup>

El espectro clínico varía desde formas clínicas focales asintomáticas como la colonización pulmonar, o formas sintomáticas graves como la MC y hasta variantes de infección diseminada.<sup>4</sup> El diagnóstico y tratamiento de estos pacientes suele ser complejo, tanto por la gravedad de las manifestaciones clínicas, como por las complicaciones que derivan de la afección y del tratamiento. Generalmente, el diagnóstico se realiza semanas después de iniciados los síntomas. Por otro lado, determinar la causa de la inmunosupresión asociada, si existiese, puede ser todo un reto clínico.

El objetivo de esta serie de casos es describir los diferentes contextos clínicos en los que se presentó esta neuro-

infección, las características neuroradiológicas y las complicaciones que ocurrieron en un grupo de pacientes.

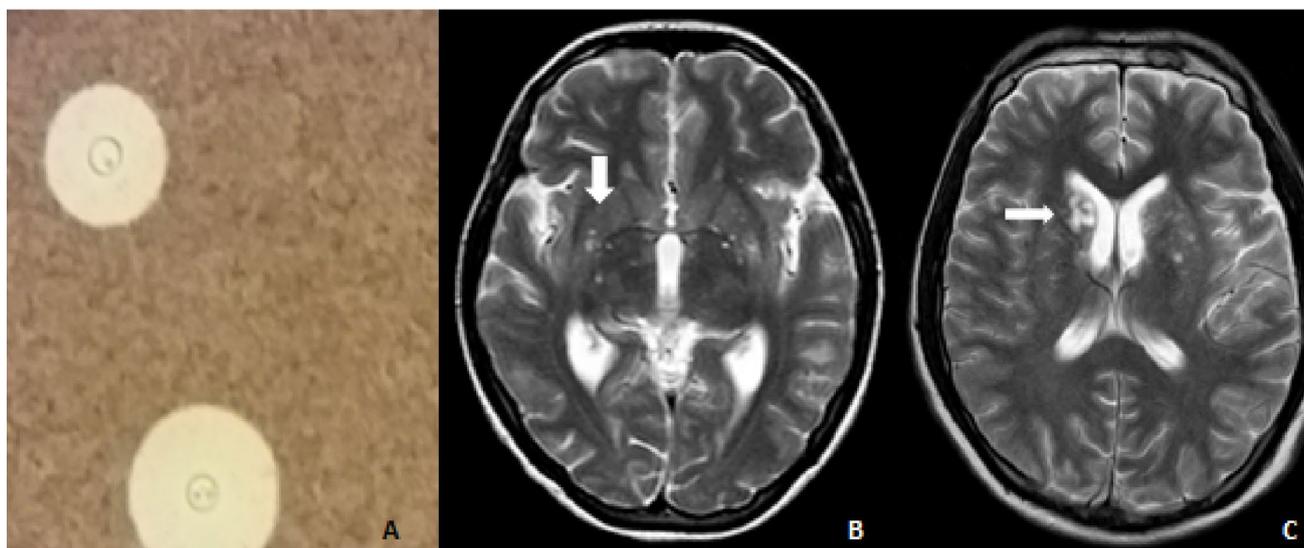
## Materiales y Métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas y de los estudios de neuroimagen de los pacientes diagnosticados de meningitis criptocócica, entre junio de 2016 a julio 2017, en el hospital de especialidades Eugenio Espejo. En total de los 24 pacientes evaluados con infección del SNC, 7 enfermos fueron confirmados con MC.

Variables. Se consideró la edad, género, antecedentes de salud, fecha de inicio de las manifestaciones clínicas y signos al examen médico inicial. Causas predisponentes de inmunodepresión en caso de presentarla; parámetros de laboratorio, complicaciones relacionadas con la infección y del tratamiento. Tipo de tratamiento neuroquirúrgico (si fue necesario), estadía hospitalaria y grado de discapacidad según la escala de Rankin al alta hospitalario.

Dentro de las variables neuroradiológicas se tomó en cuenta la localización y características de las lesiones en el estudio de imagen por Resonancia Magnética (IRM). En todos los casos se confirmó el diagnóstico con el cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o la positividad de la tinción con tinta china (Fig. 1 A, *Criptococos* en estudio de Tinta China en líquido cefalorraquídeo).

Los pacientes fueron tratados acorde con las recomendaciones internacionales.<sup>3,5</sup> Debido a la no disponibilidad de Flucitosina, ni de Anfotericina B liposomal se utilizó esquema de Anfotericina B 0,7-1mg/kg asociado a Fluconazol 800mg/día por 2 semanas, de acuerdo con la evolución clínica y los resultados del LCR. Para la terapia de consolidación se utilizó el fluconazol a una dosis de 400-800mg día durante 8 semanas y de mantenimiento con 200-400 mg. En un paciente se utilizó Voriconazol



**Figura 1.** A, Tinta china. B, IRM secuencia T2 axial, donde se aprecia dilatación de espacios perivascuales de Virchow Robins a nivel de ganglios de la base, hallazgo frecuente en pacientes con Meningitis Criptocócica. C, IRM secuencia T2 axial, lesiones pseudoquisticas/ criptocomas.

400mg/día por 2 semanas debido al fallo del tratamiento de inducción. Todos los pacientes fueron evaluados por un equipo multidisciplinario de Neurología, Medicina Interna, Infectología y Neurocirugía.

En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado de los enfermos, garantizándose la confidencialidad de los datos personales. El comité de ética de nuestro hospital aprobó el desarrollo y publicación de esta investigación.

### Resultados

En total se evaluaron 7 pacientes con diagnóstico de MC, predominaron los enfermos del sexo masculino (6/7) y la edad promedio fue de 31,6 años (Rango 19-44). En la Tabla 1 se muestran los resultados de las variables sociodemográficas y clínicas.

El síntoma inicial en la mayoría de los pacientes fue la cefalea. El tiempo promedio que tardó el diagnóstico fue de 8,1 semanas. Se demostraron causas de

inmunosupresión en 5 pacientes; 2 con infección por VIH, un caso con Leucemia Linfoblástica Aguda, linfopenia idiopática CD4 y Linfagectasia Intestinal Primaria respectivamente. El Criptococo Neoformans fue demostrado en 4 pacientes, mientras que en el resto no identificamos la especie específica. Entre las complicaciones se registró: la disminución de la agudeza visual y auditiva (3/7), criptococosis diseminada (3/7) con infección intestinal en 2 enfermos (confirmada con cultivo en líquido ascítico). Dos pacientes fallecieron (26,8%). Los trastornos hidroelectrolíticos (sodio y potasio) fueron la principal causa de complicación asociada al tratamiento (5/7pacientes).

La hipoglucorraquia fue una característica bien relevante de los enfermos, el promedio de glucosa en el líquido cefalorraquídeo fue de 12,7mmg/dl, con hiperproteíorraquia promedio de 155mg/dl y un ligero incremento de la celularidad (promedio 56 cel/mm<sup>3</sup>) a predominio mononuclear (superior 80%). (Tabla 2)

**Tabla 1.** Variables sociodemográficas y clínicas de pacientes con Meningitis Criptocócica.

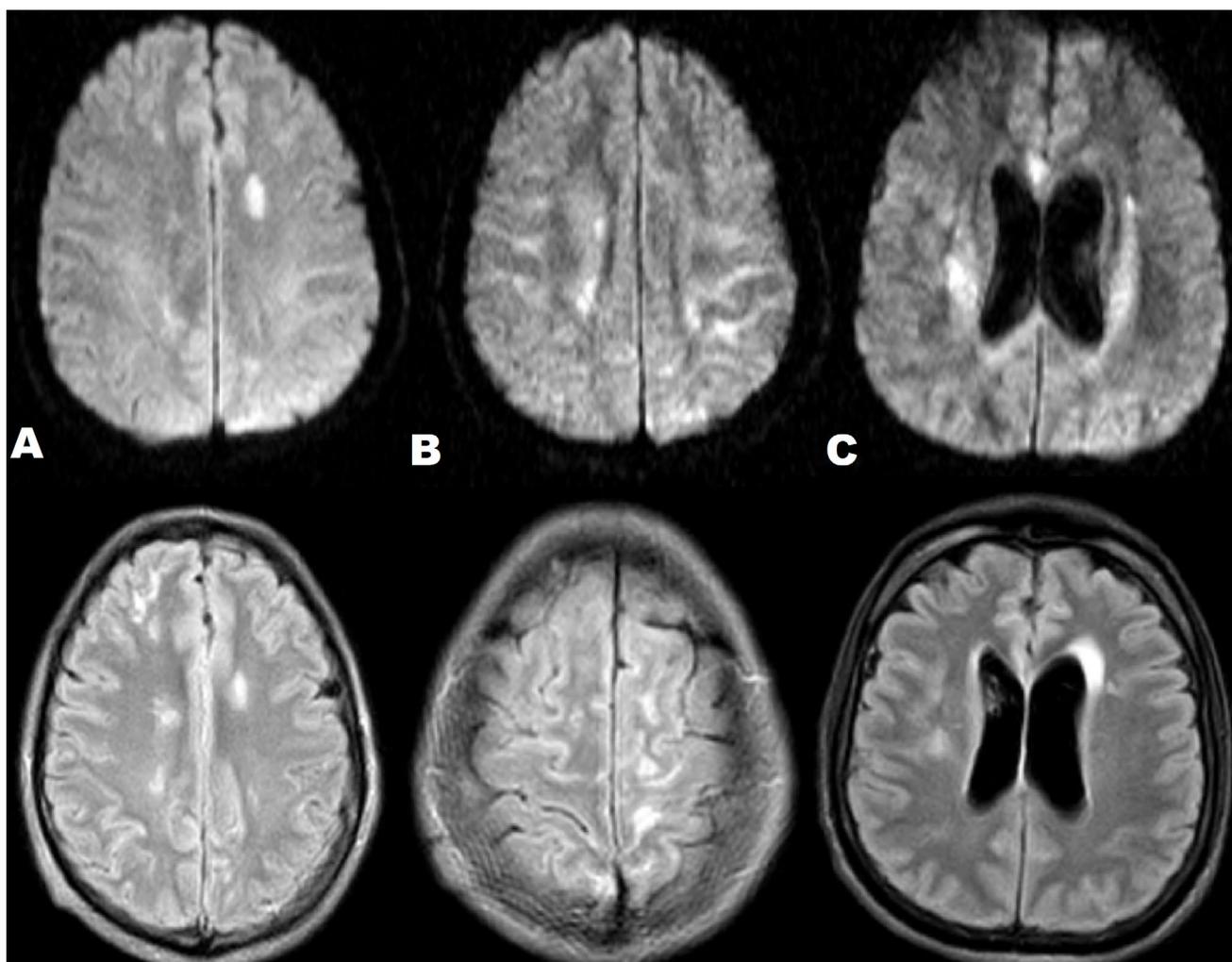
Variables	P-1	P-2	P-3	P-4	P-5	P-6	P-7
Edad	44	30	35	43	27	19	23
Sexo	M	M	M	M	M	F	M
Sintomas iniciales	Cefalea, vómito, incoherente, crisis convulsiva	Cefalea, vómito, fiebre, dolor abdominal	Cefalea, fiebre, edemas	Cefalea, Fiebre, debilidad pierna y brazo derecho	Cefalea, vómito, crisis convulsiva	Cefalea, fiebre	Cefalea, vómito, pérdida de conciencia, dificultades audición
Signos examen clínico	Rigidez nucal, desorientación, disminución de agudeza visual y auditiva	Alteración del nivel de conciencia	Hemiparesia izq, parálisis facial periférica izquierda, anasarca	Rigidez nucal, alteración del nivel de conciencia. Paraplejía	Rigidez nucal	Rigidez nucal, disminución de agudeza visual	Rigidez nucal, Hipoacusia bilateral
Tiempo inicio síntoma-diagnóstico	9 semanas	10 semanas	4 semanas	2 semanas	5 semanas	14 semanas	14 semanas
Causa inmunosupresión	Linfopenia Idiopática CD4 (CD4 inicial 154 cel/μL, 11 meses después 488 cel/μL)	LLA	Enteropatía perdedora proteínas, hipoalbuminemia severa, Linfagectasia Intestinal primaria	VIH CD4 121 cel/μL	VIH CD4 110 cel/μL	No demostrada (inmunocompetente)	No demostrada (inmunocompetente)
Complicaciones MC	Hipoacusia bilateral, disminución agudeza visual, hiperpigmentación piel	C. Intestinal y Diseminada, muerte	C. Intestinal y Diseminada	Coma, EC, paraplejía, SIADH	Hipoacusia derecha, C. Diseminada, recidiva MC	Amaurosis bilateral, recidiva MC.	Hidrocefalia no comunicante, muerte
Complicaciones Tratamiento	TH, IRA, elevación ALAT, ASAT	TH	TH	TH, elevación ALAT, ASAT	TH	Anemia	Ninguna
Tratamiento neuroquirúrgico	No	No	No	No	No	Drenaje ventricular espinal transitorio	Drenaje ventricular externo
Estadía Hospitalaria (días)	73	4	84	42	18	22	8
Rankin al egreso hospitalario	2	6	2	3	2	4(visión)	6

MC: Meningitis Criptocócica, P: Paciente, M: Masculino, F: Femenino, C.: Criptococosis, ES: Estatus Convulsivo, LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda, Izq: Izquierda, TH: Trastorno hidroelectrolítico, SIADH: Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética, IRA: Insuficiencia Renal Aguda, ALAT: Enzima alanina-amino transferasa, ASAT: Enzima amino-aspartato transferasa.

**Tabla 2.** Valores de estudio del líquido cefalorraquídeo y variables neuro-radiológicas.

Variables	P-1	P-2	P-3	P-4	P-5	P-6	P-7
<b>LCR</b>							
<b>células</b>	44	82	5	54	20	66	121
<b>Predominio</b>	82% Mon.	80% Mon.	100% Mon.	90% Mon.	70% Mon.	100% Mon.	90% Mon.
<b>Proteínas(mg/dl)</b>	401	180	97	86	134	79	110
<b>Glucosa(mg/dl)</b>	9	12	19	16	13	9	11
<b>Relación Glucosa plásmatica/LCR</b>	0,08	0,13	0,16	0,12	0,21	0,09	0,11
<b>Tinta China</b>	+	+	+	+	+	+	+
<b>IRM</b>							
<b>Tipo de lesión</b>	Necrosis Ventriculitis Dilatación VR Realce meníngeo	Dilatación VR	Dilatación VR. Infarto Cerebral	Infartos cerebrales múltiples	Dilatación VR. Pseudquistes/ criptococoma	Dilatación VR	Hidrocefalo no comunicante
<b>Localización</b>	Capsula externa Ganglios de la base	Ganglios base.	Ganglios base. Periventricular frontal derecho. Rodilla Cuerpo Calloso	Corteza frontal bilateral. Sospecha de infarto venoso en alguna lesiones	Ganglios de la base. Cabeza Caudado, periventriculares frontales	Ganglios base	Obstrucción 4to ventrículo
<b>Realce Meníngeo</b>	Si	No	No	No	No	No	No

LCR: Líquido cefalorraquídeo, IRM: Imagen resonancia magnética, Mon: Mononucleares, + positiva, VR: Virchow Robins.



**Figura 2.** A, B, C, MR secuencias de Difusión (superiores) y Flair (inferiores) donde se muestran lesiones isquémicas agudas-subagudas. Las lesiones múltiples corticales bilaterales (A, B) fueron la etiología de la presentación clínica con paraplejía y estatus convulsivo.

Todos los pacientes fueron evaluados con IRM, excepto un paciente que presentó hidrocefalo y falleció antes de poder realizar el examen. En la IRM la lesión más común fue la dilatación de los espacios de Virchow Robins (5/7) (Fig. 1-B, IRM secuencia T2 axial donde se aprecia dilatación de espacios perivascuales de Virchow Robins a nivel de ganglios de la base, hallazgo frecuente en pacientes con Meningitis Criptocócica), seguido de las lesiones isquémicas (Fig.2 A, B, C) (2/7).

Otras de las alteraciones apreciadas fueron los pseudoquistes/criptocomas, (Fig. 1-C IRM secuencia T2 axial, lesiones pseudoquísticas/criptocomas a nivel de la cabeza del núcleo caudado derecho) el hidrocefalo asociado a severo edema cerebral (Fig. 3-A, imagen Tomografía Axial Computarizada donde se evidencia dilatación de cuernos temporales de los ventrículos laterales por Hidrocefalo no comunicante con severo edema cerebral) y el realce meníngeo (Fig. 3-B, C IRM secuencias de T1 postgadolinio donde se aprecia realce meníngeo).

Como presentación radiológica inusual tuvimos un paciente con lesiones bilaterales de la cápsula externa, simétricas, sin restricción en la técnica de difusión y con compromiso en el ADC, sugestivas de edema citotóxico, con necrosis.

### Discusión

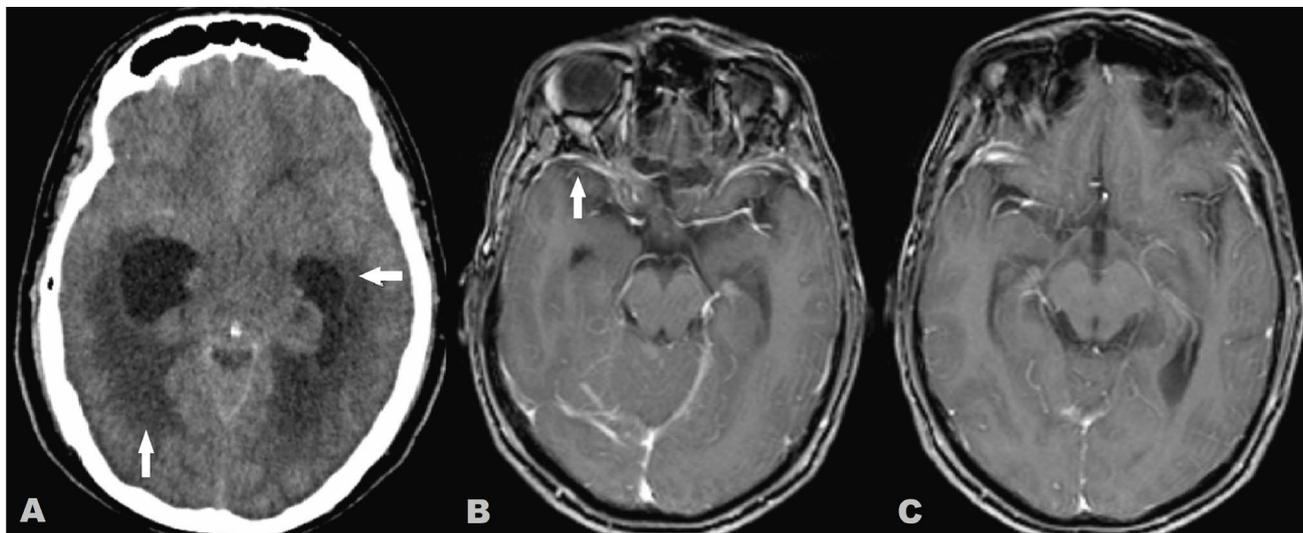
La MC es una infección del SNC de curso subagudo, con una elevada morbi-mortalidad. En países en vías de desarrollo la mortalidad oscila entre el 40 y 70%, mientras que en países desarrollados se encuentra entre el 15 y el 27%.<sup>6-11</sup> En la serie que presentamos falleció el 26,8% de los enfermos, rango dentro de los descrito para este tipo de infección.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la cefalea (progresiva en intensidad), fiebre y vómitos, seguido de afectación del nivel de conciencia, crisis epi-

lépticas, desorientación y déficits neurológicos focales. Hallazgos que son congruentes con estudio asiático que analizó más de 7 mil pacientes con MC, encontrándose la cefalea en el 87% pacientes, fiebre 74%, signos meníngeos 67% y vómito 61%.<sup>12</sup> La cefalea de carácter progresivo, insidiosa, asociada a hipoacusia son síntomas característicos de la criptococosis del SNC, síntomas y signos que pueden contribuir a diferenciarla de la meningitis tuberculosa.<sup>13</sup> Como presentación clínica inusual tuvimos un paciente con paraplejia, en el que se demostraron lesiones isquémicas hemisféricas bilaterales. Algunas descripciones clínicas muestran como esta puede ser una de las manifestaciones clínicas poco frecuentes en la MC en pacientes VIH negativos.<sup>14</sup> La isquemia cerebral es una complicación frecuente en los enfermos con MC y de forma similar puede ser de utilidad para diferenciarla de otras meningitis subagudas como la tuberculosa.<sup>13</sup>

Existió un predominio del sexo masculino, con una edad promedio alrededor de la tercera década, datos concordantes con investigaciones precedentes.<sup>8,11,13</sup> El tiempo promedio transcurrido desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 8 semanas. Resultado que se encuentra en relación con lo poco específico de los síntomas iniciales y la complejidad para confirmar el diagnóstico. Razón por lo que los autores sugieren tener siempre una elevada sospecha clínica cuando algunas de las características clínicas previamente mencionadas se encuentran asociadas.

El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) es el examen esencial para la confirmación de una infección del SNC. Un patrón con incremento modesto de células a predominio de mononucleares, generalmente entre 50-100 cel/mm<sup>3</sup>, similar a los hallazgos de este trabajo suele ser el rango promedio.<sup>15,16</sup> Destacar que tuvimos un paciente VIH negativo con solo 5 células en el LCR lo que puede corresponder a un resultado que



**Figura 3.** A, Imagen Tomografía Axial Computarizada donde se evidencia dilatación de cuernos temporales de los ventrículos laterales por Hidrocefalo no comunicante con edema cerebral maligno. B, C, IRM secuencias de T1 postgadolinio donde se aprecia realce meníngeo.

no excluye la MC. Boulware DR y cols en cohorte prospectiva de 199 pacientes, VIH positivos, encontró que hasta el 40% de los enfermos tuvieron un conteo celular bajo en el estudio inicial LCR, correlacionándose con un mayor riesgo de Síndrome de Reconstitución Inmunológica.<sup>17</sup> La hiperproteorraquia, con hipogluorraquia son otras de las alteraciones reconocidas en LCR. Esta última característica fue especialmente relevante en nuestra serie, donde los niveles de glucosa del LCR fueron significativamente bajos. En las múltiples investigaciones consultadas no se encontró referencia sobre cómo podría la hipogluorraquia contribuir al daño neuronal (injuria metabólica adicional) y su influencia sobre la evolución final de los pacientes.

En una serie retrospectiva de 109 pacientes VIH negativos se encontró que los pacientes con un curso clínico superior a los 30 días, se apreció una disminución estadísticamente significativa de los niveles de glucosa en LCR,<sup>18</sup> hallazgo similar a nuestro trabajo.

La confirmación diagnóstica se realizó en todos los casos con tinta china positiva y/o cultivo micológico del LCR. La tinta china ha sido el examen tradicional para identificar el criptococo en regiones de limitados recursos, con una sensibilidad entre el 70-90%.<sup>3</sup> Sin embargo, su sensibilidad diagnóstica disminuye a un 40% en las fases iniciales de la infección y cuando existen menos de 1000 colonias/ml de criptococo.<sup>19</sup> Razón por lo que las nuevas pruebas diagnósticas deben ser realizadas cuando existe una sospecha clínica y la tinta china es negativa. La detección de antígeno capsular del hongo es una herramienta confiable para detectar la infección por criptococo. La misma se puede realizar a través de pruebas de aglutinación de látex, inmunoenzimáticas, o más recientemente por análisis inmunocromatográfico de flujo lateral. Las dos primeras pruebas en LCR mostraron una sensibilidad y especificidad superior al 90%, mientras que la última se realiza con una gota de sangre y mostró sensibilidad y especificidad superior al 99%. Como ventajas adicionales encontramos que estas nuevas pruebas tienen una lectura rápida (10 minutos), costo inferior a los 5 dólares, no requiere de infraestructura de laboratorio y recientemente han sido validadas en LCR y orina.<sup>15</sup> Importante señalar que todas las pruebas de detección del antígeno capsular pueden permanecer positivas posterior a la negativización del cultivo por meses o años.<sup>19,20</sup> El cultivo micológico no pierde su preponderancia en la confirmación diagnóstica, aunque es un examen que tarda días en ofrecer un resultado definitivo, por lo que el inicio del tratamiento no debe retrasarse hasta la confirmación diagnóstica.

Sin embargo, el diagnóstico definitivo no concluye con la detección de la infección micótica. Esfuerzos por identificar si existe una causa subyacente de inmunosupresión no deben ser escatimados. Es ampliamente conocido el mayor riesgo que presentan los pacientes VIH positivos

de padecer una MC, aunque en los últimos años se han identificado otras causas de inmunosupresión que también pueden predisponer a esta variante de infección del SNC. En nuestra serie tuvimos 2 pacientes ya diagnosticados en fase SIDA, con conteos de CD4 ligeramente superiores a 100 cel/ $\mu$ L, otros dos en los que no se identificó deficiencia inmunológica, con un caso respectivo de Leucemia Linfoblástica Aguda, Linfopenia Idiopática CD4 y Linfagectasia Intestinal Primaria. Entre otras causas predisponentes se señalan pacientes trasplantados, con enfermedad hepática, insuficiencia renal crónica, neoplasias, Diabetes Mellitus, Proteinosis alveolar pulmonar, tuberculosis, enfermedades autoinmunes (Lupus Eritematoso Sistémico, Sarcoidosis, Artritis Reumatoide, ect), tratamiento con fármacos inmunosupresores (esteroides) y Síndrome Hiperinmoglobulinemia E con infecciones recurrentes, entre muchas otras.<sup>3,9,12,21</sup> Lo que demuestra los múltiples contextos clínicos en los que se puede presentar una MC. En el caso 1 de esta serie tuvo una respuesta fallida al tratamiento de inducción, (Anfotericina B+Fluconazol) prolongándose la positividad de la tinta china por 6 meses. Por lo que fue necesario adicionar voriconazol 400 mg/día por 2 semanas. En su evaluación diagnóstica se excluyeron causas neoplásicas, enfermedades autoinmunes, otras infecciones y pese a tener estudio serológico negativos para VIH y VDRL se realizó carga viral y conteo CD4, demostrándose un conteo inferior a 200 cel/ $\mu$ L. Excluida otras causas de inmunosupresión, en un paciente masculino en la cuarta década de la vida, que sufre de MC, con recuperación de la meningitis y los valores de CD4 a los 11 meses, hizo plantear el diagnóstico de Linfopenia Idiopática CD4. En reciente revisión sistemática que realiza una caracterización clínica y evolutiva de los 258 enfermos identificados hasta el momento de Linfopenia Idiopática CD4, se apreciaron características clínicas que coinciden con las previamente mencionadas.<sup>22</sup> También se presentó un caso con historia de episodios repetidos de anasarca durante los 2 últimos años, sin daño renal, hepático o intestinal demostrado hasta el momento de su hospitalización. Acude con cuadro de cefalea, fiebre, anasarca y hemiparesia izquierda a predominio crural. Demostrándose tinta china positiva en LCR y cultivo en líquido ascítico con *Criptococo Neoformans*, iniciándose tratamiento antifúngico con respuesta clínica favorable. En el contexto de una Hipogammaglobulinemia e Hipoalbuminemia refractaria severa, sin daño hepático, ni renal, se sospechó probable enteropatía perdedora de proteínas por lo que se realizó endoscopia digestiva alta con biopsia intestinal, demostrándose una Linfagectasia Intestinal Primaria. Tres reportes previos de pacientes con MC en el contexto de esta inusual afectación digestiva han sido descritos, dos de ellos con afectación sistémica.<sup>23-25</sup> Razón por la que se ha recomendado en pacientes con MC, VIH negativos y edemas se debe excluir la Linfagectasia Intestinal Primaria como la causa de inmunodeficiencia.<sup>25</sup>

Referente a los hallazgos en la IRM de cráneo, la dilatación de los espacios de Virchow Robin (VR) fue la alteración radiológica más frecuente en esta serie, seguido de lesiones isquémicas, realce meníngeo, lesiones pseudoquisticas e hidrocefalo no comunicante. La dilatación de los espacios VR fue inicialmente descrito como una presentación radiológica en pacientes VIH positivos (n=87, 63%),<sup>26</sup> pero un estudio retrospectivo reciente, en 114 pacientes asiáticos VIH negativos encontró que el 39% presentaba esta alteración radiológica.<sup>27</sup> En pacientes VIH negativos la meningitis radiológica (realce meníngeo post-contraste) es la característica en IRM más frecuente.<sup>27,28,29</sup> Hallazgo que mostramos en uno de nuestros pacientes (Fig. 3-B, C). Otras de las lesiones frecuentemente encontradas en pacientes con MC son los pseudoquistes o criptocomas (Fig. 1-C), masas o nódulos, áreas de edema focal, infartos cerebrales profundos y corticales (Fig. 2-A, B, C), además de hidrocefalo (Fig. 3-A), estas independientes del estado inmunológico del enfermo.<sup>26-29</sup>

Las complicaciones presentadas en la MC pueden ser propias de la infección y/o del tratamiento. En los casos evaluados la criptocosis diseminada, la disminución de la agudeza visual y auditiva fueron de las más frecuentes. La hidrocefalia fue causa de muerte en uno de los pacientes. La criptocosis diseminada es definida cuando el criptococo es aislado en dos órganos o fluidos diferentes de los enfermos (peritoneo, piel, SNC, liquido sinovial) o cuando un hemocultivo es positivo. Esta complicación ocurre predominantemente en pacientes VIH positivos y ha sido identificado como predictor de mortalidad.<sup>30,9</sup> Sin embargo en la presente serie de casos apreciamos 2 enfermos con otras causas de inmunosupresión que también desarrollaron esta complicación, por lo que los autores sospechan que no solo este en dependencia de la causa que genera la inmunosupresión, sino también con la severidad de la misma. La disminución de la agudeza visual y auditiva se plantea que son daños consecuentes al incremento de la presión intracraneal, sin excluirse que existan otros mecanismos de deterioro de estas vías nerviosas.<sup>31</sup> Los potenciales evocados visuales y la campimetría son otras de las pruebas que han demostrado afectación subclínica y clínica de la vía visual, siendo una evidencia contundente de la disfunción del nervio óptico a causa de la infección micótica.<sup>32</sup>

El hidrocefalo comunicante y no comunicante son de las graves complicaciones que se pueden presentar en estos enfermos. Aproximadamente la mitad de los enfermos tiene presiones de LCR superiores a 25 cmH<sub>2</sub>O y un cuarto más de 35 cmH<sub>2</sub>O.<sup>3</sup> Trabajos previos han demostrado que el 40% de las muertes ocurridas en pacientes con MC son consecuencia del aumento de la presión intracraneal,<sup>33</sup> secundario a bloqueo de la reabsorción del LCR por organismos vivos o muertos, y/o a la

liberación polisacáridos criptocócicos a nivel de las granulaciones aracnoideas.<sup>34</sup> El edema cerebral inducido por citoquinas inflamatorias, así como por su probable efecto osmótico es otro de los factores que contribuye al incremento de la presión intracraneal.<sup>35</sup> Este también favorece la obstrucción de flujo de LCR desarrollando hidrocefalo no comunicante como mostramos en un paciente de esta serie. Medidas como las punciones lumbares evacuadoras repetidas, el drenaje lumbar externo transitorio y la derivación ventricular permanente son de utilidad en la prevención, diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la hipertensión intracraneana. Las dos primeras opciones útiles en pacientes sin obstrucción del flujo de LCR. En relación con el tratamiento, los trastornos hidroelectrolíticos, en especial la hipocalcemia, fueron las complicaciones más frecuentemente encontradas. Importante mencionar que en todo los pacientes se utilizó Anfotericina B, debido a la no disponibilidad de Anfotericina B Liposomal, lo que pudo incrementar la frecuencia de efectos adversos. El deterioro reversible de la función hepato-renal fue otro de los efectos relacionados con los antifúngicos. El seguimiento de estos parámetros es necesario para optimizar la evolución final de estos pacientes.

El presente trabajo tiene limitaciones que deben ser mencionadas. Se trata solo de una serie de casos atendidos en un único centro hospitalario de tercer nivel, con análisis descriptivo de los mismos, lo que no permite realizar análisis explicativos.

### Conclusiones

La MC es una neuro-infección con una elevada morbimortalidad, con síntomas iniciales que pueden ser inespecíficos lo que retarda el diagnóstico e inicio de los antifúngicos. Las condiciones inmunosupresoras predisponentes pueden ser múltiples y en ocasiones todo un reto diagnóstico. El abordaje multidisciplinario de las variadas complicaciones que pueden derivarse de la infección, o de los fármacos utilizados puede contribuir a una buena evolución de los enfermos.

### Referencias

1. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2009; 23(4):525-30.
2. French N, Gray K, Watera C, Nakiyingi J, Lugada E, Moore M, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS*. 2002; 16(7):1031-8.
3. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(1):13-24.

4. Bestard J, Siddiqi ZA. Cryptococcal meningoencephalitis in immunocompetent patients: changing trends in Canada. *Neurology*. 2010; 74(15):1233-5
5. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(3):291-322.
6. Lindenberg Ade S, Chang MR, Paniago AM, Lazéra Mdos S, Moncada PM, Bonfim GF, et al. Clinical and epidemiological features of 123 cases of cryptococcosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2008; 50(2):75-8.
7. Lortholary O, Poizat G, Zeller V, Neuville S, Boibieux A, Alvarez M, et al. Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006; 20(17):2183-91.
8. Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Launay O, Lortholary O; French Cryptococcosis Study Group. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study. *PLoS Med*. 2007; 4(2):e21.
9. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with Cryptococcosis according to immune status. *PLoS One*. 2013; 8(3):e60431
10. Jose E, Vidal, Augusto C, Penalva de Oliveira, Rafi F, Dauar, David R, et al. Strategies to reduce mortality and morbidity due to AIDS-related cryptococcal meningitis in Latin America. *Braz J Infect Dis*. 2013; 17(3): 353-362.
11. Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, Manosuthi W, Morris MI, Anekthananon T, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(12):1775-83.
12. Yuchong C, Fubin C, Jianghan C, Fenglian W, Nan X, Minghui Y, et al. Cryptococcosis in China (1985-2010): review of cases from Chinese database. *Mycopathologia*. 2012; 173(5-6):329-35.
13. Junyan Qu, Taoyou Zhou, Cejun Zhong, Rong Deng, Xiaoju Lü. Comparison of clinical features and prognostic factors in HIV-negative adults with cryptococcal meningitis and tuberculous meningitis: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 51. Published online 2017 Jan 10. doi: 10.1186/s12879-016-2126-6.
14. Moosa MY, Coovadia YM. Cryptococcal meningitis in Durban, South Africa: a comparison of clinical features, laboratory findings, and outcome for human immunodeficiency virus (HIV) positive and HIV-negative patients. *Clin Infect Dis* 1997; 24(2):131-134.
15. Bahr NC, Boulware DR. Methods of rapid diagnosis for the etiology of meningitis in adults. *Biomark Med*. 2014; 8(9):1085-103.
16. Helbok R, Pongpakdee S, Yenjun S et al. Chronic meningitis in Thailand. Clinical characteristics, laboratory data and outcome in patients with specific reference to tuberculosis and cryptococcosis. *Neuroepidemiology* 2006; 26(1): 37-44
17. Boulware DR, Bonham SC, Meya DB, Wiesner DL, Park GS, Kambugu A, et al. Paucity of initial cerebrospinal fluid inflammation in cryptococcal meningitis is associated with subsequent immune reconstitution inflammatory syndrome. *J. Infect. Dis* 2010; 202(6): 962-970.
18. Zheng H, Chen Q, Xie Z, Wang D, Li M, Zhang X, et al. A retrospective research of HIV-negative cryptococcal meningoencephalitis patients with acute/subacute onset. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016; 35(2):299-303.
19. Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R et al. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(1), 45-53.
20. Hansen J, Slechta ES, Gates-Hollingsworth MA et al. Largescale evaluation of the immuno-mycologics lateral flow and enzyme-linked immunoassays for detection of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid. *Clin Vaccine Immunol* 2013; 20(1): 52-55.
21. Sonja E. Leonhard, Daan Fritz, Diederik van de Beek, Matthijs C. Brouwer. Cryptococcal meningitis complicating sarcoidosis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(35): e4587.
22. Ahmad DS, Esmadi M, Steinmann WC. Idiopathic CD4 Lymphocytopenia: Spectrum of opportunistic infections, malignancies, and autoimmune diseases. *Avicenna J Med*. 2013; 3(2):37-47.
23. Cole SL, Ledford DK, Lockey RF, Daas A, Kooper J. Primary gastrointestinal lymphangiectasia presenting as cryptococcal meningitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007; 98:490-2.
24. Oehler RL, Maldonado A, Mastorides SM, Reed JL. Cryptococcal osteomyelitis complicating intestinal lymphangiectasia. *Infect Dis Clin Pract*. 2007; 15:125-8.
25. Jabeen SA, Murthy A, Kandadai RM, Meena AK, Borgohain R, Uppin MS. Cryptococcal meningitis as a primary manifestation in a patient with intestinal lymphangiectasia. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012; 15(3):218-20.
26. Loyse A, Moodley A, Rich P, Molloy SF, Bicanic T, Bishop L, et al. Neurological, visual, and MRI brain scan findings in 87 South African patients with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis. *J Infect*. 2015; 70(6):668-75.

27. Zhong Y, Zhou Z, Fang X, Peng F, Zhang W. Magnetic resonance imaging study of cryptococcal neuroradiological lesions in HIV-negative cryptococcal meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36(8):1367-1372.
28. Tan ZR, Long XY, Li GL, Zhou JX, Long L. Spectrum of neuroimaging findings in cryptococcal meningitis in immunocompetent patients in China - A series of 18 cases. *J Neurol Sci.* 2016; 368:132-7.
29. Sarkis RA, Mays M, Isada C, Ahmed M. MRI findings in cryptococcal meningitis of the non-HIV population. *Neurologist.* 2015;19(2):40-5.
30. Suchitha S, Sheeladevi CS, Sunila R, Manjunath GV. Disseminated cryptococcosis in an immunocompetent patient: A case report. *Case Rep Pathol* 2012; 2012: 652351.
31. Moodley A, Rae W, Bhigjee A, Loubser N, Michowicz A. New Insights into the Pathogenesis of Cryptococcal Induced Visual Loss Using DiffusionWeighted Imaging of the Optic Nerve. *Neuroophthalmology* 2012; 36(5): 186–192.
32. Moodley A, Rae W, Bhigjee A, Connolly C, Devparsad N, Michowicz A, et al. Early clinical and subclinical visual evoked potential and Humphrey's visual field defects in cryptococcal meningitis. *PLoS One.* 2012; 7(12):e52895.
33. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Disease Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 15 21
34. Loyse A1, Wainwright H, Jarvis JN, Bicanic T, Rebe K, Meintjes G, et al. Histopathology of the arachnoid granulations and brain in HIV-associated cryptococcal meningitis: correlation with cerebrospinal fluid pressure. *AIDS.* 2010; 28(3):405-10.
35. Orsini J, Blaak C, Mahmoud D, Young-Gwang J. Massive cerebral edema resulting in brain death as a complication of *Cryptococcus neoformans* meningitis. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2015; 5(1):26098.

*Financiamiento: Los autores declaran que no recibieron ningún tipo de apoyo económico para la realización o publicación de esta investigación.*

*Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

# La Autorregulación en la Primera Infancia: Avances Desde la Investigación.

## *Self-Regulation In Early Childhood: Advances From Research.*

MSc. Carolina Caffarena Barcenilla,<sup>1</sup> Dr. Cristian A. Rojas-Barahona<sup>2</sup>

### Resumen

Existe un robusto cuerpo de literatura que sustenta la importancia de desarrollar las habilidades de autorregulación (memoria de trabajo, atención y control inhibitorio) desde los primeros años, dada la vinculación que tiene tanto con los logros del presente como con el éxito futuro (p.e. adaptación al contexto escolar, logros académicos, participación social). Esta revisión tiene por objetivo sintetizar la información de la investigación neurocientífica en el tema de la autorregulación, entre los años 2000 y 2019, la cual ha aportado información para comprender mejor: (1) los procesos de desarrollo entre los 0 y 8 años, de cada una de estas habilidades mencionadas y (2) algunos de los factores que intervienen en este proceso. Los resultados confirman que tanto la madurez cronológica como las experiencias que tienen los niños, favorecerán el óptimo desarrollo de estas habilidades. Así también, se confirma que cada habilidad tiene su propio proceso y tiempo para emerger y consolidarse, lo que tiene una manifestación conductual y neurológica. En relación con los factores, existen algunos de orden biológico y otros contextuales o sociales que van a influir en cómo estas habilidades se desarrollan y se expresan en la vida cotidiana.

**Palabras clave:** autorregulación; primera infancia; desarrollo, neurociencia cognitiva

### Abstract

A robust body of literature confirms the importance of developing the skills of self-regulation (working memory, attention and inhibitory control) from the early years, considering their impact on the achievements of the present and future success (eg adaptation to the school context, academic achievements, social participation). The aim of this review is to summarize the information on neuroscientific research on the topic of self-regulation, between 2000 and 2019, which has provided information to better understanding: (1) development processes between 0 and 8 years of age, each of these skills mentioned and (2) some of the factors involved in this process. The results confirm that both the chronological maturity and the experiences of the children will favor the optimal development of these skills. Additionally, each skill emerges and takes roots according to its own processes and time frames, turning into behavioral and neurological manifestations. Relevant factors can be either biological or contextual/social that will influence how these skills are developed and expressed in everyday life.

**Keywords:** Self-regulation, early childhood, development, cognitive neuroscience.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 2, 2019

La autorregulación ha sido definida como una habilidad que se logra cuando las personas desarrollan capacidades cognitivas de mayor complejidad, y funcionan como un sistema de control y de regulación. Entre estas habilidades, podemos distinguir principalmente la atención, la memoria de trabajo, el control inhibitorio, la flexibilidad cognitiva, la planificación y la resolución de problemas.<sup>1,2,3</sup> Es relevante mencionar que la definición de la autorregulación es un proceso en construcción, implicando un avance científico cauteloso y en ocasiones complejo, ya que en la medida que existen diversas definiciones, se utilizan dis-

tintos instrumentos de medición y, por ende, se puede llegar a distintas interpretaciones de los resultados observados.<sup>4,5</sup>

En este artículo se abordarán tres habilidades de autorregulación que emergen en la primera infancia; la atención (At), la memoria de trabajo (MT) y el control inhibitorio (CI). Esta decisión se basa en que estas habilidades se desarrollan tempranamente y su consolidación es requerida en los primeros años de vida, en diferentes contextos.<sup>6</sup>

Los estudios de autorregulación se han focalizado mayoritariamente en niños a partir de los 8 años en adelante (p.e 6,7), sin embargo, en los últimos 20 años se aprecia

<sup>1</sup>Facultad de Educación, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile. Máster en Neurociencias y Educación, Universidad de Bristol, UK. Becaria Conicyt Chile, Beca de Doctorado Nacional, año académico 2016, N°21160242

<sup>2</sup>Facultad de Psicología/Facultad de Ciencias de la Educación, Universidad de Talca, Chile  
Doctor en Psicología, Universidad de Granada, España

Correspondencia:  
Campus Lircay s/n, Facultad de Psicología, Universidad de Talca, Talca, Chile.  
E-mail: c.rojas@utalca.cl

un creciente interés en la primera infancia,<sup>1,8</sup> observándose como principales hallazgos una relación entre la capacidad para autorregularse y el desempeño en tareas cognitivas, por ejemplo, para la adquisición de la lecto-escritura,<sup>9</sup> quienes logran regularse, alcanzan mejores resultados académicos y conductuales, en tareas relacionadas con el uso de las matemáticas o en la manifestación de conductas sociales más adaptativas tales como respetar los turnos en los juegos o posponer un comportamiento deseado.<sup>6,10,11,12</sup>

Si bien existen publicaciones recientes<sup>13,14,15</sup> que describen cómo la autorregulación se desarrolla desde sus fundamentos biológicos y las implicancias que pueden tener en la vida cotidiana, no se ha realizado una revisión que considere los aspectos relacionados al desarrollo evolutivo, especialmente entre los 0 y 8, y los factores que intervienen en la autorregulación. A partir de estos elementos, se realiza una revisión que tiene como propósito comprender algunos hitos del proceso de desarrollo de las habilidades de autorregulación (At, MT y CI), y a su vez, conocer cuáles son los factores que influyen en este proceso, desde una perspectiva neuropsicológica. Específicamente, la revisión se focaliza en dar respuesta a dos grandes preguntas: (1) ¿cuáles son los principales hitos en el desarrollo de las habilidades de autorregulación mirados desde una perspectiva neuropsicológica? y (2) ¿cuáles son los factores que desde la investigación neuropsicológica influyen en el desarrollo de la autorregulación?

Para analizar los factores que influyen en el desarrollo se utiliza la propuesta de Urie Bronfenbrenner, una teoría del desarrollo que incluye sistemas ecológicos que permite clasificar la complejidad de las interacciones de la persona y los contextos del que forma parte (directa e indirectamente). Propone cuatro sistemas: micro, meso, exo y macro; los que van desde lo más cercano y acotado, hasta los más distante y amplio.<sup>16,17</sup>

### Metodología

Para iniciar la búsqueda de información, se utilizó la Colección Principal de la base de datos de Scopus y *Web of Science* dado que, por una parte, son las principales bases de datos que reúnen literatura de ciencias, tecnología y otras disciplinas, y por otra, porque sus publicaciones cuentan con revisión de pares lo que favorece la calidad de sus publicaciones.

La primera fase de búsqueda consistió en identificar palabras claves en el título o en el resumen de los artículos. Se utilizó la siguiente combinación de palabras clave: (1) “*Neuroscience* o *brain* o *Cognitive psychology* o *neural activity* o *EEG* o *FMRI*” (2) “*self-regulation* o *executive function* o *response inhibition* o *control inhibition* o *working memory* o *attention*” (3) “*improve* o *achievement* o *development* o *learning*” (4) “*children* o *preschoolers* o *infant*.” En una primera instancia la búsqueda se acotó a los años comprendidos entre los años 2000 y 2017, y en

una segunda instancia, entre los años 2018 y 2019. Los 10 años revisados (2000-2019) permite extender el período considerado en publicaciones anteriores, que incorporan aspectos biológicos y del comportamiento.<sup>8</sup>

Período 2000-2017: como resultado de la primera fase se obtuvieron 916 artículos. Como parte de la segunda fase se realizó un refinamiento por medio de áreas de investigación, utilizándose los siguientes criterios: (1) *Neuroimaging*, (2) *Developmental Psychology*, (3) *Educational Psychology*, (4) *Education Educational Research*. La elección de estos criterios se fundamenta en que son las áreas de investigación que abordan la problemática a analizar. El producto de la segunda fase fue un total de 226 artículos.

Como tercera fase se realizó una lectura del resumen de cada uno de los 226 artículos. En los casos en que en el resumen no quedaba claro el foco de la investigación, se realizó una lectura completa del artículo. Para seleccionar los artículos se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: (1) estudios que consideraran niños entre 0 y 8 años, (2) niños con un desarrollo típico, (3) experimentos realizados con alguna técnica del campo de las neurociencias, por ejemplo, resonancia magnética funcional (fMRI) o electroencefalografía (EEG). El producto de esta tercera fase fue la selección de 44 artículos. Los 185 artículos excluidos presentaban estudios en población mayor a la considerada en este estudio, no consideraban el uso de técnicas neurocientíficas y/o describían algún tipo de desarrollo atípico o patologías.

Período 2018-2019: se realizó el mismo proceso anterior, considerando los mismos criterios de inclusión y exclusión, y se obtuvieron 4 artículos nuevos, conformando un cuerpo total de 48 artículos.

La información obtenida se organiza en torno a las dos preguntas guías. La primera parte de los resultados aborda las evidencias neuropsicológicas de las habilidades de autorregulación, que permiten dar cuenta del desarrollo. Esta categoría describe los principales hitos del desarrollo durante los primeros 8 años de vida. Para presentar los hallazgos, se subdividen en tres grupos etarios: 0 a 2 años, 2 a 4 años y 4 a 8 años. La segunda parte, se trabaja en torno a los factores estudiados por las neurociencias cognitivas como elementos influyentes en las habilidades de autorregulación. Para organizarlos, estos factores se agrupan en torno a los “Sistemas” de la Teoría Ecológica, propuesta por Bronfenbrenner.<sup>18</sup>

### Resultados

#### Hitos en el desarrollo de la autorregulación en la primera infancia

La Tabla 1 sintetiza los resultados obtenidos luego del análisis realizado. Este análisis permite responder a la pregunta ¿cuáles son los principales hitos en el proceso de desarrollo de las habilidades de autorregulación, desde una mirada neuropsicológica? Si bien existe una cantidad

**Tabla 1.** Proceso de desarrollo de la autorregulación.

Categorías	Sub-categorías	Resultados	Autores
<b>Edades</b>	Habilidad de la autorregulación	Bases Neurológicas	Hitos en el desarrollo
<b>0 a 2 años</b>	Atención	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se destaca la localización al lado derecho de la corteza frontal como mejor desempeño atencional y al lado izquierdo como menor desempeño.</li> <li>- La red neuronal sugerida para la atención es: ACC y las regiones media y lateral de la corteza prefrontal que comienza a desarrollarse en la segunda mitad del primer año.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A los 5 meses los niños parecen estar biológicamente preparados para atender conjuntamente con otros.</li> <li>- El grado de atención parece relacionarse con la memoria y la regulación emocional en edades posteriores.</li> </ul>
	Control Inhibitorio	No hay estudios	No hay estudios
	Memoria de Trabajo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los bebés de 8 meses tienen una actividad eléctrica amplia durante las tareas de MT.</li> <li>- A los 8 meses se observa diferente actividad occipital entre los niños de alto y bajo desempeño.</li> <li>- El Fmri indica que las estructuras implicadas en la MT a los 12 meses son: anterior cingulum, superior thalamic, genu, tempoparietal regions, anterior thalamic arcuatefasciculus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pareciera que entre los 8 y los 10 meses hay una mejora sustancial de la habilidad de MT.</li> <li>- Entre los 8 y 10 meses se observa mayor localización que a los 5 meses, presentando mayor madurez.</li> </ul>
<b>2 a 4 años</b>	Atención	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se sugiere como red atencional: Cingulado anterior del cortex y las regiones laterales de la corteza prefrontal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El control atencional de los 2 años se asocia con el desempeño de las tareas realizadas a los 3 años.</li> </ul>
	Control Inhibitorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La especificidad de las redes neuronales aumenta con la edad.</li> <li>- Se describen estructuras como: Cingulado anterior y posterior del cortex, orbitofrontal cortex medial y lateral.</li> <li>- Frente a un buen desempeño se observa mayor focalización en el lado derecho</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El nivel de inhibición se asocia al temperamento declarado por los padres y al nivel de lenguaje adquirido</li> </ul>
	Memoria de Trabajo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cercano a los 4 años, aumento de la especificidad de los circuitos neuronales con la edad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El desempeño de la memoria de trabajo mejora con la edad.</li> </ul>
<b>4 a 8 años</b>	Atención	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A mayor edad, mejor desempeño de la atención ejecutiva y de orientación.</li> <li>- Existe evidencia de mejora con el entrenamiento. El engagement del dorsal ACC es más rápido. Con más experiencia se lateraliza hacia la derecha.</li> <li>- Se sugiere que la única región que varía con la edad es el cortex cingulado anterior derecho. A mayor edad menos activación (eficiencia cognitiva)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se sugiere que la atención tiene un importante desarrollo entre los 3 y 7 años, especialmente entre los 4 y los 6.</li> <li>- Los niños con mejor desempeño inicial son más susceptibles al entrenamiento.</li> <li>- Los niños entrenados pudieran adquirir más habilidad para inhibir respuestas dominantes.</li> <li>- La atención focalizada de los 4 años podría ser un predictor de la atención ejecutiva a los 8 años.</li> </ul>
	Control Inhibitorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En el momento de la inhibición se activan ambos lados de la corteza prefrontal, el lóbulo parietal derecho y el lado izquierdo primario del cortex motor. Cuando la respuesta inhibitoria es exitosa, las regiones prefrontales y parietales se activan más en niños que en adultos.</li> <li>- El corte cingulado anterior (ACC) es una estructura central en la inhibición. A mayor edad, menor activación de esta zona.</li> <li>- La centralización a un lado del cerebro (derecho) puede indicar aumento en la eficiencia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En la inhibición, a menor edad, menor precisión y mayor tiempo de reacción.</li> <li>- Se sugieren los 4 años como una edad importante de la inhibición.</li> <li>- Los 4 a 6 años marcan un hito importante pues se localiza la conectividad cerebral.</li> <li>- Entre los 5 y los 6 años mejoran los tiempos de reacción.</li> <li>- El CI se considera una habilidad entrenable.</li> </ul>
	Memoria de Trabajo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Regiones prefrontales, frontales, temporales, parietales y occipitales. Se destaca también el hipocampo y microestructuras como el cingulado anterior.</li> <li>- Mayor activación de la corteza prefrontal lateral en tareas que implican la memoria de trabajo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A los 4 años se visualiza un cambio importante en esta habilidad.</li> <li>- A mayor edad, mejora la velocidad y la precisión.</li> <li>- Se mencionan los 8 años como una mejora en el recuerdo de hechos y conocimientos.</li> <li>- Entre los 6 y 8 años, a mayor nivel atencional autorreportado, mejor desarrollo de la memoria episódica. La edad no es predictora en este período evolutivo.</li> </ul>

importante de artículos que evalúan estas habilidades por separado, la evidencia muestra que estas habilidades bajan en conjunto, pues se comprometen todas para que una tarea pueda ser desarrollada, aun cuando sea sólo una la habilidad evaluada. En este contexto, los estudios de Espinet, Anderson, y Zelazo<sup>19</sup> y Wolfe y Bell<sup>20</sup> son un ejemplo de investigación donde las habilidades de autorregulación se toman como conjunto para establecer las diferencias tanto en los patrones de comportamiento biológico como conductual. Los niños son evaluados por pruebas como el *Dimensional Change Card Sort* (DDCS) que permite evaluar el desempeño de estas habilidades de manera conjunta ya que consideran tareas de At, CI y MT. Así también, existen estudios que evalúan 2 habilidades, explicitando la necesaria participación de la tercera, por ejemplo, el estudio de Wolfe y Bell<sup>21</sup> evalúa CI y MT a través de 5 tareas, destacando la necesidad de la At para que éstas puedan ser desarrolladas. Cabe destacar, que los estudios que a continuación se presentan fueron fundamentalmente realizados con niños de manera individual y a través de pruebas realizadas en laboratorio o en contextos adaptados para el desarrollo de la investigación.

Los resultados se organizaron por grupos etarios, mencionando en cada uno las bases neuropsicológicas de las habilidades cuando han sido descritas y los principales hitos del desarrollo. Los grupos de edades se formaron considerando el desarrollo del lenguaje por el cual transitan durante la primera infancia, que va complejizándose en tanto avanza el desarrollo.

### **Período de 0 a 2 años**

Como se muestra en la Tabla 1, los estudios realizados en este período abordan principalmente la At y la MT. La razón podría ser por el incremento de estas habilidades en este período, es así como algunos autores<sup>22,23</sup> señalan que la MT tiene importantes modificaciones conductuales y neurofisiológicas entre los 8 y 12 meses. Los estudios focalizados en la At comienzan a partir de los 5 meses de edad, considerando que el primer año de vida es crucial en el desarrollo de esta habilidad.<sup>24,25</sup>

#### Atención

Los estudios realizados a los 5 meses de edad evalúan, preferentemente, el grado de Atención Conjunta y las implicancias que esta habilidad podría tener en otros procesos, tales como la adquisición del lenguaje;<sup>26</sup> en los procesos de memoria posteriores<sup>27</sup> y la interacción social.<sup>28</sup> Autores como Grossmann y Johnson;<sup>24</sup> y Mundy y Newell;<sup>29</sup> proponen que la Atención Conjunta puede ser considerada como el primer paso de una atención dirigida e intencionada por parte de los niños pequeños. Un ejemplo de ello es el estudio de Perry et al.<sup>30</sup> quienes evaluaron a una muestra de 388 niños a los 5 meses y 10 meses de edad, cuya tarea consistía en mirar un juguete. Se consi-

deró que a mayor tiempo mirando el juguete, mayor era la habilidad atencional del niño. A los 10 meses de edad, los bebés invierten más tiempo mirando el objeto, cambio que puede ser evidenciado tanto a nivel conductual (tiempo invertido en el objeto) como neuronal (mayor focalización de la actividad neuronal), comparado con los 5 meses.

Para medir los cambios a nivel neuronal se ha utilizado preferentemente la técnica llamada “*Event-related Potentials* (ERP)” que busca conocer la actividad eléctrica del cerebro en el momento de un determinado evento. Esta información eléctrica emitida por las neuronas que están interactuando es registrada por medio de la Electroencefalografía (EEG).<sup>27,31</sup> En relación a los procesos atencionales, las evidencias proporcionadas a través del uso de EEG indican que a partir de la segunda mitad del primer año, la realización de las tareas que implican procesos atencionales activan las regiones media y lateral de la Corteza Pre-Frontal, Corte del Cingulado Anterior (ACC), ambos lados del giro frontal medio, giro frontal medio inferior y ambos lados del giro medio temporal.<sup>26,27</sup> Perry y colaboradores<sup>30</sup> establecen que la actividad neuronal en el lado frontal derecho de la corteza es mayor cuando se observa un buen desempeño de la atención durante la tarea, sin embargo, cuando se presenta una menor atención, la actividad se focaliza en el lado izquierdo del cerebro.

#### Memoria de trabajo

En relación con la MT, se establece que las zonas cerebrales son preferentemente las regiones prefrontales, frontales, temporales, parietales<sup>31</sup> y occipitales, particularmente en el desempeño de tareas asociadas a la memoria visual.<sup>22</sup> En términos de las microestructuras implicadas,<sup>23</sup> a través de la técnica de imagen de tensor de difusión (ITD), proponen que frente a una tarea de MT se activan el cingulado anterior, el tálamo superior, el genu del cuerpo calloso, fascículo arqueado y segmentos parietales y temporales. Los estudios muestran que a nivel neuronal, entre los 5 y 10 meses de edad, pero particularmente entre los 8 y los 10, hay un cambio importante referido al poder de la señal del EEG, donde los niños de 10 meses tienen más focalizado este poder en las estructuras relacionadas con la MT que los niños de 5 meses, y aún más focalizadas en el corteza media frontal al momento de los 52 meses.<sup>31,32</sup>

### **Período de 2 a 4 años**

Si bien no son muchos los estudios que abarcan específicamente estas edades, el análisis realizado permite constatar algunas diferencias respecto del período anterior.

#### Atención

En relación con la At, se propone un avance hacia la localización cerebral lo que permite una mayor eficiencia cognitiva.<sup>30</sup> Sumado a lo anterior, se proponen dos resultados interesantes en las investigaciones: el primero

sugiere una relación entre el desarrollo de la At desde temprana edad con la expresión de las emociones, pues señalan que la madurez de las estructuras cerebrales asociadas a la At, pueden predecir la regulación emocional a los 36 meses; en el estudio se constató que los niños que a los 10 meses de edad sostienen la atención por un período mayor de tiempo, manejan mejor la frustración a los 3 años de edad.<sup>30</sup> El segundo resultado propuesto por Whedon, Perry, Calkins, y Bell,<sup>33</sup> establece una relación positiva entre aquellos niños que han desarrollado un control de la atención visual más preciso a los 2 años de edad, con el desarrollo del lenguaje receptivo, la flexibilidad cognitiva y la inhibición conductual, a los 3 años de edad.

#### Control Inhibitorio

A través de mediciones realizadas con la técnica de EEG/ERP se propone que a los 3 años las estructuras que se visualizan activas cuando se realizan tareas de inhibición son preferentemente el cíngulo anterior y posterior del cortex, y el orbitofrontal cortex lateral y medial.<sup>34</sup> Entre los 3 y 4 años, se establecen relaciones entre las tareas que permiten medir el CI y la MT, y aspectos del temperamento y el lenguaje; estas habilidades de la autorregulación se favorecen cuando el lenguaje comprensivo está más desarrollado y algunos aspectos del temperamento son reportados por los cuidadores, como más controlados.<sup>35,36,37</sup> Por su parte, Espinet et al.<sup>34</sup> y Swingle, Willoughby y Calkins,<sup>38</sup> plantean que existen diferencias individuales entre los niños que pueden ser comprendidas a través de las bandas eléctricas captadas por el EEG. Propone que los niños y niñas que manifiestan menos intensidad en estas señales eléctricas logran regularse mejor y desempeñarse mejor la tarea.

#### Memoria de trabajo

Durante este período de tiempo los estudios registran menos información respecto al período anterior y al que viene después, sin embargo, es importante mencionar que a mayor edad, especialmente cercano a los 4 años, aumenta la especificidad de los circuitos neuronales lo que se manifiesta en un mejor desempeño de la MT.<sup>37,38</sup>

Para concluir, se menciona que este período se caracteriza por un desempeño más eficiente en el desarrollo de las habilidades de autorregulación que se manifiestan también en los correlatos neuronales que continúan avanzando hacia una mayor localización. Así también, comienzan a aparecer factores que pueden estar implicados en el desarrollo de las habilidades como son el lenguaje y el temperamento.

#### **Período de 4 a 8 años**

##### Atención

En el caso de la At, durante la realización de las tareas que implican procesos atencionales (*Flanker task*, *Attention Network Tasks*), se produce activación de las

siguientes regiones: regiones media y lateral de la Corteza Pre-Frontal, Corte del Cíngulo Anterior, ambos lados del giro frontal medio, giro frontal medio inferior y ambos lados del giro medio temporal.<sup>30,39,40</sup> En relación al Corte del Cíngulo Anterior, Perry et al.<sup>30</sup> Rueda et al.<sup>39</sup> y Sheridan et al.<sup>40</sup> sugieren que su volumen también aumenta hacia el lado derecho en las tareas exitosas que involucran procesos atencionales. Esta localización podría ser la respuesta al aumento en la eficiencia en tareas atencionales, pues a mayor edad existe un mejor desempeño de la atención ejecutiva y de orientación logrando procesar la información más rápido y hacer cambios de focos atencionales.<sup>41</sup> Este hallazgo se complementa con el estudio de Joyce y su equipo<sup>42</sup> quienes proponen que el nivel de atención focalizada de los 4 años de edad podría predecir el nivel de atención ejecutiva a los 8 años.

#### Control Inhibitorio

El CI ha sido evaluado, preferentemente, por tareas como *Go/No-Go*, *Stroop Tasks*, *Wisconsin card sorting*, *A not B*, *Odd ball task* y *DCCS*, en las cuales se busca poner a prueba la habilidad del niño para sostener las respuestas impulsivas. Las manifestaciones neurobiológicas de esta habilidad, muestran que las regiones cerebrales activas están preferentemente focalizadas en las regiones prefrontales y parietales. Los estudios que trabajan utilizando las pruebas de “*Go/No-go*” establecen diferencias de las redes neuronales utilizadas en cada condición, por ejemplo, en la condición “*No-go*” (inhibición de la respuesta) suelen estar más activas las zonas ventrolaterales de la corteza prefrontal, el dorsolateral derecho de la misma, el lóbulo parietal derecho, y el cuerpo estriado.<sup>43</sup> En la condición “*Go*” se agrega el lado izquierdo del cortex motor primario. Otra de las estructuras que ha sido analizada en los estudios de CI en relación a la edad del individuo, es el cíngulo anterior del cortex (ACC).<sup>43,44</sup> Se plantea que la morfología del ACC parece tener relación con el control cognitivo, siendo los patrones asimétricos del surco los que podrían tener cierta incidencia.<sup>45</sup> A mayor edad, la activación de este circuito neuronal decrece, pero aumenta su eficiencia pues tienen un menor tiempo de reacción<sup>46</sup> y se cometen menos errores.<sup>40,44,45,47</sup> Sumado a estos hallazgos, los estudios de Smith et al.<sup>48</sup> y Mehnert et al.<sup>45</sup> que realizan mediciones a través de la técnica fNIRS (*Functional Near Infrared Spectroscopy*) para CI y MT, indican que entre los 4 y 10 años existe un efecto de la edad en la activación fronto-parietal y por lo tanto, en el desempeño del CI, pero es necesario considerar también el efecto que la tarea puede tener sobre esta activación<sup>48</sup> así como también la carencia de horas adecuadas de sueño.<sup>49</sup>

#### Memoria de trabajo

Los estudios realizados en este grupo etario comúnmente evalúan la MT por medio de tareas como el *DCCS*,

*Knock Tap* y *Foward Digit Span*, aun cuando existen propuestas nuevas diseñadas según el propósito de cada investigación. Este es el caso del estudio de Perlman, Huppert, & Luna<sup>50</sup> quienes evaluaron la MT en niños de 3 a 7 años por medio de una prueba en computador que consistía en encontrar la banana de un mono escondida en alguno de los 6 árboles presentados. Los resultados de este estudio indican que a partir de los 3 años se observan cambios significativos en la MT. A medida que avanza la edad los niños mejoran la velocidad y la precisión en las tareas asociadas a la MT.<sup>51</sup> En contraposición, el estudio de Diaz, Blankenship, & Bell,<sup>52</sup> señalan que en el caso de la memoria episódica la edad no es un predictor, como lo es el nivel atencional auto reportado que el niño ha alcanzado entre los 6 y 8 años de edad. Estas diferencias en los resultados se podrían explicar por al menos dos razones; la primera de ellas es que el tipo de memoria evaluado, y los instrumentos usados no son los mismos, y también porque pudiera existir un desarrollo no lineal en las estructuras cerebrales asociadas a la MT, y por lo tanto, las diferencias en rangos etarios más estrechos pudieron no ser lo suficientemente explicativas.

En relación con el desarrollo neurofisiológico, los estudios muestran que las estructuras cerebrales asociadas a la MT son las mismas implicadas en los períodos anteriores donde se destacan las regiones prefrontales, frontales, temporales, parietales.<sup>53</sup> Rajan y Bell<sup>51</sup> mencionan también la participación del hipocampo como una estructura central en los procesos de memoria. La madurez de

las estructuras es nuevamente un elemento esencial, pues a mayor edad del niño la activación neuronal está más focalizada.<sup>21</sup> Swingler et al.<sup>38</sup> argumentan que la sincronía o proximidad de las conexiones neuronales entre las regiones frontales favorecen el desempeño de la MT aludiendo al concepto de “conectividad funcional.” En términos evolutivos, Cuevas et al.<sup>54</sup> demuestra que, si bien entre los 5 y 10 meses de edad hay un cambio en el poder de la señal del EEG, a los 10 meses ya se puede observar una activación neuronal más focalizada, lo que es aún más evidente, particularmente en el corteza media frontal, al momento de los 52 meses.<sup>35</sup>

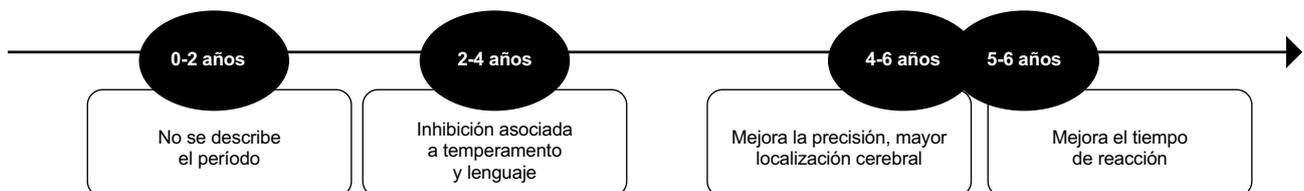
### Entrenamientos de las habilidades de autorregulación

Durante el período de 4 a 8 años surgen experiencias de entrenamiento que buscan potenciar el desarrollo de estas habilidades. Los estudios revisados muestran cómo en ciertos momentos es posible entrenar las habilidades de autorregulación con la finalidad de mejorar el desempeño conductual y observar si estos cambios son también evidentes a nivel neurológico. Si bien los estudios que analizan la temática son escasos, es posible presentar ciertos hallazgos. Hasta ahora, las propuestas de entrenamiento se han desarrollado preferentemente en laboratorios y por personal especializado que organiza implementaciones cuidadosamente diseñadas que permiten establecer diferencias después de un período de tiempo determinado.<sup>19,39,55</sup>

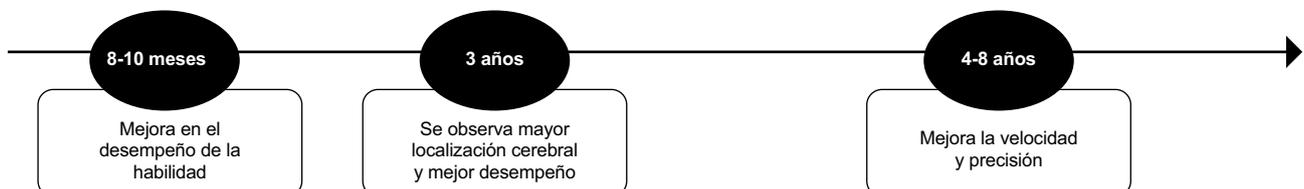
#### Hitos en la Atención



#### Hitos en el Control Inhibitorio



#### Hitos en la Memoria de Trabajo



**Figura 1.** Hitos de la atención, el control inhibitorio y la memoria de trabajo en los primeros años.

Los estudios señalan que después de los períodos de entrenamiento se aprecian ciertas diferencias a nivel neuronal entre los grupos entrenados y los no entrenados, por ejemplo, el estudio de Rueda y colaboradores<sup>56</sup> indican que los niños de 4 años entrenados en tareas atencionales muestran un efecto en la corteza prefrontal similar a los niños de 6 años que participan en el grupo de control. La mejora se observa en la habilidad de los niños para responder en menor tiempo y para detectar las incongruencias o errores de las tareas realizadas. De manera similar, Rueda et al.<sup>39</sup> proponen que luego del entrenamiento, no sólo las redes neuronales de la atención mejoran su desempeño, volviéndose más eficientes y localizadas, sino que también se observa una mejora en tareas como la habilidad de inhibir respuestas dominantes y el razonamiento, hallazgo sugerido también en el estudio de Liu et al.<sup>55</sup> Sin embargo el estudio de Rueda et al.<sup>39</sup> destaca que si bien existen mejoras en el desempeño, el mayor impacto es a nivel neuronal.

### Factores que influyen en el desarrollo de la autorregulación

Los estudios considerados en esta revisión proponen que hay algunos factores que inciden en el proceso de desarrollo de la autorregulación. Para organizar la información, se consideran algunos elementos de la Teoría Ecológica de Bronfenbrenner<sup>18</sup> porque permiten agrupar los datos en torno a categorías (o sistemas) que si bien tienen un lugar determinado, también interactúan entre ellas. En la primera categoría se incluyen factores personales referidos a características de orden biológico, tales como el sexo y el temperamento. La segunda categoría incorpora factores del microsistema, centrándose

preferentemente en las relaciones e interacciones que se generan en el ambiente familiar o con las personas de apego para los niños. En tercer lugar, se incluye el nivel socio económico como uno de los factores del macrosistema que podrían afectar el desarrollo de la autorregulación y, finalmente, se aborda el lenguaje como un factor transversal entre los sistemas que propone la teoría. La Tabla 2 muestra un resumen de los resultados obtenidos.

### Factores personales

#### Temperamento

El temperamento es un elemento que puede vincularse con las habilidades de autorregulación. El análisis realizado indica que desde temprano el desarrollo el temperamento influye, particularmente, en la manera en que los niños y niñas inhiben las respuestas impulsivas.<sup>57,58,59</sup> Los resultados de estas investigaciones señalan que es posible establecer una relación concurrente entre el temperamento reportado por los padres y el desempeño en las tareas de autorregulación, pues aquellos niños que actúan con mayor negatividad<sup>57,58</sup> e irritabilidad<sup>59</sup> tienen un desempeño menor tanto en tareas asociadas al CI como a la MT. Los cambios que se evidencian en la señal de las regiones laterales y frontales para los niños con reacciones más positivas y mayor disponibilidad emocional, pueden significar una mayor especificidad del funcionamiento biológico, lo que favorece el CI durante el segundo año de vida.<sup>35,57</sup> El estudio longitudinal realizado por Wolfe y Bell<sup>37</sup> evaluó a los niños a los 8 meses de edad y luego a los 4 años para indagar sobre la variabilidad en el desempeño de la MT y el CI en relación con factores como la edad, el temperamento y el lenguaje. Sus resultados indican que podrían predecirse las

**Tabla 2.** Factores influyentes en la autorregulación.

Categorías	Sub-categorías	Resultados	Autores
<b>Factores Personales</b>	Temperamento	El temperamento y lenguaje podrían predecir habilidades cognitivas como el CI y la MT. Dimensiones del temperamento como la Irritabilidad predicen la activación prefrontal en tareas de CI Rasgos como la timidez o la negatividad afectiva, componentes de orden biológico, se relacionan con el desempeño en tareas que implican habilidades de autorregulación	(Wolfe & Bell, 2007), Morasch & Bell, (2011), (Fishburn et al. 2018) Smith et al., (2016), Wolfe & Bell, (2014)
	Género	Las diferencias de género en el CI no pueden establecerse en los grupos estudiados En tareas de inhibición de impulsos, las niñas cometen menos errores que los niños. El entrenamiento conductual del CI induce cambios en la actividad cerebral solo en las niñas.	Lahat, Todd, Mahy, Lau, & Zelazo, (2010) Liu et al., (2013), Liu, Zhu, Ziegler, & Shi, (2015), Cuevas, Calkins, & Bell, (2016)
<b>Factores del Microsistema</b>	Interacciones adulto-niño.	Las interacciones que ofrecen contención y promueven autonomía favorecen procesos atencionales implicados en el CI. El andamiaje metacognitivo promueve un mejor beneficio en la atención ejecutiva que un programa computarizado entrenamiento de habilidades cognitivas como la atención ejecutiva. Evidencias a nivel neuronal.	Schneider-Hassloff et al., (2016), St. John et al., (2016), Swingler, Perry, Calkins, & Bell, (2017), (Pozuelos et al., 2019)
<b>Factores del Macrosistema</b>	Nivel Socio Económico: educación de los padres, nivel de ingreso	Escolaridad de los padres predice mejor el nivel atencional que el monto de ingreso familiar de los padres.	(Stevens, Lauinger, & Neville, 2009), Lawson, Duda, Avants, Wu, & Farah, (2013),
<b>Factores transversales</b>	Lenguaje	El lenguaje comprensivo podría influir en la variabilidad del desempeño de la MT y CT El lenguaje podría promover una organización cerebral diferente cuando es adquirido, favoreciendo la localización cerebral. La atención conjunta medida a los 14 meses se relaciona con el nivel de lenguaje de los 24 meses, evidenciándose patrones neuronales madurativos. El temperamento y lenguaje predicen habilidades como el CI y la MT.	Mundy, Fox, & Card, (2003), Wolfe & Bell, (2004), (Bell & Wolfe, 2007)

habilidades cognitivas de los 4 años por las características de temperamento más que por las habilidades cognitivas evaluadas a los 8 meses. Los autores proponen que podría ser beneficioso aprender estrategias regulatorias y atencionales para favorecer el desempeño de la MT, particularmente en los niños con temperamento difícil.

Otro rasgo del temperamento es la timidez. Si bien sólo se reporta un estudio que aborda la temática, y por lo tanto, no permite generalizar los resultados, se señala que hay diferencias neuronales entre los grupos estudiados. Wolfe y Bell,<sup>20</sup> plantean que tanto los niños considerados como tímidos como aquellos que no lo son (pero que tienen un alto desarrollo de la autorregulación), tienen un aumento en el poder de la señal emitida por la zona media frontal y capturada por el EEG en relación con los niños tímidos con bajo desempeño. Sin embargo, la zona media parietal se activa sólo en niños tímidos con bajo desempeño de la autorregulación mientras desarrollan la tarea. Si se considera que aquellos niños tímidos y no tímidos con alto desempeño en las tareas de autorregulación poseen una señal más poderosa en las zonas medias frontales, los autores proponen que los niños tímidos pueden aprender estrategias que les permitan fortalecer las habilidades de autorregulación proporcionándoles más herramientas cognitivas para enfrentarse a situaciones sociales con mayor seguridad, puede abrir nuevas posibilidades de investigación en el área.

#### Sexo

Otro aspecto que se estudia son las diferencias asociadas al sexo femenino o masculino en relación con las habilidades de autorregulación. Los estudios revisados sólo analizan estas diferencias desde la perspectiva biológica y, por lo tanto, no consideran aspectos relacionados a la identidad de género. Las investigaciones muestran variaciones en sus resultados, por una parte, se señala que los estudios no son concluyentes,<sup>60</sup> y por otra, la tendencia de los resultados indica que sí es posible encontrar ciertas variaciones. Las investigaciones de Cuevas et al.<sup>61</sup> y de Liu et al.<sup>55</sup> muestran evidencias de estas diferencias a nivel neuronal; la actividad cerebral medida a través de EEG indica que las niñas poseen mayor focalización de la actividad que los niños, pudiendo ser este un elemento que explica la madurez neuronal y que se traduce, a nivel de comportamiento, en una mayor eficiencia en la tarea. A modo de ejemplo, en el estudio de Liu y sus colegas<sup>62</sup> se administró diferentes pruebas a niños de 4-5 años donde se puso a prueba la At y el CI. Los resultados de este estudio muestran que las niñas tienen una mayor autorregulación que los niños, y suelen cometer menos errores; así también, se destacan diferencias a nivel neuronal por medio de las señales emitidas durante las sesiones de EEG. Se observa que las señales de los niños están menos focalizadas que las de las niñas. Para ambos sexos se observa activación de

la zona lateral y media frontal, temporal y lateral parietal, pero en los niños se observa además activación en la zona media parietal y en las regiones occipitales.

#### **Factores del microsistema**

##### Interacción adulto-niño

Las experiencias que los niños tienen de manera directa, las personas con las que interactúan y el ambiente donde se desarrollan, parecen ser elementos fundamentales en el desarrollo de la autorregulación. Distintas investigaciones han mostrado asociación entre la autorregulación y los factores que, desde una perspectiva ecológica, conforman el microsistema. Las interacciones entre adultos y niños que ocurren en los microsistemas parecen tener una importante influencia en la autorregulación.

Los estudios señalan que elementos como la contención y el afecto parecen ser importantes para promover las habilidades de autorregulación, en la que se destaca la At por sobre la MT y el CI. Las investigaciones de Schneider-Hassloff et al.,<sup>63</sup> St. John et al.,<sup>28</sup> y Swingler et al.,<sup>25</sup> establecen relaciones entre la calidad de la interacción y el desarrollo atencional, tanto a nivel neuronal como del comportamiento, pues aquellos niños insertos en ambientes en los cuales promueve la autonomía, el afecto positivo y la interacción constante y recíproca, favorecen las habilidades atencionales. Un elemento importante de destacar entre estas investigaciones es que si bien los rangos etarios estudiados son muy diversos (5 a 10 meses, 12 meses y 4 a 6 años), todos establecen resultados similares dándole valor a las interacciones positivas entre adultos significativos y niños.

Sin embargo, también es posible encontrar diferencias, por ejemplo, Schneider-Hassloff et al.<sup>63</sup> evalúan a madres con sus hijos de 4 a 6 años en tareas que implican inhibir respuestas. Por medio de grabaciones, se evaluó el tipo de interacción generada con las madres. Los resultados indican que las interacciones positivas modelan el desarrollo cognitivo que fundamenta los procesos de autorregulación. El grupo de madres que contuvo a sus hijos y promovió autonomía durante la tarea, muestra una actividad cerebral en los niños diferente al grupo de mamás que tuvo interacciones más intrusivas y directivas. Madres promotoras de autonomía activan menos las áreas fronto-centrales y parietales relacionadas con las funciones cognitivas superiores, indicando que se realiza menor esfuerzo para alcanzar un buen desempeño. En este estudio, las evidencias son significativas sólo a nivel neuronal, ya que en el desempeño de la tarea de inhibición realizada (go/no-go) no se pudo establecer estas asociaciones. De manera diferente, el estudio de Swingler et al.<sup>25</sup> encontró evidencias a nivel conductual, pero no a nivel neuronal. En el estudio longitudinal realizado a los 5 y 10 meses de los niños, evaluaron las interacciones de las madres mientras jugaban con un títere de globo por medio

de mediciones del tiempo en que los bebés atendían a la situación. El grupo de niños caracterizado por un afecto positivo a los 5 meses se asocia directa y positivamente con el comportamiento atencional medido a los 10 meses. Sin embargo, la evidencia no se observa en la señal entregada por el EEG. Los investigadores explican que esto podría darse porque ya existe una historia de estimulación y feedback constante en el proceso atencional. En el caso de las madres intrusivas, la situación es diferente, pues a los 10 meses se observa menor nivel de atención durante la tarea y una mayor activación del lado medio-frontal izquierdo. El feedback parece ser un elemento relevante a lo largo del desarrollo, en este sentido, el estudio de Pozuelos y sus colaboradores<sup>64</sup> incorpora un nuevo elemento relacionado con el andamiaje cognitivo hecho por un programa computarizado versus una persona. El estudio se realizó con niños de 5 años y mostró que existe un beneficio mayor en la atención ejecutiva cuando el andamiaje o feedback es entregado por una persona en vez de un computador. Los efectos se observan también a nivel neuronal apreciando mejoras en el tiempo de reacción, la focalización y la amplitud de las ondas eléctricas de la medición realizada (EEG/ERP)

### **Factores del macrosistema**

#### Nivel socioeconómico

Bronfenbrenner,<sup>18</sup> define el macrosistema como los elementos propios de la cultura, valores, costumbres o la organización social en la que se desarrolla cada persona en un determinado tiempo. Desde esta mirada, y como se muestra en la Tabla 2, las características económicas, sociales y culturales de un grupo parecen también generar diferencias en el desarrollo de la autorregulación. Específicamente, el nivel socio económico (NSE) en el que se desarrolla un menor de edad podría ser un factor importante de considerar. Para poder conocer la participación que el NSE podría tener en la autorregulación, los estudios han medido algunas características de los grupos familiares de los niños, particularmente midiendo el ingreso familiar y la escolaridad de los padres en relación con el desempeño de habilidades autorregulatorias. Los resultados muestran que el nivel educacional de los padres predice mejor el nivel de desarrollo de las habilidades de autorregulación que el monto del ingreso familiar.<sup>65,66</sup> Por ejemplo, se ha logrado establecer que la habilidad de los niños para atender selectivamente, filtrando de mejor manera la información irrelevante, se relaciona con el nivel educativo de la madre, es decir, los niños con mejor desempeño en esta habilidad corresponden al grupo de las madres con más años de escolaridad.<sup>66</sup> Así también, parece haber una asociación entre el espesor de las regiones prefrontales, lugar donde se desarrollan las habilidades de autorregulación, con la educación de los padres.<sup>65</sup>

### **El lenguaje como factor transversal**

La Teoría Ecológica de Bronfenbrenner<sup>18</sup> propone que existe una constante interconexión entre los sistemas que conforman su teoría, por medio de las relaciones e interacciones que se generan. Esto permite interpretar que el lenguaje puede ser considerado como un factor transversal que forma parte tanto de los sistemas, puesto que en ellos se adquiere y desarrolla, como de la relación entre ellos, ya que permite la interrelación.<sup>67</sup>

El desarrollo de las habilidades lingüísticas parece ser otro elemento que influye en el desarrollo de las habilidades de autorregulación. Si bien el cuerpo de estudios mide las habilidades de lenguaje mayoritariamente como variables de control (p.e. 53, 57, 21) existen estudios que exploraron directamente la relación entre lenguaje y autorregulación, concluyéndose que (ver tabla 2): (1) la adquisición del lenguaje podría promover una organización cerebral diferente favoreciendo la localización cerebral<sup>31</sup> y (2) el lenguaje es un componente indispensable en las tareas de CI, incluso cuando no esté siendo usado de manera explícita durante la tarea, porque se ha demostrado la asociación existente entre la MT y el CI,<sup>31,58</sup> pues probablemente, la habilidad para comprender y recordar los componentes de la tarea, permitiría un mejor desempeño de la autorregulación.

### **Discusión**

El propósito de esta revisión se focaliza en mejorar la comprensión de algunos hitos del proceso de desarrollo de las habilidades de autorregulación (At, MT y CI) e indagar en algunos factores que influyen en este proceso, desde una perspectiva neuropsicológica.

Se sabe que la At, la MT y el CI son habilidades que emergen y se desarrollan en los primeros años, que si bien pueden estudiarse de manera separada, trabajan en conjunto y colaboran en tareas que permiten aprender y participar en las actividades propias de la edad.<sup>19,20</sup> Aun cuando se destaca el vínculo que tienen estas habilidades para permitir el funcionamiento de los niños y niñas, uno de los elementos que se desprende de esta revisión es que cada habilidad tienen un tiempo de madurez biológico a lo largo de los primeros 8 años. Un ejemplo de esto se da en el grupo de 0 a 2 años, en el cual se comienza a visualizar un mejor desempeño At y de la MT, mientras que el CI se concreta de manera posterior.

Un segundo período que parece ser relevante en el desarrollo de todas estas habilidades es entre los 4 y 6 años. Esto puede ser explicado por las experiencias que los niños han acumulado, así como también, por las exigencias ambientales a las que se ven enfrentados producto de la socialización e inserción a programas educativos formales. Los resultados muestran que en estas edades se modelan tanto aspectos neurobiológicos como aspectos asociados al comportamiento.<sup>39,45,54</sup> Si consideramos que una posible causa de este rápido desarrollo de las habilidades de auto-

rregulación se debe a la socialización e inserción educativa, entonces toma sentido que existan factores ambientales que incidencia en su desarrollo, como es el caso de las interacciones que los menores han tenido con los cuidadores principales desde los inicios de su vida.<sup>25,28,63,64</sup>

Cuando las interacciones se caracterizan por ser positivas, sensibles y promotoras de autonomía, generan más oportunidades para fortalecer la autorregulación. En términos educativos, esto adquiere una relevancia importante ya que los educadores forman parte de los vínculos afectivos de los niños de primera infancia y, por lo tanto, el estilo de pedagogía podría marcar diferencias en el desarrollo de estas habilidades.

Los resultados de los estudios revisados también permiten visualizar que si bien las experiencias pueden ser similares, hay diferentes factores que van a afectar cómo se potencia una determinada habilidad,<sup>36</sup> acercándonos al mundo de las diferencias individuales en el proceso de aprendizaje y desarrollo, es decir, considerar que factores personales como el sexo o el temperamento tienen un efecto tanto en la neurobiología como en el comportamiento. En este último, por ejemplo, se ha observado niños que tienen un temperamento más difícil tienen un desempeño más deficiente en las habilidades de autorregulación.<sup>21,58,59</sup> Esta evidencia sugiere elementos significativos para el aprendizaje, pues aquellos niños cuyos padres reportan ciertos tipos de temperamento podrían requerir apoyos diferenciados por medio de estrategias específicas que permitan favorecer la At, MT y CI.<sup>20,37,60</sup>

El desarrollo del lenguaje no puede quedar fuera de esta discusión, pues se ha considerado como un predictor del desempeño del CI y de la MT en niños de 4 años.<sup>21,37</sup> Este hallazgo es sugerente, pues potenciar el desarrollo del lenguaje desde temprano en el desarrollo, podría tener implicancias para la autorregulación.

Finalmente, la revisión de investigaciones presentada muestra que existe una relación entre el desarrollo de la autorregulación en primera infancia con la escolaridad de los padres.<sup>65,66</sup> Los hijos de padres con menor escolaridad tienen menor grosor de la corteza prefrontal que sus pares cuyos padres han alcanzado niveles educativos más altos. Considerando que la corteza prefrontal es el lugar donde ocurren, preferentemente, los procesos asociados a la autorregulación, es comprensible que en términos conductuales se observen también diferencias, como por ejemplo, tener mayor dificultad para abstraerse de información irrelevante para atender lo solicitado.<sup>65</sup> Esta relación puede ser explicada por la gran influencia que tiene el ambiente en el proceso de desarrollo cerebral. En este sentido, la teoría de la neuroplasticidad, que destaca la capacidad del cerebro para cambiar, remodelar y reorganizar sus estructuras de acuerdo a las experiencias,<sup>68</sup> permite entender mejor la relación establecida por los estudios entre nivel educacional de los padres y características de la estructura

cerebral de los hijos, pues se espera que en ambientes más enriquecidos en términos culturales o de posibilidades de aprendizajes, los niños desarrollen un mayor número de habilidades que van moldeando las estructuras cerebrales.

La revisión de literatura presentada permite comprender mejor el proceso evolutivo que tienen las habilidades de autorregulación en los 8 primeros años de vida, en donde cada una de ellas tiene su propio proceso tanto a nivel fisiológico como conductual, identificándose factores externos que participan en este proceso madurativo. A nivel clínico, dicha información facilita el diseño de entrenamientos acordes para aquellos niños y niñas que estén disminuidos en el desarrollo de estas habilidades.

Para terminar, es necesario explicitar que aún hay aspectos que requieren ser estudiados, por ejemplo, el rol del sexo en estas habilidades, tipo de experiencias que potencian cada habilidad, y el trabajo específico que podría realizarse de acuerdo a las diferencias individuales asociadas al temperamento.

## Referencias

1. Posner MI, Rothbart MK. Developing mechanisms of self-regulation. *Development and Psychopathology* 2000; 12(3):427–441.
2. Rothbart MK, Sheese BE, Rueda MR, Posner MI. Developing Mechanisms of Self-Regulation in Early Life. *Emotion review* 2011; 3(2):207–213.
3. Vohs KD, Baumeister RF. *Handbook of self-regulation: Research, Theory, and Applications*. Second Edition: Guilford Press, 2013.
4. Schunk, D.H. Metacognition, Self-Regulation, and Self-Regulated Learning: Research Recommendations. *Educational Psychology Review* 2008; 20 (4): 463-467.
5. Dinsmore, D. L., Alexander, P. A., & Loughlin, S. M. Focusing the conceptual lens on metacognition, self-regulation, and self-regulated learning. *Educational Psychology Review* 2008; 20 (4): 391-409.
6. McClelland MM, Cameron CE. Self-regulation and academic achievement in elementary school children. *New Directions for Child and Adolescent Development* 2011; (133):29–44.
7. Checa P, Rueda MR. Behavioral and brain measures of executive attention and school competence in late childhood. *Developmental Neuropsychology* 2011; 36(8):1018–1032.
8. Bronson M. *Self-regulation in early childhood: nature and nurture*. New York: Guilford Press. 2000
9. Blair C, Razza P. Relating effortful control, executive function, and false belief understanding to emerging math and literacy ability in kindergarten. *Child Development* 2007; 78(2):647–663.
10. Guimard P, Hubert B, Crusson-Pondeville S, Nocus I. Behavioral self-regulation and academic achievement in prekindergarten and kindergarten. *Psychologie Française* 2012; 57(3):143–159.

11. Rothbart MK, Jones LB. Temperament, self-regulation, and education. *School Psychology Review* 1998; 27(4):479–491.
12. Willis E. An empathetic beginning in education: exploring the prospects of self-regulation skills on pro-social behaviour in the early childhood environment. *Early Child Development and Care* 2016; 186(4):662–670.
13. Blair C. Executive function and early childhood education. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 2016; 10:102–107.
14. Blair C. Educating executive function. *Wiley Interdisciplinary Reviews-Cognitive Science* 2017; 8(1–2), UNSP e1403.
15. Shanmugan S, Satterthwaite TD. Neural markers of the development of executive function: relevance for education. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 2016; 10, 7–13.
16. Bronfenbrenner, U. *The ecology of human development: Experiments by nature and design*. Cambridge, MA: Harvard University Press. 1979
17. Bronfenbrenner, U. *Making human beings human: Bioecological perspectives on human development*. Thousand Oaks, CA: Sage. 2005
18. Bronfenbrenner, U. *La ecología del desarrollo humano: experimentos en entornos naturales y diseñados*. Grupo Planeta (GBS).1987
19. Espinet SD, Anderson JE, Zelazo PD. Reflection training improves executive function in preschool-age children: Behavioral and neural effects. *Developmental Cognitive Neuroscience* 2013; 4, 3–15.
20. Wolfe CD, Bell MA. Brain electrical activity of shy and non-shy preschool-aged children during executive function tasks. *Infant and Child Development* 2014; 23(3):259–272.
21. Wolfe CD, Bell MA. The integration of cognition and emotion during infancy and early childhood: Regulatory processes associated with the development of working memory. *Brain and Cognition* 2007; 65(1):3–13.
22. Bell MA. A psychobiological perspective on working memory performance at 8 months of age. *Child Development* 2012; 83(1):251–265.
23. Short SJ, Elison JT, Goldman BD, Styner M, Gu H, Connelly M, Gilmore JH. Associations between white matter microstructure and infants' working memory. *Neuroimage* 2013; 64:156–166.
24. Grossmann T, Johnson MH. Selective prefrontal cortex responses to joint attention in early infancy. *Biology Letters* 2010; 6(4):540–543.
25. Swingler MM, Perry NB, Calkins SD, Bell MA. Maternal Behavior Predicts Infant Neurophysiological and Behavioral Attention Processes in the First Year. *Developmental Psychology* 2017; 53(1):13–27.
26. Mundy P, Fox N, Card J. EEG coherence, joint attention and language development in the second year. *Developmental Science* 2003; 6(1):48–54.
27. Kopp F, Lindenberger U. Effects of joint attention on long-term memory in 9-month-old infants: An event-related potentials study. *Developmental Science* 2011; 14(4):660–672.
28. St. John AM, Kao K, Choksi M, Liederman J, Grieve PG, Tarullo AR. Variation in infant EEG power across social and nonsocial contexts. *Journal of Experimental Child Psychology* 2016; 152:106–122.
29. Mundy P, Newell L. Attention, joint attention, and social cognition. *Current Directions in Psychological Science* 2007; 16(5):269–274.
30. Perry NB, Swingler MM, Calkins SD, Bell MA. Neurophysiological correlates of attention behavior in early infancy: Implications for emotion regulation during early childhood. *Journal of Experimental Child Psychology* 2016; 142:245–261.
31. Bell MA, Wolfe CD. Changes in brain functioning from infancy to early childhood: Evidence from EEG power and coherence during working memory tasks. *Developmental Neuropsychology* 2007; 31(1):21–38.
32. Cuevas K, Bell MA, Marcovitch S, Calkins SD. Electroencephalogram and heart rate measures of working memory at 5 and 10 months of age. *Developmental Psychology* 2012; 48(4):907–917.
33. Whedon M, Perry MA, Calkins SD, Bell MA. Changes in frontal EEG coherence across infancy predict cognitive abilities at age 3: The mediating role of attentional control. *Developmental Psychology* 2016; 52(9):1341–1352.
34. Espinet SD, Anderson JE, Zelazo PD. N2 amplitude as a neural marker of executive function in young children: An ERP study of children who switch versus perseverate on the Dimensional Change Card Sort. *Developmental Cognitive Neuroscience* 2012; 2:S49–S58.
35. Smith CL, Diaz A, Day KL, Bell MA. Infant frontal electroencephalogram asymmetry and negative emotional reactivity as predictors of toddlerhood effortful control. *Journal of Experimental Child Psychology* 2016; 142:262–273.
36. Watson AJ, Bell MA. Individual differences in inhibitory control skills at three years of age. *Developmental Neuropsychology* 2013; 38(1):1–21.
37. Wolfe CD, Bell MA. Sources of variability in working memory in early childhood: A consideration of age, temperament, language, and brain electrical activity. *Cognitive Development* 2007; 22(4):431–455.
38. Swingler MM, Willoughby MT, Calkins SD. EEG power and coherence during preschoolers' performance of an executive function battery. *Developmental Psychobiology* 2011; 53(8):771–784.
39. Rueda MR, Checa P, Combata LM. Enhanced efficiency of the executive attention network after training in preschool children: Immediate changes and effects after two months. *Developmental Cognitive Neuroscience* 2012; 2:S192–S204.

40. Sheridan M, Kharitonova M, Martin RE, Chatterjee A, Gabrieli JDE. Neural substrates of the development of cognitive control in children ages 5-10 years. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2014; 26(8):1840–1850.
41. Abundis-Gutiérrez A, Checa P, Castellanos C, Rueda MR. Electrophysiological correlates of attention networks in childhood and early adulthood. *Neuropsychologia* 2014; 57:78–92.
42. Joyce A, Friedman D, Wolfe, CD, Bell, M. A. Executive attention at 8 years: Concurrent and longitudinal predictors and individual differences. *Infant and Child Development* 2018; 5(2), e2066.
43. Durston S, Thomas KM, Yang YH, Ulug AM, Zimmerman RD, Casey BJ. A neural basis for the development of inhibitory control. *Developmental Science* 2002; 5(4):F9–F16.
44. Ciesielski KT, Harris RJ, Cofer LF. Posterior brain ERP patterns related to the go/no-go task in children. *Psychophysiology* 2004; 41(6):882–892.
45. Mehnert J, Akhrif A, Telkemeyer S, Rossi S, Schmitz CH, Steinbrink J, Neufang S. Developmental changes in brain activation and functional connectivity during response inhibition in the early childhood brain. *Brain and Development* 2013; 35(10):894–904.
46. Cachia A, Borst G, Vidal J, Fischer C, Pineau A, Mangin JF, Houde O. The shape of the ACC contributes to cognitive control efficiency in preschoolers. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2014; 26(1):96–106.
47. Lo YH, Liang WK, Lee HW, Wang CH, Tzeng OJL, Hung DL, Juan CH. The neural development of response inhibition in 5- and 6-year-old preschoolers: An ERP and EEG study. *Developmental Neuropsychology* 2013; 38(5):301–316.
48. Smith E, Anderson A, Thurm A, Shaw P, Maeda M, Chowdhry F, Gandjbakhche A. Prefrontal Activation During Executive Tasks Emerges Over Early Childhood: Evidence From Functional Near Infrared Spectroscopy. *Developmental Neuropsychology* 2017; 42(4):253–264.
49. Molfese DL, Ivanenko A, Key AF, Roman A, Molfese VJ, O'Brien LM, Hudac CM. A one-hour sleep restriction impacts brain processing in young children across tasks: Evidence from event-related potentials. *Developmental Neuropsychology* 2013; 38(5):317–336.
50. Perlman SB, Huppert TJ, Luna B. Functional Near-Infrared Spectroscopy Evidence for Development of Prefrontal Engagement in Working Memory in Early Through Middle Childhood. *Cerebral Cortex* 2016; 26(6):2790–2799.
51. Rajan V, Bell MA. Developmental changes in fact and source recall: Contributions from executive function and brain electrical activity. *Developmental Cognitive Neuroscience* 2015; 12:1–11.
52. Diaz A, Blankenship TL, Bell MA. Episodic memory in middle childhood: Age, brain electrical activity, and self-reported attention. *Cognitive Development* 2018; 47: 63–70.
53. Molfese VJ, Molfese PJ, Molfese DL, Rudasill KM, Armstrong N, Starkey G. Executive function skills of 6-8 year olds: Brain and behavioural evidence and implications for school achievement. *Contemporary Educational Psychology* 2010; 35(2):116–125.
54. Cuevas K, Hubble M, Bell MA. Early childhood predictors of post-kindergarten executive function: Behavior, parent report, and psychophysiology. *Early Education and Development* 2012; 23(1):59–73.
55. Liu Q, Zhu X, Ziegler A, Shi J. The effects of inhibitory control training for preschoolers on reasoning ability and neural activity. *Scientific Reports* 2015; 5, 14200.
56. Rueda MR, Rothbart MK, McCandliss BD, Saccomanno L, Posner MI. Training, maturation, and genetic influences on the development of executive attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005; 102(41):14931–14936.
57. Morasch KC, Bell MA. The role of inhibitory control in behavioural and physiological expressions of toddler executive function. *Journal of Experimental Child Psychology* 2011; 108(3):593–606.
58. Wolfe CD, Bell MA. Working memory and inhibitory control in early childhood: Contributions from physiology, temperament, and language. *Developmental Psychobiology* 2004; 44(1):68–83.
59. Fishburn FA, Hlutkowsky CO, Bemis LM, Huppert TJ, Wakschlag LS, Perlman SB. Irritability uniquely predicts prefrontal cortex activation during preschool inhibitory control among all temperament domains: A LASSO approach. *Neuroimage* 2019; 184: 68–77.
60. Lahat A, Todd RM, Mahy CEV, Lau K, Zelazo PD. Neurophysiological correlates of executive function: A comparison of European-Canadian and Chinese-Canadian 5-year-old children. *Frontiers in Human Neuroscience* 2010; 3, 72.
61. Cuevas, K, Calkins SD, Bell MA. To stroop or not to stroop: Sex-related differences in brain-behavior associations during early childhood. *Psychophysiology* 2016; 53(1):30–40.
62. Liu T, Xiao T, Shi J. Response inhibition, preattentive processing, and sex difference in young children: An event-related potential study. *Neuroreport* 2013; 24(3):126–130.
63. Schneider-Hassloff H, Zwoenitzer A, Kuenster AK, Mayer C, Ziegenhain U, Kiefer M. Emotional availability modulates electrophysiological correlates of executive functions in preschool children. *Frontiers in Human Neuroscience* 2016; 10: 299.

64. Pozuelos P, Combita LM, Abundis A, Paz-Alonso, PM, Conejero A, Guerra S, Rueda MR. Metacognitive scaffolding boosts cognitive and neural benefits following executive attention training in children. *Developmental Science* 2019; 22(2): e12756.
65. Lawson GM, Duda JT, Avants BB, Wu J, Farah MJ. Associations between children's socioeconomic status and prefrontal cortical thickness. *Developmental Science* 2013; 16(5):641–652.
66. Stevens C, Lauinger B, Neville H. Differences in the neural mechanisms of selective attention in children from different socioeconomic backgrounds: An event-related brain potential study. *Developmental science* 2009; 12(4):634–646.
67. Bronfenbrenner U. *The Ecology of Human Development*. Harvard University Press. 2009
68. Demarin V, Morović S. Neuroplasticity. *Periodicum Biologorum* 2014; 116(2):209–211.

*Financiamiento*

*Esta investigación contó con el apoyo del Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (FONDECYT-CONICYT) del proyecto N° 1151262.*

*Agradecimientos*

*De manera especial agradezco a la Dra. Susana Mendive por su apoyo y consejos con respecto a este documento.*

*Conflicto de interés*

*Los autores declaran no tener conflictos de interés.*

# Relación del Estado Nutricional con el Desarrollo Cognitivo y Psicomotor de los Niños en la Primera Infancia.

## *Relationship Between Nutritional Status And Cognitive And Psychomotor Development Of Children In Early Childhood.*

Laura Calceto-Garavito, Sonia Garzón, Jasmin Bonilla, Dorian Y. Cala-Martínez

### Resumen

La gestación, los primeros años de vida y el estado nutricional juegan un papel importante en el desarrollo físico, psicosocial, emocional y cognitivo en la infancia y adolescencia. Diferentes investigaciones han encontrado una relación entre el estado nutricional con un mejor desempeño cognitivo, por el contrario, la malnutrición en estas etapas puede ocasionar desequilibrios entre las necesidades nutricionales que podrían llevar a que se presente obesidad o desnutrición e influir sobre el desarrollo cognitivo. El objetivo de este artículo fue revisar la relación del estado nutricional con el desarrollo cognitivo y psicomotor de los niños en la primera infancia. El método fue revisión sistemática en las bases de datos ProQuest, Redalyc, Science Direct y Scopus en los años 2013-2018. Este artículo concluye que tanto la capacidad intelectual como el desarrollo de la motricidad fina y gruesa, dependen del estado nutricional de los infantes y por tanto se sugiere una relación entre la nutrición y el desarrollo psicomotor y cognitivo.

**Palabras clave:** Malnutrición, estado nutricional, coeficiente intelectual, desarrollo psicomotor, desarrollo cognitivo, rendimiento académico

### Abstract

Gestation, the first years of life and nutritional status are important role in physical, psychosocial, emotional and cognitive development in childhood and adolescence. Different investigations have found a relationship between nutritional status with better cognitive performance, although conversely, malnutrition in these stages can cause imbalances between nutritional needs that could lead to obesity or malnutrition and influence cognitive development. The aim of this article was to review the relationship between nutritional status and cognitive and psychomotor development of children in early childhood. The method was systematic review in the databases ProQuest, Redalyc, Science Direct and Scopus in the years 2013-2018. This article concludes that both the intellectual capacity and the development of fine and gross motor skills depend on the nutritional status of infants and therefore a relationship between nutrition and psychomotor and cognitive development is suggested.

**Keywords:** Malnutrition, nutritional status, IQ, psychomotor development, cognitive development, academic performance

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 2, 2019

### Introducción

El estado nutricional es uno de los determinantes de la salud y el desarrollo cognitivo y psicosocial en la primera infancia. Por esta razón, es indispensable que desde el período gestacional de la madre e independientemente del contexto sociocultural y económico,<sup>1</sup> se cuente con condiciones nutricionales favorables que garanticen el desarrollo del individuo en formación. La ausencia de una dieta balanceada puede llegar a ocasionar malnutri-

ción, considerada como el nivel alto o bajo en el consumo de micronutrientes de vitaminas y minerales que puede verse reflejado en la desnutrición, obesidad o sobrepeso y ocasionar enfermedades, morbimortalidad o algún tipo de discapacidad<sup>2,3</sup> condiciones que pueden ser prevenibles si se garantiza una nutrición adecuada en la etapa peri y posnatal.

Según la Organización Mundial de la Salud<sup>2</sup> 52 millones de niños menores de cinco años presentan un

peso insuficiente respecto a la talla, 55 millones una talla insuficiente para la edad, mientras que 41 millones tienen sobrepeso u obesidad; Uno de cada 4 niños menores de cinco años, se encuentra afectado por el retraso en el desarrollo, lo que aumenta el riesgo de disminución en la capacidad motora y cognitiva, que se ve reflejado en la infancia de forma negativa en el rendimiento escolar, así como en la adolescencia y adultez en las habilidades sociales y en la productividad laboral. Esta problemática se evidencia tanto en países que han logrado un alto desarrollo económico y social como en regiones tercermundistas.

A nivel mundial, la prevalencia de desnutrición crónica se encuentra principalmente en países de África (59.000 ) y Asia (87.000); y más del 30% de los niños con menos de cinco años de edad se ven afectados por una deficiencia en la talla respecto a su edad.<sup>4</sup>

Para el caso de América Latina, según la Organización Panamericana de la Salud, aproximadamente el 58% de la población se encuentra en sobrepeso, siendo Bahamas (69%), México (64%) y Chile (63%), los que presentan una tasa más elevada. Con relación a los niños menores de cinco años, el porcentaje de obesidad es de 72%, distribuidos en 2,5 millones que viven en Sudamérica, 1,1 millones en Centroamérica y 200.000 en el Caribe.<sup>5</sup>

Cada año la malnutrición incrementa significativamente, generando consecuencias a largo plazo, tanto en el retraso de crecimiento de los niños como los procesos básicos que intervienen en el progreso y maduración. En los últimos reportes de la Organización de las Naciones Unidas para la alimentación y la agricultura, que Guatemala es el país con mayor desnutrición infantil crónica con una tasa de 46,5%, seguido de Ecuador con un 25,3% y en tercer lugar Honduras con 22,6%; Colombia tiene una tasa del 13,2%.<sup>6</sup> El Instituto Nacional de Salud<sup>7</sup> en los últimos datos, reportaron 149 muertes probables en Colombia asociadas a la desnutrición en menores de cinco años, con un incremento en las cifras en los departamentos de la Guajira, Cesar, Atlántico, Cundinamarca y Norte de Santander.

Resulta importante explorar los procesos del neurodesarrollo que pueden estar implicados en la malnutrición, es así como en este artículo se revisa el proceso básico psicomotor que se caracteriza por la capacidad que tiene el niño para llevar a cabo movimientos corporales y representaciones mentales o expresiones simbólicas que le permite relacionarse de manera constructiva con las personas y objetos.<sup>8</sup> Otro aspecto explorado es el desarrollo afectivo que involucra las emociones, sensaciones y sentimientos, los cuales determinarán su identidad personal y autoestima. Por último, el desarrollo cognitivo que implica la potenciación de la inteligencia, atención, memoria, pensamiento y percepción.<sup>6</sup> Fundamentado en lo anterior, se planteó como objetivo, revisar

la relación del estado nutricional con el desarrollo psicomotor y cognitivo de los niños en la primera infancia.

### **Nutrición y desarrollo psicomotor**

La psicomotricidad es la base de una equilibrada evolución entre la actividad motora y funciones psíquicas, encargadas del desarrollo de movimientos como gatear, caminar, correr, saltar, coger objetos escribir y de procesos cognitivos como el pensamiento, atención, memoria y organización espacial-temporal.<sup>10</sup> Por su parte la malnutrición tiene algunas formas que en investigaciones se ha tratado de establecer la relación existente entre nutrición y psicomotricidad. Es de aclarar que la malnutrición incluye formas como la desnutrición (emaciación, el retraso del crecimiento y la insuficiencia ponderal) y la malnutrición relacionada con micronutrientes (sobrepeso y obesidad).<sup>2</sup>

La desnutrición es un problema de salud que causa un retraso en el crecimiento y que afecta negativamente en el tamaño y función corporal así como en las funciones intelectuales y patrones comportamentales; y se encuentra estrechamente relacionada con factores socioeconómicos, especialmente en países tercermundistas.<sup>21</sup>

Así mismo se ha detectado que la deficiencia del hierro desde el embarazo hasta los 2 primeros años de vida, tiene consecuencias negativas en el desarrollo socioemocional, comportamiento como en cambios en el funcionamiento sensorial, motor, cognitivo y lenguaje, por cuanto el hierro es el micronutriente más importante para el neurodesarrollo.<sup>22</sup>

En la conducta motora aparecen reacciones posturales, prensión, locomoción y coordinación general del cuerpo. Inicialmente se dan mecanismos de reflejos, luego se va adquiriendo el control de los músculos de los ojos, de la boca, más adelante el control de la cabeza y finalmente el control de las manos y tronco.<sup>12</sup> Existen dos componentes esenciales en la motricidad; una de ellas es la motricidad gruesa, habilidad que el niño adquiere para mover paulatinamente los músculos de su cuerpo, fuerza, velocidad y mantener el equilibrio, implica grandes grupos musculares como las piernas, brazos y cabeza; y la motricidad fina encargada principalmente del funcionamiento de las manos, busca precisión y un elevado nivel de coordinación, que se desarrolla de forma progresiva desde el descubrimiento de sus manos con el involucramiento del tacto, hasta llegar a su fortalecimiento en el desarrollo del lenguaje escrito, adquiriendo habilidades como dibujar, trabajar con plastilina, construir con bloques, armar, cortar, pegar, trazar, entre otras.<sup>9</sup>

Los primeros años de vida son decisivos para el futuro de una persona, es una etapa en la que el cerebro alcanza el desarrollo del 90% del tamaño adulto;<sup>11</sup> y favorece el desarrollo de la psicomotricidad y el aprendizaje sobre el medio y las experiencias adquiridas.<sup>8</sup> Al res-

pecto, la etapa escolar se considera el primer paso para observar el desarrollo integral del ser humano, es allí donde se refleja la capacidad de expresión y del juego, el desarrollo de la socialización estructura las funciones motrices y afectivas.<sup>8</sup> Para el desarrollo de estos procesos, se considera al estado nutricional como un pilar fundamental para garantizar el potencial de desarrollo y la calidad de vida de los niños.<sup>13</sup> Por lo tanto, una deficiencia o exceso de micronutrientes o vitaminas como el ácido graso, ácido fólico, zinc, hierro y yodo, que junto a problemas de salud, factores socioeconómicos, ambientales, biológicos y familiares pueden afectar el normal funcionamiento del desarrollo motor y cognitivo.<sup>14</sup>

Estudios realizados en torno a este tema, han mostrado la relación entre el desarrollo psicomotor, principalmente las praxias con respecto al peso, la edad y nivel socioeconómico; siendo la edad de 4 a 8 años la más sensible a presentar trastornos relacionados a la motricidad fina y gruesa y a largo plazo problemas del aprendizaje, asociados a la malnutrición.<sup>15,16</sup> Se ha encontrado además, que en edades de 6 a 36 meses, se observan dificultades en la etapa del gateo, comportamientos de inadaptación como la hiperactividad e hipoactividad, cansancio muscular y déficit de atención, que conllevan a un desempeño académico bajo.<sup>17,18</sup>

Zamudio y Herrera-Guzmán (2014), evaluaron la relación entre alteraciones psicomotrices en niños de 3 a 6 años diagnosticados con desnutrición, antes y después de un tratamiento nutricional para luego compararlos con un grupo de niños sanos. De acuerdo a los resultados, se observó mejoría en el funcionamiento a nivel psicomotor en los niños con desnutrición pero no fue significativo respecto al desarrollo de la psicomotricidad en niños sanos; por lo tanto, pese a la eficacia de los programas nutricionales, se mantienen las diferencias en el desarrollo psicomotor de los niños que han estado en condiciones de malnutrición respecto a los niños controles.<sup>19</sup> Por esta razón es necesario realizar un seguimiento de la evolución física, mental y emocional y diseñar programas de prevención temprana para intervenir de forma integral las dificultades en el desarrollo.

En otras investigaciones, se ha explorado la relación de la lateralidad y procesos motores en niños con desnutrición, afirmando que no tienen definido su preferencia lateral y que a su vez no han adquirido un desarrollo motor debido a sus deficiencias nutricionales que conllevan a retrasos en el neurodesarrollo afectando directamente el rendimiento académico.<sup>20</sup>

En cuanto a los niños que nacen con un bajo peso, se ha demostrado que difícilmente logran compensar su peso en edades posteriores; a la edad de 36 y 78 meses, presentan dificultades en la ejecución del ritmo y la

estructuración espacial, es decir, una disminución del control motor grueso y fino.<sup>23</sup> Por el contrario, en otras investigaciones hallaron la relación existente entre la obesidad y el desarrollo neuropsicológico, evidenciando que los niños en edades de 25 a 60 meses con aumento corporal tienen dificultades en el lenguaje, desarrollo social y en la motricidad fina y gruesa.<sup>24</sup>

Weisstaub, Schonhaut y Salazar (2017), muestran que la obesidad infantil es un problema de salud, y podría llegar a ocasionar una disminución en la motricidad, dando como resultado un menor desarrollo cognitivo y motor, y dificultades en actividades físicas<sup>25,26</sup> que conllevan al aumento de sedentarismo y dificultades emocionales. Otros autores en su interés por comparar el desarrollo psicomotor tanto en niños con un adecuado peso como en menores con sobrepeso y obesidad, concluyen que la población con un índice de masa corporal adecuada tienen mejores ejecuciones motoras que los niños con aumento de peso en edades de 4 a 4,5 años; y determinaron que la condición de sobrepeso puede generar que los niños sean víctimas de bullying, provocando problemas psicosociales y bajo rendimiento escolar.<sup>27,28</sup>

Respecto al desarrollo de habilidades motoras en relación al género e índice de masa corporal tanto en niños con normopeso como obesidad, se determina que la disminución de los niveles de desarrollo motor se presenta mayormente en niñas.<sup>29</sup> El sobrepeso puede conllevar a condiciones de sedentarismo<sup>30-32</sup> con sintomatologías internalizantes a nivel emocional, producto de la evaluación negativa que hacen de sí mismos respecto a su percepción corporal, reforzada por la retroalimentación social. Sin embargo, estos resultados no son concluyentes, ya que en otras investigaciones no se ha encontrado relación directa entre el estado nutricional y perfil psicomotor.<sup>33,34</sup>

### **Nutrición y desarrollo cognitivo**

El desarrollo cognitivo en los primeros años de vida desempeña un papel crucial en la formación integral de las personas, es el producto del esfuerzo que realiza el niño para conocer y comprender el mundo y realidad y adaptarse al medio de manera paulatina a las demandas a nivel familiar, escolar y social<sup>9</sup> a través de los procesos cognitivos básicos y complejos. Uno de estos procesos es la atención, proceso en la que el niño selecciona los estímulos que le resultan de mayor importancia, es decir, focaliza los objetos que quiere analizar. Por otra parte, se encuentran los procesos mnésicos, donde se registra, almacena y recupera la información a corto o largo plazo; y por último, el proceso perceptual encargado de organizar e interpretar los estímulos recibidos de los sentidos.<sup>9,35</sup>

El pensamiento, como proceso cognitivo complejo, es el encargado de analizar, organizar y clasificar ideas, imágenes, conceptos y símbolos que son transmitidos por el lenguaje como instrumento o medio de comunicación que facilita la realización de tareas cotidianas como la observación de un juguete, construir frases, aprender una canción, clasificar objetos por tamaño, formas, colores y finalmente la resolución de problemas.<sup>9,36</sup> Alrededor de los 3 años de edad, surgen acciones intelectuales que posibilitan resolver dichas tareas cotidianas de forma mental, que junto a las habilidades físicas ayudan en la exploración del entorno y posterior aprendizaje. De este modo, los procesos básicos y los superiores están inmersos en la potenciación de la inteligencia que el individuo utiliza para la toma de decisiones y del pensamiento abstracto.<sup>36,37</sup>

Estudios enfocados en el estado nutricional y el desarrollo cognitivo, han mostrado la relación existente entre el desarrollo de las funciones cognitivas con el sedentarismo; encontrando un efecto desfavorable en los niños, especialmente en procesos como la atención y dificultades de aprendizaje reflejados en el bajo rendimiento académico, así como el aumento en la impulsividad del comportamiento.<sup>38</sup>

Martin, Booth, Young, Revie, Boyter, Johnston (2016) realizaron una investigación en la que participaron niños de 5 a 11 años de edad, en condiciones de obesidad, dentro de los resultados encontraron una asociación negativa entre dicha condición y el rendimiento académico; reflejado en la obtención de bajos puntajes en asignaturas como matemáticas, lectura y dificultades emocionales que afectan la relación entre compañeros y la participación en el aula de clase.<sup>39</sup> También se han descrito afectaciones en la adquisición de habilidades de escritura, ortografía y aritmética; así como dificultad en la velocidad del procesamiento, disminución en el razonamiento perceptivo y memoria de trabajo; como consecuencia una menor motivación en las actividades diarias.<sup>40,41</sup>

Una adecuada nutrición y actividad física favorece el desarrollo cognitivo y el aprendizaje, necesarios dentro del proceso escolar en la primera infancia;<sup>42</sup> factores como la obesidad, condiciones económicas y las bajas expectativas académicas de los padres de familia, se constituyen como un problema de salud que impacta de manera negativa en el autoconcepto o percepción que cada niño de sí mismo, situación que puede influir sobre el comportamiento y disfuncionalidad a nivel académico y relaciones interpersonales en la etapa escolar.<sup>43-45</sup>

Según los resultados de las investigaciones, existe una relación entre la desnutrición y el desarrollo cognitivo, donde las deficiencias de micronutrientes durante el proceso de desarrollo pueden derivar en una disca-

pacidad intelectual,<sup>46,47</sup> así como un retraso en el crecimiento; estas condiciones afectan el normal funcionamiento de las funciones mentales, la inteligencia, memoria visual, fluidez verbal, flexibilidad cognitiva y en las capacidades de aprendizaje;<sup>48-51</sup> lo que puede ser un factor de riesgo para el bajo desempeño y la deserción escolar, aunque no siempre se llegan a presentar este tipo de consecuencias.<sup>52-61</sup>

## Discusión y Conclusiones

El objetivo del presente estudio fue revisar la relación del estado nutricional con el desarrollo cognitivo y psicomotor de los niños en la primera infancia. Respecto a la psicomotricidad, los resultados de las investigaciones han encontrado la relación existente entre este componente del desarrollo con la malnutrición, caracterizada por el bajo peso<sup>16,19,20,23,48,50,52</sup> y el exceso de peso<sup>15,24,26,27,29,30,32,45</sup>. En cuanto al desarrollo cognitivo se ha encontrado asociación significativa relacionado con el estado nutricional tanto por déficit<sup>51,53,55,56</sup> o aumento de peso<sup>28,38,40,42-44,49,59,60</sup> reflejado principalmente en el rendimiento académico en áreas específicas como matemática, geometría así como en el razonamiento perceptivo y memoria de trabajo. De la evidencia que se obtiene, se encuentra una controversia entre los hallazgos de las investigaciones, ya que en algunos estudios se confirma la relación entre la malnutrición y el desarrollo psicomotor, el coeficiente intelectual y el bajo rendimiento escolar. Por otro lado, en los resultados de otras investigaciones no se han identificado una la relación entre el estado nutricional y el desarrollo psicomotor y cognitivo, considerando que la información que existe en la literatura es poca y escasa para concluir la existencia de una asociación entre dichas variables.<sup>1,18,33,34</sup>

Cabe resaltar que aparte de los factores cognitivos, se encuentran los contextuales como el estrato socioeconómico que influyen de manera significativa en la malnutrición; fenómeno es perceptible tanto en países desarrollados y en vía de desarrollo.<sup>61</sup> Otra variable de tipo biológica relacionada con un menor desempeño en su desarrollo psicomotriz en habilidades metalingüísticas, memoria visual a largo plazo, fluidez verbal, flexibilidad cognitiva y déficit en el funcionamiento neurolingüístico, es la prematuridad en el nacimiento de los niños que además también nacieron con bajo peso.<sup>50</sup>

Finalmente, con estas evidencias, se recomienda que, en las futuras investigaciones, se realicen estudios longitudinales donde se utilicen instrumentos de evaluación nutricional específicos para que se evalúen los valores alimenticios y sean consideradas otras variables ambientales probables.

**Tabla 1.** Resumen de los estudios acerca del estado nutricional y desarrollo psicomotor y cognitivo.

AUTOR	OBJETIVO	RESULTADOS
Abebe , Geleto, Sena, y Hailu (2017)	Determinar los factores predictivos del rendimiento académico enfocado en la desnutrición, realizando un estudio transversal a 630 estudiantes, además de entrevistas, medición antropométrica y revisión de registro de calificaciones	Existe una asociación significativa entre la desnutrición de los niños con el rendimiento escolar
Arturo (2015).	Descripción de los factores psicosociales relacionados con el estado nutricional. Su metodología fue de tipo transversal con un grupo control y otro grupo caso.	No existen diferencias significativas en los grupos.
Biscegli, Polis, Santos, Vicentin (2007)	Evaluar el estado nutricional y el neurodesarrollo de niños de una guardería, por medio de un estudio transversal, utilizando evaluación del estado nutricional y cuestionario a los padres de familia.	Existe una prevalencia de problemas nutricionales, mayormente de obesidad que desnutrición, que se ven implicados en los posibles retrasos en el desarrollo, siendo el lenguaje, personalidad, motor fino y grueso las más comprometidas.
Bucco-dos Santos, & Zubiaur-González (2013)	Determinar si existen diferencias en los parámetros del desarrollo motor en cuanto al género e índice de masa corporal de menores con obesidad y normopeso.	El grupo de menores con sobrepeso/obesidad presentaron un perfil motor por debajo de la media en las variables especial y organización temporal. Y los menores con normopeso obtuvieron resultados significativamente superiores en cuanto a equilibrio, esquema corporal, organización especial y organizacional
Cappelacci, Alfaro, Artigas, y Muñoz (2014)	Relación del estado nutricional, el desarrollo psicomotor y la cantidad e intensidad de actividad física en la jornada escolar en preescolares de 5 años, mediante estudio piloto, no experimental, transversal y correlacional.	De los 23 preescolares evaluados, 19 niños obtuvieron un puntaje en el perfil psicomotor normal y 4 presentaron un perfil dispráxico.
Carrasco, Ortiz, Roldán, y Chávez (2016)	Analizar la relación entre el estado nutricional medido por antropometría y el desarrollo mental, psicomotor y del lenguaje, mediante un estudio transversal en infantes de zona marginadas de México.	Los infantes que obtuvieron una desnutrición crónica tienen un menor índice en el desarrollo del lenguaje y alteraciones en el desarrollo mental
Cavazzotto y Paludo (2014)	Investigar acerca del impacto del sobrepeso y obesidad en la percepción en niños y adolescentes.	Existe un impacto negativo del sobrepeso y la obesidad en la percepción del autoconcepto global.
Cheng, East, Blanco, Sim, Castillo, Lozoff y Gahagan (2017)	Relación entre las habilidades motoras y el estado de peso de los niños entre los 5 y 10 años.	Los niños con sobrepeso tenían habilidades motrices totales y gruesas más pobres a los 10 años
Palacio-Durán, Pinillos-Patiño, Herazo-Beltrán, Galeano-Muñoz y Prieto-Suárez (2018)	Establecer la prevalencia del perfil psicomotriz en niños de 4 a 8 años mediante un estudio descriptivo de corte transversal.	Los niños con aumento en su peso respecto a su edad, tienen un desempeño inferior en sus actividades motoras gruesas
Evangelista, López, Jaramillo, Maruri, Jefferson y Moncada (2018)	Relación entre lateralidad y procesos motrices en niños con y sin desnutrición, mediante un estudio comparativo no experimental con un diseño descriptivo.	Existen diferencias significativas en los dos grupos. Los niños sin desnutrición tienen una lateralidad en el 70% mientras que los que posee una desnutrición tienen deficiencias en la lateralidad y desarrollo motor.
Flores, Marisol, Rojas, Herrera y Egüez (2013)	Analizar la relación existente entre el coeficiente intelectual y el estado nutricional infantil mediante un estudio observacional cuali-cuantitativa, correlacional, de corte transversal.	Existe una relación directamente proporcional y estadísticamente significativa entre el estado nutricional y coeficiente de los menores.
Heshmat, Larjani, Pourabbasi, y Pourabbasi (2014)	Investigar la asociación de la obesidad con el rendimiento escolar con 69 estudiantes de 12 a 14 años mediante un estudio transversal.	Los puntajes de matemáticas, geometría e inglés fueron más bajos en los estudiantes con sobrepeso en comparación con el grupo control
Martin, Booth, Young, Revie, Boyter, Johnston, Tomporowski y Reilly (2015)	Revisar la asociación entre la obesidad con resultados cognitivos en preescolares entre los 3 y 5 años	Los niños con obesidad a los 3 años tuvieron un rendimiento cognitivo menor en comparación con los niños de un peso saludable.
Mendez y Azcorra (2018)	Analizar la asociación entre el exceso de peso y el desempeño académico en estudiantes de secundaria.	El 44% de la muestra presentó sobrepeso y obesidad en el género femenino obteniendo probabilidades mayores de tener resultados académicos menores en matemáticas y lenguaje
Rashmi, Shweta, Farah Naaz, Twinkle, Moulik y Randell (2015)	Realizar una evaluación de la prevalencia de la desnutrición en niños así como evaluar la relación entre la malnutrición y el rendimiento académico	Existe una tasa elevada de niños que presentan una malnutrición que se encuentra relacionada positivamente con los resultados escolares
Naik, Itagi y Patil (2013)	Realización de un estudio sobre el estado nutricional y el rendimiento académico con 135 niños. El estado nutricional se evaluó utilizando las medidas antropométricas y los logros académicos.	Se encuentra diferencia significativa y positiva entre el estado nutricional y el rendimiento académico.
Paredes (2013)	Caracterización de las funciones de atención y memoria en un grupo de 70 menores con desnutrición, mediante una investigación de tipo cuantitativa con un diseño ex post facto prospectivo simple. Con una población de 35 menores de grupo control y 35 del grupo caso	En los resultados encontrados, el grupo caso evidenciaron dificultades relacionadas con la capacidad de memoria lógica, que pueden influir en los aprendizajes académicos de asignaturas. Sin embargo, la evidencia no es concluyente.

**Tabla 1.** (Continuación) Resumen de los estudios acerca del estado nutricional y desarrollo psicomotor y cognitivo

<b>AUTOR</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>RESULTADOS</b>
Paredes (2015).	Describir el desempeño cognitivo de un grupo de menores con desnutrición crónica en comparación con un grupo control., por medio de un estudio trasversal de tipo correlacional con muestreo intencional no probabilístico.	Dentro del grupo caso se evidencian dificultades relacionadas con fluidez verbal y procesamiento de información, sin embargo se observa mejor desempeño en tareas atencionales.
Parra, Rodríguez y Chinome (2015)	Establecer la relación entre el peso al nacer y la madurez neuropsicológica en preescolares, por medio de un estudio descriptivo-correlacional, de corte trasversal.	Se encuentran diferencias significativas únicamente entre el peso al nacer y la psicomotricidad
Quino, y Barreto (2015)	Caracterizar el desempeño motor grueso y fino y el estado nutricional, mediante un estudio observacional descriptivo de corte trasversal en niños menores de 36 meses	Se encuentra una asociación significativa entre motricidad gruesa, fina y la desnutrición aguda. Sin embargo respecto a otros niveles de desnutrición no se encuentra relación.
Rojas , Li-Loo, Dávila-Panduro y Alva-Angulo (2015)	Identificación del estado nutricional en niñas u niños de una institución educativa y relacionarlos con los logros de aprendizaje, con una población de 89 estudiantes, mediante un muestro no probabilístico, no experimental.	El estado nutricional de los niños y niñas es un factor que está directamente relacionado con los logros de aprendizaje
Roldan y Ortega (2013)	Determinar la relación entre el sobrepeso y obesidad con el nivel de actividad física, condición física, perfil psicomotor y rendimiento académico en estudiantes de 8 a 12 años mediante un estudio cuantitativo, no experimental, correlacional, trasversal	No se encontraron diferencias significativas entre el índice de masa corporal y el rendimiento académico.
Ruiz, Carvajal, Nuñez, Agüero y Díaz-Narváez (2015)	Comparar cómo se distribuye el desarrollo psicomotor en grupos de niños con normopeso, sobrepeso y obeso.	El sobrepeso es un factor que influye en el desarrollo de la psicomotricidad de forma negativa, por cuanto los preescolares con obesidad y sobre peso muestran un perfil motriz inferior en comparación de los niños normopeso.
Russi y Montoya (2016)	Analizar las características neuropsicológicas de 45 niños con antecedentes de prematuridad y muy bajo peso al nacer, por medio de un estudio observacional analítico trasversal, aplicando pruebas para medir el coeficiente y funcionales mentales	Existe un desempeño por debajo de la media en los prematuros, en cuanto a las habilidades metalingüísticas, memoria visual a largo plazo, fluidez verbal y flexibilidad cognitiva. Por esta razón, los antecedentes de prematuridad y bajo peso al nacer, intervienen de forma negativa sobre las funciones neuropsicológicas
Saintila y Vásquez (2017)	Relación entre el estado nutricional y rendimiento académico, mediante un estudio de enfoque cuantitativo, de corte trasversal, de diseño no experimental	Existe una relación estadísticamente significativa entre el estado nutricional y el rendimiento académico
Shah y Maiya (2017)	Correlación entre la obesidad y el rendimiento académico	La obesidad y el rendimiento académico de los escolares se correlacionan negativamente.
Suarez (2017)	Establecer la prevalencia del retraso en el desarrollo psicomotriz asociado con riesgo de talla baja y retraso en la talla. Estudio descriptivo, trasversal, teniendo en cuenta una valoración objetiva y clara de diferentes áreas del desarrollo del niño como la motricidad fina y gruesa, adaptativa, audición, lenguaje y área personal.	No se encontró asociación estadísticamente significativa, tanto en resultados por áreas como el total.
Sudfeld, McCoy, Fink Muihi, Bellinger y Masanja (2015)	Evaluar la asociación entre los indicadores de crecimiento antropométrico y determinantes de la desnutrición con el desarrollo infantil	La desnutrición crónica, leve o severa se asocia y aumenta los déficits del desarrollo de los niños
Syvåoja, Tammelin, Ahonen, Kankaanpa y Kantomaa (2014)	La relación entre actividad física y comportamiento sedentario con las funciones cognitivas en niños.	La actividad física y el tiempo de sedentarismo se asoció positivamente con los procesos de atención pero no con otros dominios de funciones cognitivas
Vallejos, Ávila, Vitoria Salazar y Alarcón (2017)	Determinar si existen diferencias significativas entre el desarrollo psicomotor y el estado nutricional en niños de 4 a 5 años. El diseño es no experimental, trasversal y correlacional. El enfoque es de tipo cuantitativo/racionalista.	Los sujetos con sobrepeso u obesidad, categorizados en malnutrición presentaron un rendimiento motor inferior en comparación con los normopeso y bajo peso
Vargas, Rodríguez, Ibañez, Matiz y Overgaard (2016)	Determinar la prevalencia de desnutrición y sobrepeso de estudiantes en escuelas rurales y su relación de ausentismo escolar. El tipo de estudio es descriptivo, seleccionando a los estudiantes por muestro por conveniencia.	Se encuentra que los escolares con obesidad presentan menores tasas de episodios de ausentismo, mientras que los que tienen talla baja para su edad tuvieron significativamente una tasa más alta de ausentismo.
Wu, Chen y Yang (2017)	Examinar el papel de la memoria de trabajo en la asociación entre la obesidad infantil y el rendimiento académico en estudiantes de 10 a 13 años.	Si existe una asociación entre la obesidad y el bajo rendimiento académico, debido a su poca capacidad de memoria de trabajo
Zamudio y Herrera-Guzmán (2014)	Determinar la existencia de alteraciones psicomotrices en niños de tres a seis años de edad con desnutrición, con un grupo de niños diagnosticados con desnutrición y el otro grupo de niños sanos. Al grupo con niños desnutridos se les administro un tratamiento diariamente durante 6 meses. Y se evaluaron antes y después del tratamiento.	Los niños desnutridos a pesar de que mejoraron sus puntuaciones en psicomotricidad, no alcanzaron el nivel de desarrollo de los niños sanos.

## Rerefencias

1. Paredes V. Caracterización de memoria y atención en niños escolarizados con desnutrición crónica. 2013;165–75.
2. Salud O mundial de la. Malnutrición [Internet]. Malnutrición. 2018 [cited 2018 Nov 2]. Available from: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>
3. Caribe C europea para A latina y. Malnutrición [Internet]. Desnutrición. 2018 [cited 2018 Nov 2]. Available from: <https://www.cepal.org/es/enfoques/malnutricion-ninos-ninas-america-latina-caribe>
4. Estado EL, La DE, Mundo ENEL. El estado de la seguridad alimentaria y la nutrición en el mundo. 2017.
5. Salud O panamericana de la. Sobrepeso afecta a casi la mitad de la población de todos los países de América Latina y el Caribe salvo por Haití. 2017;
6. Agricultura O de las naciones unidas para la ailmentacion y la. Hambre aumenta en el mundo y en América Latina y el Caribe por tercer año consecutivo. 2018; Available from: <http://www.fao.org/americas/noticias/ver/es/c/1152160/>
7. Salud IN de. Desnutrición en Colombia [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 1]. Available from: <https://www.ins.gov.co/Paginas/Inicio.aspx>
8. Monge M. Desarrollo psicomotor como elemento fundamental en niños en edades tempranas [Internet]. 2012 [cited 2018 Nov 19]. Available from: <https://yes-sicr.files.wordpress.com/2013/03/desarrollopsicomotordesarrollointegral.pdf>
9. M O. Desarrollo cognitivo y motor. In: Macmillan Iberia S., editor. 2013. Available from: <https://ebook-central.proquest.com/lib/ucooperativasp/detail.action?docID=3216872&query=desarrollo+cognitivo>
10. Hernández N. Desnutrición y desarrollo motor. 2003;5(1):7.
11. Ostrosky F. Neurociencias [Internet]. Universidad nacional autonoma. [cited 2018 Nov 19]. Available from: <http://portal.oas.org/LinkClick.aspx?fileticket=QSVgfnifmNc%3D&tabid=1932>
12. Desarrollo EL, Motricidad DELA, Fina GY. Desarrollo espacial en niños de preescolar II, a través del juego como estrategia didáctica. 2011;
13. Ministerio de Salud y protección social. Resolución 2465. 2016.
14. Nyaradi A, Li J, Hickling S, Foster J, Oddy WH. The role of nutrition in children's neurocognitive development, from pregnancy through childhood. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2013;7(March):1–16. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2013.00097/abstract>
15. Durán E, Patiño Y,... YB-R de S, 2018 undefined. Determinantes del desempeño psicomotor en escolares de Barranquilla, Colombia. *RevistasUnalEduCo* [Internet]. 2017;19(3):297–303. Available from: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/article/view/65597>
16. Quino AC, Barreto P. Desarrollo motor en niños con desnutrición en Tunja, Boyacá Motor development in children with malnutrition in Tunja, Boyacá. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2015;33(1):15–21.
17. Alberto J, Hernández L. Estado nutricional y neurodesarrollo en la primera infancia Nutritional Status and Neurodevelopment in Early Childhood. 2018;44(4):1–25.
18. Arturo YVP. Factores Psicosociales y Desnutrición Crónica en Niños y Niñas Escolarizados \* Psychosocial Factors and Chronic Malnutrition in School Children. *Psicogente*. 2015;18(34):385–95.
19. Zamudio AL, Herrera-guzmán I. Alteraciones psicomotrices en niños de tres a seis años de edad diagnosticados con desnutrición. *Rev Espec en Ciencias la Salud*. 2014;17(2):81–5.
20. Evangelista DS, López NG, Jaramillo DD, Maruri LC, Jefferson A, Moncada RP, et al. R elationship Between Laterality and Motor Processes in Children Aged 7 – 8 Years with Malnutrition. 2018;
21. Barreto P QA. Efectos de la desnutrición infantil sobre el desarrollo psicomotor. 2014;21(1):217–36.
22. Galler JR, Koethe JR, Yolken RH. Neurodevelopment: The Impact of Nutrition and Inflammation During Adolescence in Low-Resource Settings. *Pediatrics* [Internet]. 2017;139(Supplement 1):S72–84. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2016-2828I>
23. Parra Pulido JH, Rodríguez Barreto LC, Chinome Torres JD. Relación entre peso al nacer y madurez neuropsicológica en preescolares de Tunja (Colombia). *Pensam Psicológico* [Internet]. 2015;13(2):65–77. Available from: <http://revistas.javerianacali.edu.co/index.php/pensamientopsicologico/article/view/1098>
24. Biscegli TS, Polis LB, Santos LM dos, Vicentin M. Avaliação do estado nutricional e do desenvolvimento neuropsicomotor em crianças freqüentadoras de creche. *Artig Orig Rev Paul Pediatr* [Internet]. 2007;25(4):337–42. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rpp/v25n4/v25n4a07>
25. Gerardo Weisstaub N, Luisa Schonhaut B, Gabriela Salazar R. Breastfeeding, gross motor development and obesity, is there any causal association? *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(4):451–7.
26. Cheng J, East P, Blanco E, Sim EK, Castillo M, Lozoff B, et al. Obesity Leads to Declines in Motor Skills across Childhood. 2017;42(3):343–50.
27. Ruíz MM, Carvajal JE, Nuñez AC, Agüero SD, Díaz-Narváez VP. Comparación del desarrollo psicomotor en preescolares chilenos con normopeso versus sobrepeso/obesidad. *Nutr Hosp*. 2015;32(1):151–5.
28. Mendez N, Azcorra H. Relación entre el IMC y el rendimiento académico en estudiantes de secundaria de la ciudad de Mérida , México. 2018;(April).
29. Bucco-dos Santos L, Zubiaur-González M. Desarrollo de las habilidades motoras fundamentales en función del sexo y del índice de masa corporal en escolares.

- Cuad Psicol del Deport. 2013;13(2):63–72.
30. Vallejos MS, Ávila AF, Vitoria RV, Salazar CM, Alarcón VC. Estudio comparativo entre el desarrollo psicomotor y el estado nutricional en niños de kínder pertenecientes a un establecimiento municipal y a uno particular de la ciudad de Temuco. Comp study between psychomotor Dev Nutr status kindergarten Child from a Munic a Priv Educ Inst city Temuco, Chile [Internet]. 2017;18(2):41–8. Available from: <http://10.0.113.107/rcaf.18.2.4%0Ahttp://search.ebsco-host.com/login.aspx?direct=true&db=fua&AN=127877842&lang=es&site=ehost-live>
  31. Cigarroa I, Sarqui C, Zapata Lamana R. Efectos del sedentarismo y obesidad en el desarrollo psicomotor en niños y niñas: Una revisión de la actualidad latinoamericana. Univ y Salud [Internet]. 2016;18(1):156. Available from: <http://revistas.udenar.edu.co/index.php/usalud/article/view/2733>
  32. Cappelacci MC, Alfaro TO, Artigas FL, Muñoz CS. Relación entre estado nutricional, nivel de actividad física y desarrollo psicomotor en preescolares. Nutr Hosp. 2014;30(6):1313–8.
  33. Roldan E, Ortega AP. Relación de sobrepeso y obesidad con nivel de actividad física, condición física, perfil psicomotor y rendimiento académico. 2013;7(1):71–84.
  34. Suarez Nathalia GC. Implicaciones de la desnutrición en desarrollo psicomotor. 2017;1(3):24–9.
  35. Lara P GA. Desarrollo cognitivo. In: Desarrollo cognitivo y motor: técnico superior en educación infantil [Internet]. Editorial. Available from: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/ucooperativas/detail.action?docID=4184442&query=desarrollo+cognitivo>
  36. J B. Desarrollo cognitivo y nutrición. In: Nutrición en las diferentes etapas de la vida (3a ed) [Internet]. McGraw-Hill. Available from: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/ucooperativas/detail.action?docID=4721684&query=nutricion+y+desarrollo+cognitivo>
  37. Villarroel P. La construcción del conocimiento en la primera infancia. Sophia, Colección Filo la Educ [Internet]. 2012;(13):75–89. Available from: <http://bit.ly/2LdNgBQ>
  38. Syväoja HJ, Tammelin TH, Ahonen T, Kankaanpää A, Kantomaa MT. The associations of objectively measured physical activity and sedentary time with cognitive functions in school-aged children. PLoS One. 2014;9(7):1–10.
  39. Martin A, Booth JN, Young D, Revie M, Boyter AC, Johnston B, et al. Associations between obesity and cognition in the pre-school years. Obesity. 2016;24(1):207–14.
  40. Li N, Yolton K, Lanphear BP, Chen A, Kalkwarf HJ, Braun JM. Impact of Early-Life Weight Status on Cognitive Abilities in Children. Obesity. 2018;26(6):1088–95.
  41. Wu N, Chen Y, Yang J, Li F. Childhood obesity and academic performance: The role of working memory. Front Psychol. 2017;8(APR):1–7.
  42. Naik S, Itagi S, Patil M. RELATIONSHIP BETWEEN NUTRITIONAL STATUS AND ACADEMIC ACHIEVEMENT OF LAMBANI SCHOOL CHILDREN Naik SR , Itagi SK and Patil M Department of Human Development and Family Studies College of Rural Home Science University of Agricultural Sciences Dharwad7. Int J Recent Sci Res. 2015;6(June 2013):3235–8.
  43. Shah DP, Maiya AG. Correlation between Academic Performance and Obesity in School-Children from Anand District. Int J Physiother [Internet]. 2017;4(4):222–8. Available from: [https://www.ijphy.org/view\\_issue.php?title=CORRELATION-BETWEEN-ACADEMIC-PERFORMANCE-AND-OBESITY-IN-SCHOOL-CHILDREN-FROM-ANAND-DISTRICT](https://www.ijphy.org/view_issue.php?title=CORRELATION-BETWEEN-ACADEMIC-PERFORMANCE-AND-OBESITY-IN-SCHOOL-CHILDREN-FROM-ANAND-DISTRICT)
  44. Heshmat R, Larijani FA, Pourabbasi A, Pourabbasi A. Do overweight students have lower academic performance than their classmates? A pilot cross sectional study in a middle school in Tehran. J Diabetes Metab Disord. 2014;13(1):1–5.
  45. Cavazzotto TG, Paludo AC. self-concept in children and adolescents. 2014;(October):165–74.
  46. Rodríguez LM, Monge VS. La desnutrición y el estrés van a la escuela : pobreza infantil y neurodesarrollo en América Latina. Innovaciones Educ [Internet]. 2017;19(27):55–70. Available from: <Dialnet-LaDesnutricionYElEstresVanALaEscuela-6222562.pdf>
  47. Group P, Ghazi H. Nutrition and Children's Intelligence Quotient ( IQ ): Review. 2014;1(1):1–5.
  48. Carrasco Quintero M del R, Ortiz Hernández L, Roldán Amaro JA, Chávez Villasana A. Desnutrición y desarrollo cognitivo en infantes de zonas rurales marginadas de México. Gac Sanit. 2016;30(4):304–7.
  49. Rojas NF, Li-Loo CA, Dávila-Panduro SK, Alva-Angulo MR. El estado nutricional y su impacto en los logros de aprendizaje. Cienc Amaz [Internet]. 2015;5(2):115–20. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5399300.pdf>
  50. Russi Navarrete ML, Montoya Arenas DA. Caracterización neuropsicológica en niños entre seis y ocho años con antecedente de muy bajo peso al nacer y prematuridad. Med UPB [Internet]. 2016;35(2):89–99. Available from: <https://revistas.upb.edu.co/index.php/Medicina/article/view/7143>
  51. Paredes YV. Desnutrición crónica y desempeño cognitivo. Univ y Salud. 20015;17:47–56.
  52. Sudfeld CR, McCoy DC, Fink G, Muhimi A, Bellinger DC, Masanja H, et al. Malnutrition and Its Determinants Are Associated with Suboptimal Cognitive, Communication, and Motor Development in Tanzanian Children. J Nutr [Internet]. 2015;145(12):2705–14. Available from: <http://jn.nutrition.org/cgi/doi/10.3945/jn.115.215996>
  53. Abebe F, Geleto A, Sena L, Hailu C. Predictors of academic performance with due focus on undernutrition among students attending primary schools of Hawa Gelan district, Southwest Ethiopia: a school based cross sectional study. BMC Nutr [Internet].

- 2017;3(1):30. Available from: <http://bmcnutr.biomed-central.com/articles/10.1186/s40795-017-0138-2>
54. Jimoh AO, Anyiam JO, Yakubu AM. Relationship between child development and nutritional status of under-five nigerian children. *South African J Clin Nutr* [Internet]. 2018;31(3):50–4. Available from: <http://doi.org/10.1080/16070658.2017.1387434>
55. MR Rashmi , 1 BM Shweta , 2 Farah Naaz Fathima, 2 Twinkle Agrawal , 2 Moulik Shah 3 y Randell Sequeira 2. Prevalence of Malnutrition and Relationship with Scholastic Performance among Primary and Secondary. 2015;40(2):97–102. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4389510/#!po=75.0000>
56. Flores León A, Marisol N, Rojas C, Herrera KM, Egüez Suarez E. Estado nutricional y su relación con el coeficiente intelectual. *Gac Med Bol* [Internet]. 2013;36(2):76–80. Available from: <http://www.scielo.org.bo/pdf/gmb/v36n2/v36n2a5.pdf>
57. Navarro-Hernández Q, Navarro-Jiménez R. Artículo original Evaluación de la relación entre el estado nutricional e índice de coeficiente intelectual en niños escolares. *Rev la Fac Med*. 2002;45(5):204–7.
58. Abalde-Amoedo N, Pino-Juste M. Influencia de la actividad física y el sobrepeso en el rendimiento académico: revisión teórica. *Sport Sci J Sch Sport Phys Educ Psychomot* [Internet]. 2015;2(1):147. Available from: <http://revistas.udc.es/index.php/SPORTIS/article/view/sportis.2016.2.1.1446>
59. Vargas cruz SL, Rodríguez Escobar G, Ibañez Pinilla EA, Matiz Salazar MI, Overgaard HJ. Relación entre el estado nutricional y el ausentismo escolar en estudiantes de escuelas rurales. *Rev Salud Pública* [Internet]. 2016;17(6):861–73. Available from: <http://revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/article/view/48709>
60. Saintila J, Vásquez MR. Estado nutricional y rendimiento académico en escolares de 7 a 14 años de la Institución Educativa Mi Jesús, Lurigancho, Lima. *Rev Científica Ciencias la Salud* [Internet]. 2017;9(2):63–71. Available from: [http://revistascientificas.upeu.edu.pe/index.php/rc\\_salud/article/view/656/739](http://revistascientificas.upeu.edu.pe/index.php/rc_salud/article/view/656/739)
61. Herreraa JC, Lirab M, Juliana Kainc. Vulnerabilidad socioeconómica y obesidad en escolares chilenos de primero básico: comparación entre los años 2009 y 2013. 2017; Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v88n6/0370-4106-rcp-88-06-00736.pdf>

# El Perfil Epidemiológico y Clínico de la Esclerosis Múltiple en el Ecuador.

## *The Clinical And Epidemiological Profile Of Multiple Sclerosis In Ecuador.*

Edgar Patricio Correa-Díaz,<sup>1</sup> Elisa Carolina Jácome-Sánchez,<sup>1</sup> Germaine Eleanor Torres Herrán,<sup>1</sup> María Eugenia Buestán Zumba,<sup>1</sup> María José Altamirano-Brito,<sup>1</sup> Francisco José Caiza-Zambrano,<sup>1</sup> Andrés Damián Ortega Heredia,<sup>1</sup> Verónica Tatiana Sánchez Cedillo,<sup>1</sup> Roberto J Rodríguez-Díaz,<sup>2</sup> Joyce Antonella Jiménez Zambrano,<sup>3</sup> María Ariana García-Castillo<sup>1</sup>

### Resumen

En el Ecuador ha habido un importante incremento en el número de publicaciones sobre Esclerosis Múltiple (EM) en los últimos años. Este interés por conocer el comportamiento clínico y epidemiológico de la enfermedad nos ha permitido establecer semejanzas y diferencias con otras cohortes de pacientes con EM que provienen de regiones en donde la prevalencia de la enfermedad es alta. El Ecuador sigue siendo un país de baja prevalencia, los estudios han demostrado que la misma fluctúa entre 3 a 5 casos por 100.000 habitantes. El comportamiento epidemiológico es muy similar a la de cohortes europeas por ejemplo el sexo femenino es el principalmente afectado. Sin embargo, el comportamiento clínico difiere en lo que respecta a deterioro cognitivo, fatiga siendo éstos menos frecuentes. Aún se desconoce el impacto de la vitamina D en nuestros pacientes debido a que, solo un estudio ha sido llevado a cabo. Al parecer, existe una alta prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en los pacientes ecuatorianos pero no se traduce en un incremento de prevalencia o discapacidad como ocurre en poblaciones europeas. A pesar de que tenemos una mejor comprensión de la enfermedad en el país, más estudios son necesarios y es imperativo incluir a todos los pacientes ecuatorianos con esclerosis múltiple con el fin de mejorar nuestro conocimiento sobre el comportamiento de esta patología en nuestra región.

**Palabras clave:** Ecuador, Esclerosis Múltiple, prevalencia, deterioro cognitivo, fatiga, vitamina D.

### Summary

In recent years, the number of publications on Multiple Sclerosis (MS) from Ecuador has seen a significant increase. As a result, the research on the clinical and epidemiological behaviour of the disease has allowed us to make comparisons with other cohorts of patients with MS that come from regions where the prevalence of the disease is high. Nevertheless, Ecuador is still a country in which the prevalence of MS is low with a prevalence that fluctuates between 3 to 5 cases per 100,000 inhabitants. The epidemiological behaviour of MS is very similar to that of european cohorts, for example female patients are the most affected. However, the clinical behaviour of multiple sclerosis differs in terms of cognitive impairment and fatigue being less frequent. The impact of vitamin D on patients with MS is still unknown as only one study has been carried out. This study show that there is a high prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in ecuadorian patients, but this does not translate into an increase in prevalence or disability as it does in european populations. Although we have a better understanding of the disease in the country, more studies are necessary, and it is imperative that all ecuadorian patients with MS be included in future studies in order to improve our knowledge about the behaviour of this disease in our region.

**Keywords:** Ecuador, Multiple Sclerosis, prevalence, cognitive impairment, fatigue, vitamin D.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 2, 2019

### Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante crónica del sistema nervioso central (SNC), la cual se caracteriza por la presencia de pérdida de mielina y daño axonal, cuya etiología es aún desconocida.<sup>1-3</sup> Esta patología fue descrita por Charcot en

el año 1868<sup>4</sup> mientras que en el Ecuador, pacientes y neurólogos recuerdan anecdóticamente que en la década del 80' y 90' la EM era considerada una enfermedad caucásica no existente en nuestro medio. Además se debe considerar que los primeros equipos de imagen por resonancia magnética cerebral (IRM) llegaron al Ecuador hace 25 años aproxi-

<sup>1</sup>Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador

<sup>2</sup>Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Guayaquil, Ecuador

<sup>3</sup>Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

Correspondencia

MD. MSc. Edgar Patricio Correa-Díaz

Neurólogo/Neuroinmunólogo.

Servicio de Neurología. Hospital Carlos Andrade Marín. Quito.

Universidad Central del Ecuador. Quito

Avenida 18 de Septiembre y Ayacucho.

E-mail: patocorrea2010@yahoo.com

madamente por lo tanto, el diagnóstico de EM era un real desafío considerando que la IRM tiene un rol crucial en el diagnóstico.<sup>5</sup> El primer reporte de la presencia de EM en el Ecuador data del año 2008,<sup>6</sup> desde entonces y hasta el año 2015 dos estudios epidemiológicos adicionales habían sido descritos.<sup>7,8</sup> Sin embargo, en los últimos 4 años ha habido un considerable incremento en el número de publicaciones sobre esta patología, por ese motivo, la presente revisión tiene por objeto el dar a conocer al lector la información publicada sobre esta patología en el país ya sea a través de artículos científicos, posters y presentaciones orales.

### **Epidemiología de la EM en el Ecuador**

El primer reporte sobre prevalencia de EM fue publicado en el año 2008, en el cual se identificaron a 159 pacientes de las 3 principales ciudades del Ecuador. Los pacientes incluidos fueron procedentes de centros privados en un 56%, de la Fundación Ecuatoriana de EM en 23.9%, de hospitales del Ministerio de Salud Pública (MSP) en 3.8%, hospitales de la seguridad social en un 13.2% y de la Junta de Beneficencia de Guayaquil en un 2.5%. Este estudio demostró que en Quito la prevalencia de EM fue de 5.05/100.000 habitantes (IC del 95%, 4.03-6.03), seguido de Guayaquil con 2.26/100.000 habitantes (IC del 95%, 1.62-2.91) y Cuenca con 0.75/100.000 habitantes (IC del 95%, 0.024-0.175).<sup>7</sup> Este estudio demostró que Ecuador era un país de baja prevalencia.

En los últimos años los hospitales de tercer nivel del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) y del MSP han tomado un rol protagónico en el tratamiento de la EM debido a la adquisición de agentes modificadores de la enfermedad (AME) lo que ha permitido que los pacientes con EM acudan a estos centros de referencia. En tal virtud, en Quito se realizó un nuevo estudio epidemiológico para estimar una nueva prevalencia de la enfermedad. En este estudio se tomó en cuenta a los pacientes provenientes de los hospitales Carlos Andrade Marín, Eugenio Espejo y Militar de la ciudad de Quito, se incluyeron a pacientes que habían nacido o vivido en Quito por al menos un año. Los pacientes provenientes de otras ciudades fueron excluidos. Se identificó un total de 101 pacientes con EM, la prevalencia estimada fue de 4.51/100.000 habitantes (IC 95%, 3.63-5.39). La edad promedio de los pacientes fue de 41.85 años (DE +/- 12.38), el 66% de los casos fueron mujeres, la proporción entre mujeres y hombres fue de 2:1.<sup>9</sup>

En el año 2016, un nuevo estudio epidemiológico en Cuenca fue llevada a cabo con el fin de establecer una nueva prevalencia en esta ciudad. El estudio incluyó a pacientes provenientes de instituciones de tercer nivel tales como el hospital Vicente Corral Moscoso y José Carrasco (hospitales públicos); hospitales privados tales como Del Río, Hospital Santa Ana y Hospital Monte Sinaí. Se identificaron 23 pacientes con EM, se estimó una prevalencia de 3.88/100.000 habitantes (IC 95%, 2,29-5,47). La edad pro-

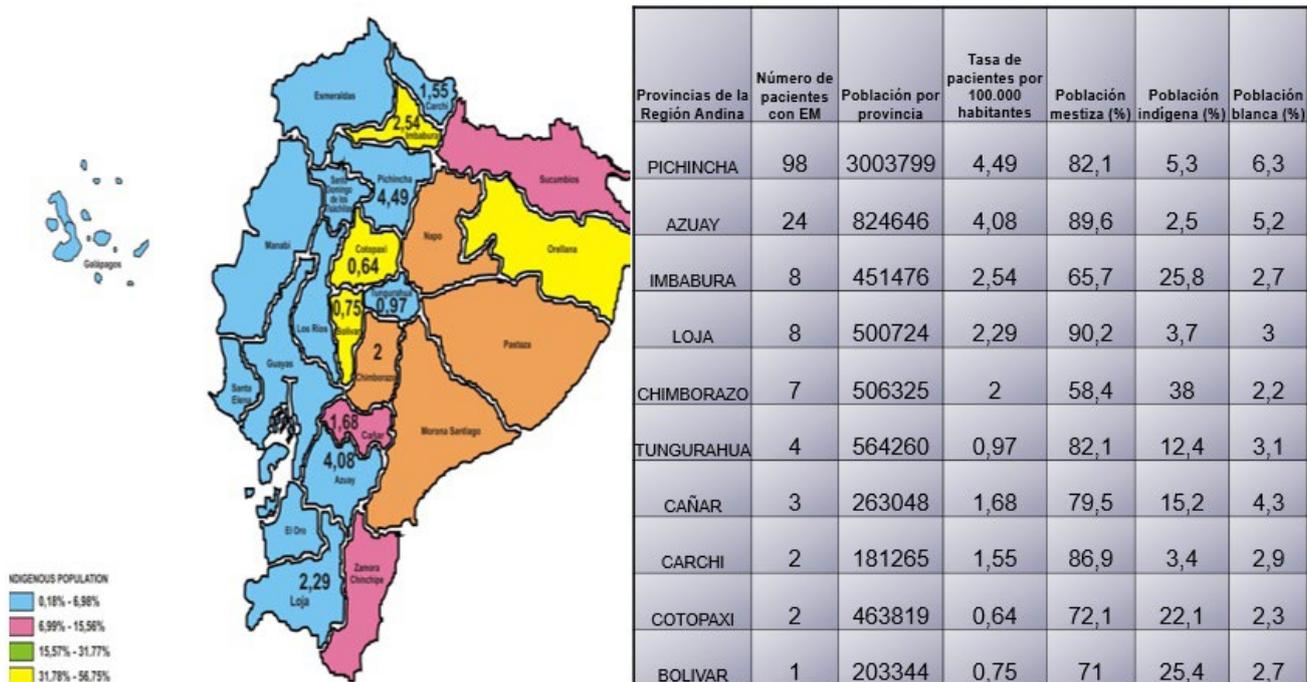
medio fue de 37.22 años (DE +/- 12.42), 61% eran mujeres con una proporción mujer/hombre de 1.5:1.<sup>10</sup>

En el litoral ecuatoriano un estudio observacional de pacientes con EM provenientes del Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil incluyó a pacientes que cumplieron los criterios de Poser 1983 y McDonald 2010. Un total de 45 pacientes fueron identificados, 58% de los pacientes eran del sexo femenino. La proporción mujer/hombre fue de 1.4:1.<sup>8</sup>

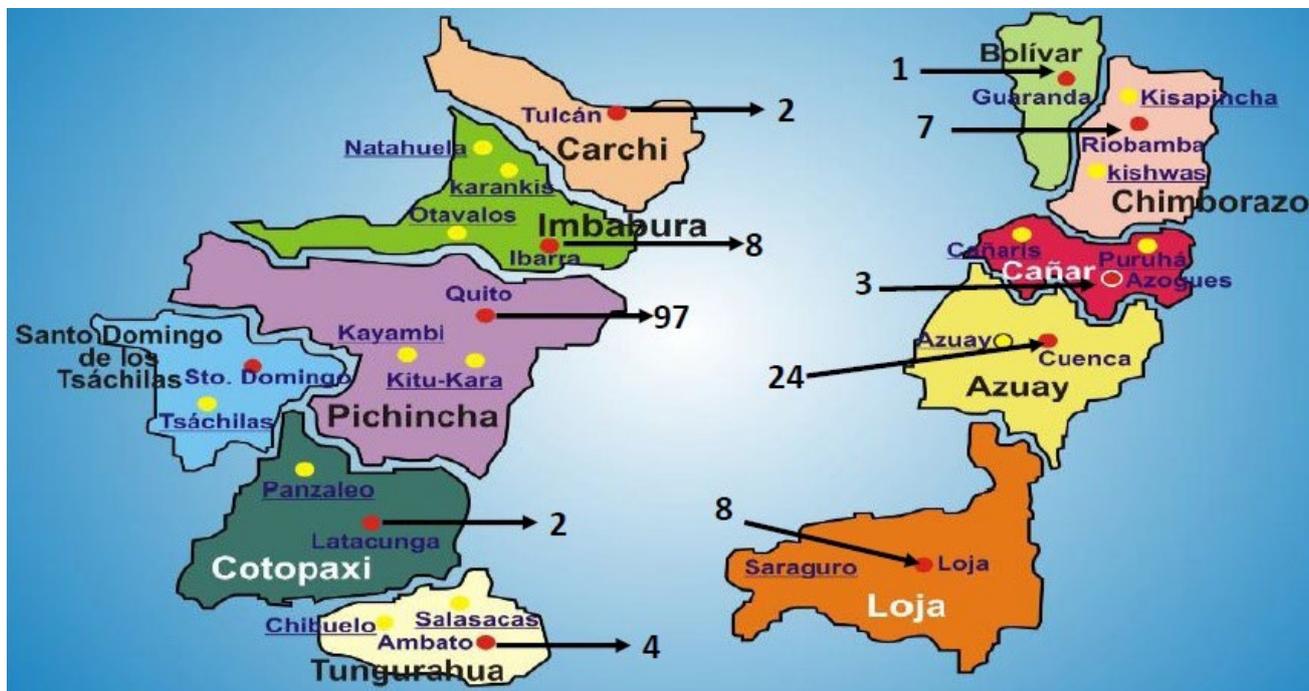
Estos estudios demostraron que la prevalencia de EM es baja en el Ecuador. En relación a la prevalencia estimada en la ciudad de Cuenca por Abad et al., en el año 2016 se evidenció un incremento en la prevalencia de EM de 0.5 a 3.88 casos por 100.000 habitantes, esto puede explicarse por un mayor conocimiento de la enfermedad por parte de los neurólogos en esa ciudad junto con la disponibilidad de IRM.<sup>7,10</sup> mientras que, en Quito la estimación de la prevalencia fue muy similar y puede estar explicado por diferencias en la metodología empleada para la estimación de prevalencia en los dos estudios.<sup>7,9</sup>

El estudio de Abad et al., demostraba la prevalencia de EM en 3 ciudades del Ecuador, es decir, se desconocía si existían pacientes con EM en otras ciudades del país. Por este motivo, Correa et al., en el año 2018 realizaron un estudio epidemiológico en pacientes provenientes de la región andina, el objetivo era conocer el comportamiento epidemiológico de la EM en esta región. Se identificó un total a 157 pacientes, que nacieron o vivieron al menos un año en la región andina.<sup>11</sup> Este estudio demostró que la tasa más alta de casos con diagnóstico de EM fue para la provincia de Pichincha (4,49/100.000 habitantes) y Azuay (4,08/100.000 habitantes), notamos que de acuerdo a la información proporcionada por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), estas provincias son las que tienen una mayor concentración de población caucásica y mestiza. Por el contrario, en aquellas provincias en donde aumenta la concentración de la población amerindia, y la población blanca disminuye, el número de casos de EM también disminuyó como fue el caso de las provincias de Tungurahua (0,97/100.000 habitantes), Cañar (1,68/100.000 habitantes), Carchi (1,55/100.000 habitantes), Cotopaxi (0,64/100.000 habitantes) y Bolívar (0,75/100.000 habitantes) (Figura 1). Adicionalmente, se encontró que los pacientes con EM vivían en ciudades urbanas en donde la población es mestiza principalmente (Figura 2). Finalmente, el 25% de los pacientes con EM fueron descendientes en segundo y tercer grado de migrantes europeos, no se identificaron indígenas con EM.<sup>3</sup>

En conclusión, podemos decir que en contraste con lo que sucede en poblaciones europeas o norteamericanas en donde las prevalencias de EM superan los 100 casos por 100.000 habitantes, Ecuador continúa siendo un país de baja prevalencia. El sexo femenino y la población adulta joven fueron los más afectados. Existe una distribución



**Figura 1.** Este gráfico demuestra la tasa de casos con diagnóstico de EM por provincia y por cada 100.000 habitantes, se puede apreciar que el mayor número de casos de EM se concentra en las provincias de Pichincha y Cuenca coincidentemente son provincias en las cuales el porcentaje de población mestiza y blanca es mayor en relación a otras provincias.  
Elaborado por Edgar Correa



**Figura 2.** Este gráfico demuestra que los pacientes con EM de la región andina provienen de ciudades en donde la población es mestiza. No se identificaron pacientes con EM de ciudades indígenas.  
Elaborado por Edgar Correa

heterogénea de los pacientes con EM en la región andina, la mayoría de los pacientes provienen de las ciudades de Quito y Cuenca.

### **Fenotipos de EM en la población ecuatoriana**

La EM se caracteriza por tener un curso impredecible y una presentación clínica heterogénea.<sup>12</sup> Por lo tanto, el pilar del diagnóstico se basa en la historia clínica que conjuntamente con los estudios de imagen y laboratorio, permitirán su diagnóstico. La aplicación de los criterios de diagnóstico McDonald 2017 a pacientes en quienes se sospecha de la enfermedad conllevará a un diagnóstico más temprano y oportuno.<sup>5</sup>

En la actualidad se han descrito los siguientes fenotipos clínicos: EM remitente recurrente (EMRR), caracterizada por recaídas con estabilidad de la discapacidad neurológica entre episodios. EM secundaria progresiva (EMSP), caracterizada por tener un patrón remitente-recurrente al inicio de la enfermedad, seguido de un cuadro clínico progresivo (definido como el constante aumento de la discapacidad neurológica, independientemente de las recaídas) y finalmente la EM primaria progresiva (EMPP) que se caracteriza por tener un patrón progresivo desde el inicio de la enfermedad.<sup>5,13</sup>

El síndrome clínico aislado (SCA) y el síndrome radiológico aislado (SRA) no se describen como parte de los fenotipos de la EM. Sin embargo, se sabe que aproximadamente el 80% de los pacientes con SCA y hallazgos anormales en IRM cerebral tendrán un segundo episodio, por lo tanto, el SCA podría ser el inicio de una EM clínicamente establecida.<sup>12</sup> Los pacientes con SRA tienen mayor riesgo de desarrollar síntomas clínicos de la enfermedad o presentar otras alteraciones en la IRM a lo largo del tiempo.<sup>14</sup> A nivel mundial, la EMRR es la presentación clínica más frecuente (85% de los casos), mientras que EMPP afecta al 15% de los pacientes.<sup>14,15</sup>

Los estudios sobre la historia natural de la enfermedad han permitido identificar ciertos fenotipos clínicos, uno de ellos es la llamada EM benigna (EMB) en la cual, el paciente mantiene una discapacidad mínima o nula medido a través de la escala expandida de discapacidad (EDSS por sus siglas en inglés) inferior a 3 por más de 10 años. Por otro lado, tenemos la llamada EM maligna (EMM), caracterizada por provocar una discapacidad importante (EDSS >6) de forma temprana (dentro de los cinco años desde el inicio de los síntomas).<sup>16,17</sup> La prevalencia de estas entidades aún no ha sido establecida y las definiciones de benigna o maligna aún son temas de discusión. Sin embargo, se estima que la EMB puede presentarse en 15 al 20% de los pacientes, mientras que la EMM puede identificarse en el 5,5% de los casos.<sup>18,19</sup>

En el Ecuador, Abad et al., fueron los primeros en describir las formas clínicas de la enfermedad,<sup>6</sup> en su estudio que incluyó a 153 pacientes con diagnóstico de EM de las ciudades de Quito, Guayaquil y Cuenca encontraron que el fenotipo

EMRR fue el más frecuente (71.3% de casos), seguida por EMSP 15,38% y EMPP 4,89%. En el análisis por ciudades, se pudo evidenciar que en Quito y Guayaquil la forma de EMRR fue la más frecuente (66% y 84.4% respectivamente). Por lo tanto, se mantuvo la tendencia reportada a nivel mundial, lo cual no ocurrió en Cuenca ya que EMRR estuvo presente en un 50% de los casos, probablemente por haber incluido una población muy pequeña (5 pacientes).<sup>7</sup>

Un estudio observacional publicado en el año 2016 que incluyó a 102 pacientes con diagnóstico de EM en la ciudad de Quito (según criterios de McDonald 2010), demostró que el 89% de los pacientes tenía EMRR, 2% EMSP y el 1% PPMS, el 8% restante cumplieron criterios de SCA.<sup>20</sup> En el estudio de prevalencia de EM en la ciudad de Cuenca, la EMRR fue el fenotipo más frecuente con 78.3% de los casos, seguida de EMPP en 8.7% y EMSP en 4.3%, el 8,7% restante fueron pacientes con SCA.<sup>11</sup> En cuanto a la historia natural de la enfermedad, los estudios realizados en nuestro país describen que 14,1% de los pacientes presentaron una EMB, mientras que 4,5% de los casos cumplieron con criterios para EMM.<sup>21</sup>

En síntesis podemos decir que la frecuencia de los fenotipos de EM en el Ecuador no difiere a lo descrito a nivel mundial.

### **Características clínicas de la EM en la población ecuatoriana**

La EM es una enfermedad heterogénea en la cual existen características clínicas que dependerán del fenotipo, el sitio anatómico comprometido, la actividad de la enfermedad y la progresión de la misma. Los síntomas pueden ser leves y tener una recuperación completa o por el contrario la recuperación puede ser parcial y en este caso los síntomas serán permanentes e incapacitantes. Las manifestaciones clínicas en pacientes con EMRR se clasifican según estén presentes en la fase inicial o establecida de la enfermedad. Un ejemplo de una manifestación inicial es la neuritis óptica la cual está presente en 20% de los casos. Entre las manifestaciones en fase establecida tenemos a los signos y/o síntomas motores los cuales están presentes en un 89% de los casos.<sup>22</sup> La EMPP se caracteriza por un cuadro progresivo de discapacidad de al menos un año de evolución en ausencia de recaídas, en este caso el paciente puede desarrollar una paraparesia espástica progresiva.<sup>23</sup>

Un estudio descriptivo de 102 pacientes diagnosticados de EM en el Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito, encontró que las manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad fueron: neuritis óptica en un 33% de los casos, mielitis en 69.8% y manifestaciones del tronco cerebral en el 6.86%.<sup>20</sup> En relación con las manifestaciones en fase establecida, las más frecuentes fueron los síntomas motores en un 79% seguido de los visuales/oculomotores en un 67% y finalmente los sensoriales en un 63,7%. El deterioro cognitivo y las manifestaciones neu-

ropsiquiátricas fueron también frecuentes en este estudio (56% y 37% respectivamente) y serán mencionadas en mayor detalle más adelante.<sup>20</sup>

Uno de los síntomas más característicos y debilitantes en pacientes con EM es la fatiga, descrita como una pérdida de energía. En el estudio de Alarcón et al., esta estuvo presente en el 2% de los casos,<sup>8</sup> dicha frecuencia contrasta con lo publicado a nivel mundial en donde, la fatiga puede estar presente hasta en un 83% de los pacientes.<sup>22</sup> Correa et al., llevaron a cabo un estudio transversal en pacientes con EM de los hospitales Carlos Andrade Marín y Eugenio Espejo de Quito, este estudio demostró que la prevalencia de fatiga fue del 46%. Por lo tanto, dicha prevalencia fue inferior a la reportada a nivel mundial.<sup>24</sup>

Estudios han demostrado que el 75% de los pacientes con EM desarrollaron disfunción vesical durante el curso de la enfermedad, siendo la urgencia urinaria la más frecuente.<sup>25</sup> En el estudio de Correa et al., se encontró que la retención urinaria estuvo presente en el 7% de los casos y la incontinencia urinaria fue el síntoma más frecuente en un 22%.<sup>20</sup> En relación a los trastornos neurogénicos intestinales tales como

incontinencia fecal y estreñimiento fueron infrecuentes en los pacientes con EM de la ciudad de Quito, debido a que el 7% de los pacientes presentaron estreñimiento y el 2% incontinencia fecal.<sup>20</sup> Esto contrasta con lo reportado a nivel mundial así tenemos que, un estudio de Gales que incluyó a 221 pacientes con EM, encontró que el 54% de los pacientes tenían estreñimiento y el 29% incontinencia fecal. La disfunción intestinal es producida en el contexto de una lesión medular grave como resultado de una lesión que involucra a las neuronas motoras superior e inferior.<sup>22,26</sup>

En base a lo descrito, se puede concluir que las manifestaciones clínicas en la fase inicial de la enfermedad y su frecuencia en pacientes ecuatorianos con EM son muy similares a lo publicado a nivel mundial. Existen diferencias en las manifestaciones clínicas en la fase establecida en donde observamos diferencias en lo que respecta a la frecuencia de fatiga y los síntomas vegetativos cuya frecuencia fue menor en nuestra población. Una descripción más detallada de las manifestaciones clínicas en la fase inicial y establecida en la población ecuatoriana con EM y su contraste con lo publicado a nivel mundial se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas en la fase inicial y establecida en pacientes con EM del Ecuador y su contraste con lo publicado a nivel mundial.

Manifestaciones clínicas	Porcentaje de frecuencia (cohorte de pacientes en Quito) <sup>20,24,25</sup>	Porcentaje de frecuencia (global) <sup>22,26</sup>	Síntomas frecuentes
<b>En el debut de la enfermedad</b>			
Afectación del nervio óptico: Neuritis óptica	33.3%	20%	Visión borrosa o ceguera, dolor ocular, afectación de la visión a color o de bajo contraste, escotoma visual
Afectación del cordón espinal	59,8%	40%	Mielitis transversa, sensación de opresión en banda alrededor de tórax y abdomen, dolor radicular, abolición de reflejos cutáneo-abdominales
Afectación del tronco cerebral	6,86%	10-20%	Visión doble, oftalmoplejia internuclear, debilidad facial, mioquimia, vértigo. Síntomas bulbares: disfagia, disartria, debilidad de la lengua. Pérdida auditiva, signos bulbares severos. Síntomas cerebelares: ataxia, dismetría, disdiadococinesia. Nistagmos pendular adquirido.
<b>Manifestaciones neurológicas clínicamente establecidas</b>			
Síntomas motores	79%	89%	Paresia de extremidades, hiperreflexia, espasticidad, Babinsky positivo. Convulsiones tónicas paroxísticas en extremidades.
Síntomas sensitivos	63,7%	87%	Entumecimiento, parestesias, dolor de tipo quemante, punzante o descarga eléctrica. Signo de Lhermitte.
Desórdenes oculomotores visuales	67%	33%	Diplopía, estrabismo, exotropía o esotropía, hipertropía.
Síntomas cerebelares	13%	19%	Desequilibrio, incoordinación, temblor, dismetría, disdiadococinesia, marcha atáxica, anomalías oculomotoras, ataxia sensorial, disfunción vestibular, espasticidad, debilidad
Alteración de la fluidez verbal	21%	25%	Alteración de fluidez de secuencia, ritmo y tiempo del habla
Alteración en la percepción visual espacial	21%	No disponible	Agnosia visuoespacial
Alteración de la memoria inmediata	14%	27%	
Fatiga	46%	83%	Disminución de energía en actividades comunes
Ansiedad	25%	20%	
Depresión	30%	30-45%	
Alteración cognitiva	31%	40-70%	Enlentecimiento en el procesamiento de información, disfunción ejecutiva, alteración de la memoria visual, alteración de la memoria verbal a largo plazo
Disfunción sexual	No disponible	80%	Disfunción eréctil, pérdida de libido
Retención urinaria	7%	1%	Infección de vías urinarias a repetición
Incontinencia urinaria	22%	10%	Urgencia miccional, frecuencia miccional
Constipación	7%	54%	Defecaciones infrecuentes, dificultad en la evacuación o ambos
Incontinencia fecal	2%	29%	Emisión accidental de heces sólidas o líquidas o mucosidad desde el recto

Elaborado por: Andrés Ortega

## **El perfil neurocognitivo de los pacientes ecuatorianos con EM**

La EM puede afectar negativamente al funcionamiento cognitivo, hay una modesta correlación entre el deterioro cognitivo y la discapacidad medida a través del EDSS. Sin embargo, la cognición puede deteriorar independientemente de la discapacidad física.<sup>27</sup> La prevalencia de deterioro cognitivo en individuos con EM es variable y se debe a que existen diferentes herramientas que se han usado para medirlo, siendo su prevalencia estimada entre 40 a 70%.<sup>28</sup> En el Ecuador un estudio realizado en pacientes con EM de la región andina que incluyó a 119 pacientes demostró que la prevalencia de deterioro cognitivo fue del 31%, de los cuales el 16,81% fue leve, 10,8% moderado y 4,20 % severo. Las funciones cognitivas más frecuentemente afectadas fueron: memoria inmediata (87,4%), velocidad de procesamiento de la información y atención sostenida (60,5%).<sup>25</sup> Una relación entre discapacidad medida por EDSS y memoria a corto plazo y atención fue encontrada. Por ejemplo en aquellos pacientes con EDSS mayor a 6.5 la memoria a corto plazo estuvo afectada en el 100% de los casos.<sup>21</sup> Estos déficits intervienen en muchos aspectos de la vida cotidiana, como la capacidad de administrar un hogar, participar plenamente en la sociedad y mantener el empleo, factores que pueden afectar la calidad de vida del paciente.

La heterogeneidad de los síntomas neuropsicológicos en los pacientes con EM no es bien entendida. Se cree que puede deberse a diversos factores, entre los que se incluyen la genética, el sexo, el nivel de instrucción, el curso de la enfermedad y los trastornos neuropsiquiátricos coexistentes como la depresión y la ansiedad.<sup>29,30</sup> Con el propósito de establecer si la ansiedad y la depresión producen un impacto negativo en las funciones cognitivas de los pacientes con EM, un estudio realizado en la ciudad de Guayaquil que incluyó a 40 pacientes con EM y 32 individuos sanos, demostró que la velocidad de procesamiento de la información medida a través del digital symbol test no fue afectada por la presencia de ansiedad y depresión ( $p > 0.05$ ).<sup>31</sup>

## **Ansiedad y depresión en pacientes con EM de Quito y Guayaquil**

Los signos y síntomas neuropsiquiátricos ocurren con frecuencia en individuos con EM, ya sea como la manifestación inicial antes de un diagnóstico neurológico definitivo o más comúnmente con la progresión de la enfermedad.<sup>32</sup> Las afecciones neuropsiquiátricas encontradas incluyen trastornos del ánimo, trastornos del comportamiento y síntomas psicóticos.<sup>33</sup> Aunque la comorbilidad psiquiátrica puede ser difícil de diagnosticar, usualmente responde al tratamiento y confiere beneficios en el estado funcional, la calidad de vida y la carga general de la enfermedad.<sup>34</sup> Un estudio realizado en pacientes con EM de la ciudad de Quito en el año 2016 demostró a través de las escalas de Hamilton de ansiedad y depresión que el tras-

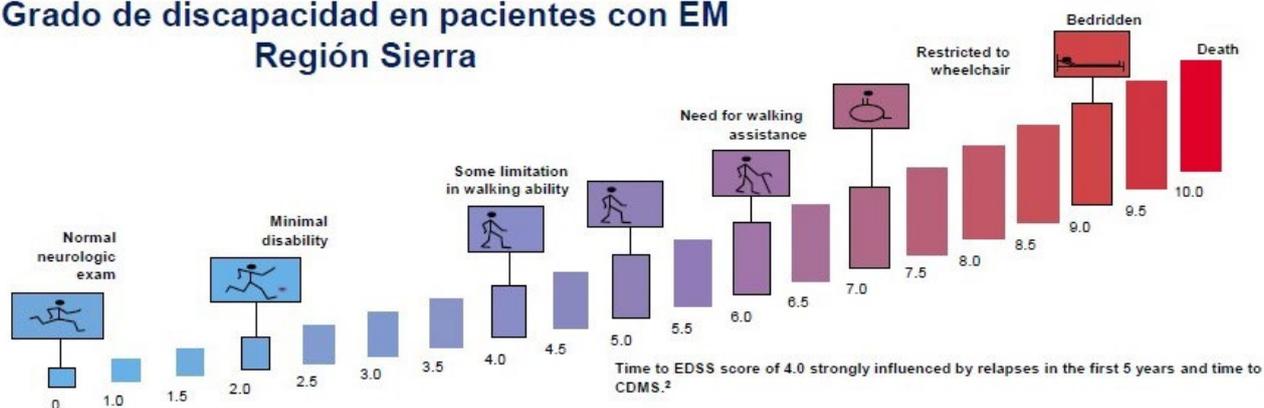
torno de ansiedad y depresión estuvieron presentes en un 25% y 30% respectivamente, casos de trastorno bipolar no fueron encontrados.<sup>20</sup> Un reciente estudio llevado a cabo en el año 2018 en 100 pacientes con EM de la ciudad de Quito encontró que la prevalencia de depresión en esta cohorte fue del 40% a diferencia del estudio previo la escala que fue aplicada fue el inventario de depresión de Beck. El 18% de los pacientes tuvieron una depresión leve, 16% moderada y, 6% severa.<sup>35</sup> En Guayaquil, un estudio que incluyó a 50 pacientes con EM demostró, mediante la aplicación de la escala DASS-21 (Depression, Anxiety and Stress Scale-21 items), que el 38% de los pacientes presentaron síntomas de depresión, 54% ansiedad y 40% estrés. Además, se encontró mediante el test de Inventario de Fobia Social (SPI por sus siglas en inglés), que el 32% de los pacientes estudiados presentaron síntomas de fobia social, un subtipo de ansiedad.<sup>36</sup> Como podemos observar y a pesar de la metodología empleada la frecuencia de ansiedad y depresión en nuestra cohorte es similar a lo publicado a nivel mundial en donde la frecuencia de ansiedad y depresión reportada es del 20% y 30-45% respectivamente.<sup>22,37</sup>

## **Discapacidad en pacientes con EM de la región andina**

La EDSS es la escala de medida de discapacidad mundialmente utilizada en pacientes con EM. Esta escala muestra el grado de discapacidad que un paciente con EM alcanza por la enfermedad. Aquellos pacientes con EM cuyos valores de EDSS estén entre 1 a 3 son considerados como pacientes con leve discapacidad, 3 a 6 moderada y más de 6 severa.<sup>38</sup> Estudios realizados en pacientes con EM de la región andina entre los años 2017 y 2018 han demostrado que el promedio de la EDSS de los pacientes estuvo entre 2.54 a 3.18.<sup>9,10</sup> El 77% de los pacientes tuvieron una EDSS inferior a 4 y el 88% inferior a 6.<sup>21</sup> El promedio de discapacidad visto en los pacientes de la región andina fue inferior a cohortes europeas. Así tenemos que Miller et al.<sup>39</sup> en el cual el promedio de EDSS fue de 4,6. Estos resultados sugieren que los pacientes ecuatorianos con EM desarrollaron menor discapacidad en comparación con poblaciones en donde la prevalencia de la enfermedad es alta. Sin embargo, es necesario realizar nuevos estudios locales con el fin de demostrar si la discapacidad que genera la EM en nuestra población es menor, puesto que el tipo de tratamiento recibido o tiempo al cual se inicia el tratamiento son factores que influyen en el puntaje de la EDSS. A continuación se muestra en forma detallada la distribución de discapacidad de los pacientes con EM de la región andina de acuerdo con su EDSS (Figura 3).

La EDSS tiene limitaciones como son: la variabilidad inter-observador, valora la función motora principalmente y no valora la función cognitiva que como habíamos mencionado es un área frecuentemente afectada en pacientes con EM.<sup>40,25</sup> Por este motivo, la National Multiple Scle-

## Grado de discapacidad en pacientes con EM Región Sierra



EDSS 0-2	EDSS 2,5-4	EDSS 4,5-5,5	EDSS > 6
PACIENTES N: 77/171 %: 45	PACIENTES N: 54/171 %: 31.5	PACIENTES N: 19/171 %: 11	PACIENTES N: 23/171 %: 13,4
MEDIA EDSS: 1,4	MEDIA EDSS: 3,2	MEDIA EDSS: 4,9	MEDIA EDSS: 6,7
AÑOS DIAGNOSTICO PROMEDIO: 6,5 AÑOS	AÑOS DIAGNOSTICO PROMEDIO: 8,3 AÑOS	AÑOS DIAGNOSTICO PROMEDIO: 13,2 AÑOS	AÑOS DIAGNOSTICO PROMEDIO: 15 AÑOS

**Figura 3.** Distribución de los pacientes con EM de la región andina de acuerdo a su discapacidad. La mayoría de pacientes tiene una discapacidad leve (EDSS<2). El grado de discapacidad aumenta conforme incrementa los años de diagnóstico. Elaborado por: Edgar Correa

rosis Society introdujo el compuesto funcional de la esclerosis múltiple (CFEM), que mide 3 sistemas funcionales: la velocidad del brazo, la marcha y la cognición. Un estudio que incluyó a 112 pacientes con EM de la ciudad de Quito cuyo propósito fue demostrar si existía una correlación entre la EDSS y el CFEM encontró que el promedio de la EDSS fue de 3 (DE+/-1.87) y del CFEM fue de -0.60 (DE+/0,86). Hubo una moderada correlación entre la EDSS y el CFEM (-0.56), dicha correlación fue estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ).<sup>40</sup> Estos resultados son muy similares a los hallazgos encontrados por Miller et al.,<sup>39</sup> quienes encontraron una moderada correlación (-0.80) entre las dos escalas física y funcional. Estos hallazgos aquí encontrados sugieren que puede utilizarse el CFEM en lugar de la EDSS ya que su valor radica en la medición de la función cognitiva y la destreza de mano que no pueden ser medidas con la EDSS. Sin embargo, aún se desconoce el punto de corte con significancia clínica que defina un cambio o progresión de la enfermedad.<sup>38</sup>

### Diagnóstico diferencial entre los pacientes con EM y neuromielitis óptica del Ecuador

Neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad desmielinizante inflamatoria y severa del SNC cuya prevalencia e incidencia en el Ecuador es aún desconocida. El

primer estudio en el país sobre esta entidad fue reportado en el año 2016 e incluyó a 26 pacientes que acudieron al hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito.<sup>41</sup> Con el fin de conocer el comportamiento clínico de esta patología a nivel nacional un nuevo estudio multicéntrico fue llevado a cabo, este estudio incluyó a 59 pacientes con NMO que eran procedentes de centros de tercer nivel de las ciudades de Quito, Guayaquil y Cuenca.<sup>42</sup> El pequeño número de pacientes incluidos en los dos estudios antes descritos son indicadores de que esta patología es infrecuente en el Ecuador e inclusive el número de pacientes diagnosticados con NMO no sobrepasa al número de pacientes diagnosticados con EM. Estos estudios han demostrado que NMO y EM comparten ciertas características demográficas y clínicas motivo por el cual, es crucial considerar a NMO en el diagnóstico diferencial de la EM.<sup>41,42</sup> Así tenemos, que el sexo femenino fue el más comprometido en EM y NMO (69% vs 80% de los casos), la edad promedio de los pacientes con EM y NMO fue muy similar (39.6 vs 43 años). La NO estuvo presente en el 33% de los pacientes con EM y fue mayor en los pacientes con NMO (76%). El 60% de los pacientes con EM debutaron con mielitis y esta frecuencia es muy similar a la observada en paciente con NMO (57.5%)<sup>20,42</sup> Los hallazgos descritos demuestran que las dos patologías pueden confundirse fácilmente, por

lo que se recomienda realizar una historia clínica detallada y un examen físico minucioso. En la tabla a continuación se muestra las características clínicas de los pacientes con NMO y su contraste con EM.

**Tabla 2.** Manifestaciones clínicas en pacientes ecuatorianos con EM y NMO.

	EM <sup>20</sup> (n=102)	NMO <sup>41</sup> (n=24)	NMO <sup>42</sup> (n=59)
<b>Características demográficas</b>			
Sexo femenino (%)	69%	58%	80%
Relación mujer/hombre	2.1:1	1.6:1	3.9:1
Edad actual (promedio años)	39.6	43	43
Edad inicio (promedio años)	32	38.6	37.2
<b>Manifestaciones iniciales</b>			
Neuritis óptica	26%	67%	37.20%
Mielitis transversa	60%	29%	18.60%
Tronco Encefálico	12.70%	NE	13.5%
Simultáneo NO y mielitis	0%	4%	38.90%
<b>Manifestaciones establecidas</b>			
Síntomas sensoriales	63.70%	20.8%	83.05%
Síntomas motores	79%	45.8%	57.4%
Constipación	7%	NE	1.60%
Incontinencia urinaria	22%	NE	13.50%
EDSS (promedio)	3.7	3.5	4.9

Abreviaturas. NE: No evaluado; EM: esclerosis múltiple; NMO: neuromielitis óptica; NO neuritis óptica; EDSS: expanded disability status scale. Elaborado por: Carolina Jácome

### Comorbilidades asociadas en pacientes con EM

En infrecuente la asociación de EM con otras patologías autoinmunes, en nuestra cohorte de pacientes con EM hemos observado un caso de coexistencia de EM con lupus eritematoso sistémico (LES). Este caso en particular fue de una paciente femenina que luego de 5 años de ser diagnosticada de EM presentó manifestaciones clínicas sistémicas de un LES dicha asociación es rara a nivel mundial, debido a que 17 reportes de casos han sido descritos.<sup>43</sup>

Con respecto a la relación de EM con otras comorbilidades sistémicas. Un estudio que incluyó a 81 pacientes con EM de los hospitales Carlos Andrade Marín y Metropolitano de Quito demostró que el 17,2% de los pacientes con EM presentaron hipotiroidismo clínico y subclínico.<sup>44</sup> La presencia de hipotiroidismo en este estudio fue mayor a la frecuencia encontrada por Karni en su estudio que incluyó a 391 pacientes con EM que fue del 6.4%. La razón por la cual se observa esta diferencia es aún desconocida y probablemente esté relacionada con el número de sujetos investigados en los dos estudios (81 vs 391 pacientes).<sup>45</sup>

### Impacto de la fatiga en la calidad de vida en los pacientes con EM

Tradicionalmente se define a la fatiga como la sensación subjetiva de cansancio o falta de energía de manera desproporcionada en relación al esfuerzo físico la cual, limita la capacidad de realizar actividades tanto físicas como cog-

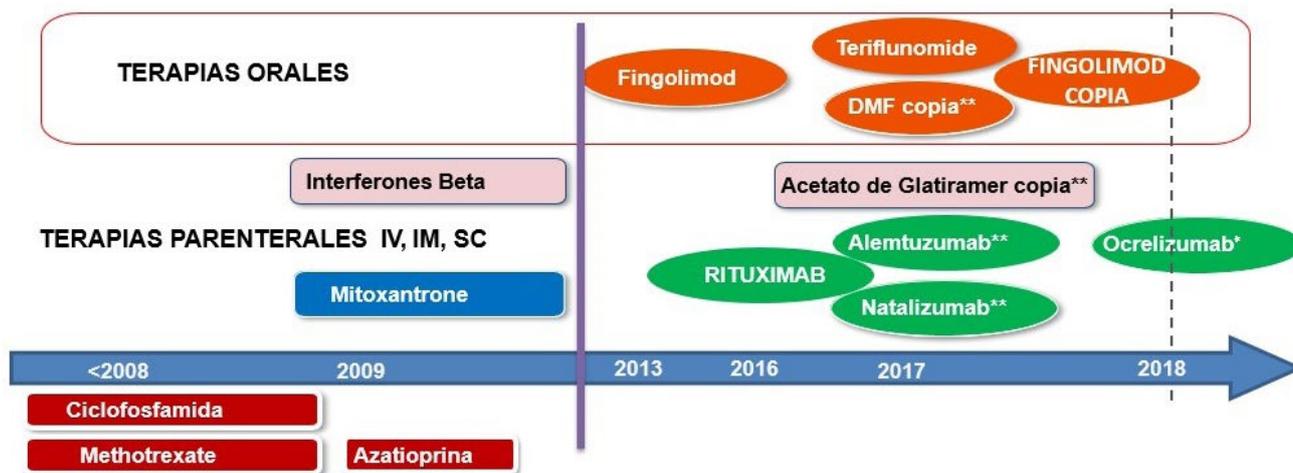
nitivas y que afecta de manera negativa a la calidad de vida de los pacientes con EM.<sup>46</sup> Como fue mencionado anteriormente la prevalencia de fatiga es inferior en pacientes ecuatorianos con EM en relación a lo descrito a nivel mundial (46 vs 87%)<sup>24,46,47</sup> La etiología de la fatiga es multifactorial y se han descrito factores primarios relacionados con la fisiopatología de la enfermedad y secundarios asociados a efectos adversos de los tratamientos, trastornos del sueño y alteraciones físicas. Respecto a la forma de presentación la fatiga puede ser aguda y crónica esta última cuando persiste por más allá de 6 meses y de acuerdo al tipo de afectación puede ser física y cognitiva.<sup>48,49</sup> La evaluación de la fatiga en pacientes con EM es ambigua sin embargo, se han desarrollado varias escalas subjetivas que permiten determinar la presencia de la misma, tales como la escala modificada de fatiga o la escala análoga de fatiga, entre otras.<sup>47</sup>

La fatiga en pacientes con EM produce un incremento en la discapacidad la cual genera un impacto negativo en la calidad de vida.<sup>47,50</sup> Al respecto, un estudio transversal realizado en pacientes con EM de la ciudad de Quito que incluyó a 100 pacientes Este estudio demostró que la presencia de fatiga generó un impacto negativo en la calidad de vida física y mental de los pacientes con EM en relación con aquellos pacientes sin fatiga dicha asociación fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). La fatiga fue determinada a través de la escala modificada de fatiga (MFS por sus siglas en inglés) y la calidad de vida fue medida a través de la escala Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54).<sup>24</sup> Estos hallazgos señalan la importancia del control de la fatiga en pacientes con EM. Actualmente existen varios tratamientos encaminados a mejorar dichas condiciones que incluyen tratamientos farmacológicos, fisioterapia y terapias conductuales.<sup>51</sup>

### El rol de la vitamina D en pacientes con EM de Quito

La vitamina D es uno de los factores ambientales que ha sido asociado con incremento del riesgo de EM. La vitamina D es sintetizada en la piel cuando es expuesta a la luz solar (específicamente la luz ultravioleta B).<sup>3</sup> Estudios han demostrado que a mayor latitud menor es la exposición a radiación ultravioleta la cual conlleva a niveles séricos bajos de vitamina D.<sup>3,52</sup> Niveles séricos de vitamina D entre 30-40 ng/ml han sido considerados como normales, niveles entre 11-29 ng/ml insuficientes y niveles menores a 10 ng/ml deficientes.<sup>53,54</sup>

Existe evidencia sobre la presencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en los pacientes con EM del Ecuador. Un estudio que incluyó a 50 pacientes con EM y un grupo control demostró que no había diferencia significativa entre el promedio de los niveles séricos de vitamina D en pacientes con EM y un grupo control (31.89 ng/ml vs 30.31 ng/ml respectivamente,  $p > 0.05$ ).<sup>55</sup> este hallazgo semeja al obtenido en un estudio mexicano realizado por Rito J et al., este estudio demostró que los niveles séricos de



\*\*No disponible en Instituciones de Tercer Nivel

**Figura 4.** La línea de tiempo demuestra la llegada de los AME al Ecuador.  
Elaborado por: Edgar Correa

vitamina D en pacientes con EM y el grupo control fueron similares (22.3ng/L vs 23.3ng/L respectivamente), esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,2$ ).<sup>56</sup> Adicionalmente, Zambrano et al., determinaron que la prevalencia de insuficiencia de vitamina D fue alta y similar entre los pacientes con EM (42%) y los individuos sanos (46%).<sup>57</sup> Finalmente, no se identificó una diferencia estadísticamente significativa entre deficiencia o insuficiencia de vitamina D y el grado de discapacidad ( $p=0,30$ ).<sup>55</sup>

A nivel mundial se conoce que entre el 30% y el 50% de la población europea y estadounidense son insuficientes o deficientes en vitamina D.<sup>58</sup> Estudios observacionales sugieren que los niveles adecuados de vitamina D pueden reducir el riesgo de EM y afectar el curso de la enfermedad. Salzer et al.,<sup>59</sup> demostraron que niveles séricos de vitamina D mayores a 75 nmol/l fueron asociados con menor riesgo de EM. Munger et al.,<sup>60</sup> determinaron que pueden existir variaciones en los niveles séricos de vitamina D según la etnia, así por ejemplo, observaron que los niveles séricos de vitamina D fueron más altos en sujetos de raza blanca mientras que, en individuos de etnia negra tuvieron niveles séricos bajos de vitamina D. Grau-López et al.,<sup>60</sup> identificaron que el fenotipo de EMPP tuvieron mayor nivel de hipovitaminosis que las formas de EMRR, pero estos hallazgos fueron observados en los meses de verano.

Estudios realizados en poblaciones ecuatorianas han demostrado que la prevalencia de insuficiencia de vitamina D es alta en el Ecuador a pesar de estar en la línea ecuatorial y tener mayor exposición a radiación ultravioleta. Un estudio demostró que la prevalencia de insuficiencia de vitamina D en adultos mayores que viven tanto en la costa ecuatoriana como en la región andina fue del 68.7%.<sup>62,63</sup> Otro estudio demostró que la prevalencia de insuficiencia de vitamina D en pacientes con artritis reumatoidea fue del 45%.<sup>64</sup> Estos resultados sugieren que a pesar de la latitud, la

población ecuatoriana también tiene bajos niveles de vitamina D como se ha visto en las poblaciones europeas. Sin embargo, esto no significa que tengamos una alta prevalencia de EM lo que sugiere que deben existir otros factores ambientales o genéticos los cuales son los responsables de la presencia de EM en el Ecuador<sup>65</sup> y es necesario el desarrollo de nuevos estudios para identificar dichos factores.

#### **El rol del tratamiento con agentes modificadores de la enfermedad en pacientes con EM de la región andina**

En el Ecuador, no existen reportes acerca de la eficacia o seguridad de los agentes modificadores de la enfermedad (AME) en los pacientes con EM. La única información disponible proviene de datos presentados a manera de una presentación oral.<sup>21</sup> Los primeros AME que llegaron al Ecuador fueron los interferones y data del año 2005. Sin embargo, no fue sino hasta el año 2008 en que las instituciones de tercer nivel lo adquirieron como el único tratamiento para EM. En el año 2013 se empezó a comercializar fingolimod en el Ecuador y a partir del año 2016 hemos visto la llegada de la mayoría de los AME algunos de ellos a manera de biosimilares (acetato de glatiramer) o copias (fingolimod y dimetilfumarato). En la figura a continuación se muestra la llegada de los diferentes AME al Ecuador.

En el año 2016, el 64.71% de los pacientes con EM de la región andina fueron tratados con interferones (avonex, rebif o betaferón), el 21.76% recibieron fingolimod, el porcentaje restante recibió rituximab, ciclofosfamida o no recibieron tratamiento por varias causas. Al hacer un análisis del tratamiento recibido por los pacientes de Quito, se observó que, 72% de los pacientes que habían iniciado tratamiento con interferón en altas dosis (44 mcg subcutáneo trisemanal) no desarrollaron evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA por sus siglas en inglés) es decir, permanecieron con este tratamiento, este porcentaje fue mucho menor en

pacientes tratados con interferón en bajas dosis (30 mcg intramuscular una vez por semana) en un 58%. Estos resultados contrastan con el grupo de pacientes que recibió fingolimod debido a que al año 2016 el 83% de ellos continuaron con este tratamiento debido a NEDA. Entre las causas de discontinuación del tratamiento está la falla terapéutica o la presencia de evento adversos.<sup>21</sup> En la tabla que se presenta a continuación observamos las características demográficas y clínicas de los pacientes con EM de la región andina que recibieron tratamiento con los AME disponibles al año 2016.

**Tabla 3.** Características clínicas y demográficas de los pacientes con EM de la región andina tratados con los agentes modificadores de la enfermedad disponibles en el año 2016.

Agentes modificadores de la enfermedad	Interferón beta 1a 30 mcg IM (AVONEX)	Interferón beta 1a 44 mcg SC (REBIF)	Fingolimod	Rituximab
	Pacientes (n)	41	63	36
Relación hombre/mujer	12/29	17/47	20/18	1/2
Edad promedio (años)	37,4	43,12	40	41
Edad inicio de los síntomas (años)	31,1	34,30	31,2	25
Tiempo de diagnóstico (años)	5,11	7,82	8,1	17,3
EDSS (promedio)	2,18	2,60	3,40	6,3

### Conclusión

En los últimos años ha surgido una serie de publicaciones sobre EM en el Ecuador. Estos estudios nos han permitido conocer el comportamiento epidemiológico y clínico de esta patología y hemos encontrado algunas semejanzas y diferencias en relación con lo descrito en poblaciones europeas y americanas. Ecuador es un país de baja prevalencia de la enfermedad, si bien el número de casos ha aumentado la prevalencia no supera los 5 casos por 100.000 habitantes. Encontramos similitudes entre los fenotipos de la enfermedad, la forma clínica de presentación y las manifestaciones clínicamente establecidas con marcada diferencias en lo que respecta a la presencia de deterioro cognitivo, discapacidad y niveles de fatiga. Sin embargo, la mayoría de los estudios han sido realizados en pacientes de centros de tercer nivel de Quito y Cuenca principalmente y es necesario unir esfuerzos con otros centros de tercer nivel de la región Costa para conocer el comportamiento de esta patología a nivel nacional. A pesar de que hay asociación de vitamina D y el riesgo de EM en países europeos, en el Ecuador pareciera no existir dicha relación puesto que la prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D es alta en nuestro medio sin embargo, no se traduce en un incremento del número de casos.

### Referencias

- Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2012; 122(4):1180-8.
- Hauser SL, Chan JR, Oksenberg JR. Multiple sclerosis: Prospects and promise. *Ann Neurol* 2013; 74(3):317-27.
- Correa E, Paredes V, Martínez B. Prevalence of multiple sclerosis in Latin America and its relationship with European migration. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2016; (2):205521731666640.
- Murray T. Multiple Sclerosis. The History Of A Disease. 1st edition. New York. Demos Medical Publishing. 2004
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17(2):162-173.
- Abad P, Pérez M, Alarcón T, Castro E, Díaz F, Santibañez R. Epidemiological evidence of multiple sclerosis in Ecuador. *Multiple Sclerosis Journal* 2008; 14:s29-s923.
- Abad P, Pérez M, Castro E, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Ecuador. *Neurología* 2010; 25(5):309—313.
- Alarcón T, Aguirre R, Díaz E, et al. Multiple sclerosis in a hospital of the Ecuadorian coast [Esclerosis múltiple en un hospital del litoral Ecuatoriano]. *Revista Ecuatoriana de neurología* 2011; 20 (13): 27-33.
- Correa E, Ortiz M, Buestán M, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Quito, Ecuador. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 23: (S3) 680—975.
- Correa E, Ortiz M, Guillen F, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Cuenca, Ecuador. *Multiple Sclerosis Journal* 2018; 24: (S2) 738—980.
- Correa E, Ortiz M, Torres G, et al. Epidemiology of Multiple Sclerosis in the Andean Region of Ecuador. *Multiple Sclerosis Journal* 2018; 24: (S1) 11—117.
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018; 391 (10130): 1622-1636.
- Lublin FD. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. *Eur Neurol* 2014; 72(s1):1—5.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 2014; 83(3):278-86.
- Rejdak K, Jackson S, Giovannoni G. Multiple sclerosis: A practical overview for clinicians. *Br Med Bull* 2010; 95:79-104.
- Zivadnov R, Cookfair DL, Krupp L, et al. Factors associated with benign multiple sclerosis in the New York State MS Consortium (NYSMSC). *BMC Neurol* 2016; 16(102):1—10.
- Menon S, Zhu F, Shirani A, et al. Disability progression in aggressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23(3):456—463.
- Sartori A, Abdoli M, Freedman MS. Can we predict benign multiple sclerosis? Results of a 20-year long-term follow-up study. *J Neurol* 2017; 264(6):1068—1075.

19. Freedman MS, Rush CA. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *Continuum*. (Minneapolis Minn) 2016;22(3):761-784.
20. Correa Díaz EP, Ortiz Yopez A, Herran GT, et al. The Clinical and Epidemiological Spectrum of Multiple Sclerosis in Quito, Ecuador. *J Neurol Disord* 2016; 04(07).
21. Correa P. Esclerosis Múltiple en el Ecuador, características clínicas y tratamiento. Ponencia presentada en el IV Simposio Internacional de Neurología y Cuidados Neurocríticos. 21 - 24 de noviembre 2017. Quito-Ecuador.
22. Gelfand JM, Goodin (Ed) *Handbook of Clinical Neurology. Multiple sclerosis: Diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation*. Vol 122. 1st ed. San Francisco California. Elsevier. 2014.
23. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, et al. Primary progressive multiple sclerosis: Progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(10):1100-6.
24. Sánchez Cedillo Verónica Tatiana, Correa Díaz Edgar Patricio, Ortíz Yépez María Angélica, et al. Prevalence of fatigue in patients with multiple sclerosis of Quito city and its effect on the quality of life. *Multiple Sclerosis Journal* 2018; 1-44. *Lactrims EP* 36: 2.
25. Villacrés Guerrero SP, Sánchez Porras MJ, Mateo Calderón A, et al. Prevalence of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis from the Andean region of Ecuador. *Mult Scler J* 2018; *Lactrims EP* 65: 23.
26. Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, et al. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 1999; 246(11):1027-1032.
27. Nunan-Saah J, Paulraj S, Waubant E, et al. Neuropsychological correlates of multiple sclerosis across the lifespan. *Mult Scler*. 2015; 21(11):1355-1364.
28. Chiaravalloti N, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7(12):1139-1151.
29. Benedict RH, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2011; 7(6):332-342.
30. Lambros Messinis, Panagiotis Papathanasopoulos, Mary H Kosmidis, et al. Neuropsychological Features of Multiple Sclerosis: Impact and Rehabilitation. *Behav Neurol* 2018; 2018: 4831647.
31. Barzola-Castro N, Cepeda-Escalante R, Jimenez-Zambrano J, et al. Do Anxiety and Depression Levels Interfere with Cognitive Performance in Ecuadorian Multiple Sclerosis Patients? – a Case-Control Study. *Neurology* 2019; 92(s15): 1-12.
32. Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T, et al. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88(8):697-708.
33. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, et al. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: Focus on disorders of mood, affect and behaviour. *Int Rev Psychiatry* 2010; 22(1):14-21.
34. Ron M. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *BJ Psych Advances* 2018; 24(03):178-187. (no encuentro la referencia por ningun lado)
35. Cajo Villalva M. Nivel de depresión en pacientes con Esclerosis Múltiple del Hospital Carlos Andrade Marín. Tesis doctoral. Universidad Central del Ecuador; 2018.
36. Jiménez-Zambrano J, Rodríguez-Díaz R, Acuña-Chong M. Social Anxiety Among Patients with Multiple Sclerosis: A Population-Based Controlled Study in Ecuador. *Mult Scler J* 2019; 25: (S1) 20-156. *EP*:251.
37. Dahl OP, Stordal E, Lydersen S, et al. Anxiety and depression in multiple sclerosis. A comparative population-based study in Nord-Trøndelag County, Norway. *Mult Scler* 2009; 15(12):1495-501.
38. Polman CH, Rudick RA. The multiple sclerosis functional composite a clinically meaningful measure of disability. *Neurology* 2010; 74:S3:S8-15.
39. Miller DM, Rudick RA, Cutter G, et al. Clinical significance of the multiple sclerosis functional composite: relationship to patient-reported quality of life. *Arch Neurol* 2000; 57(9):1319-24.
40. Edgar Patricio Correa Díaz, Elisa Jácome, Denny Maritza Santos Saltos y Andrea Fernanda Llerena Pallango. Multiple sclerosis functional composite in a cohort of patients with multiple sclerosis in Quito, Ecuador, and its relationship to the expanded scale of Disability. *Multiple Sclerosis Journal* 2018; 1-44. *Lactrims EP*75:16.
41. Edgar P Correa Díaz, Vanessa Vasconez, Victor E Paredes, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in Quito, Ecuador. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 23(S1): 2-89. *EP*147:73
42. E.P Correa Díaz, G.E. Torres Herrán, F. Guillén López, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders in third level hospitals of Ecuador. *Multiple Sclerosis Journal* 2018; 24 (S2) *Ectrims EP*1311: 747.
43. Jácome Sánchez EC, García Castillo MA, González VP, et al. Coexistence of systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis. A case report and literature review. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2018; 4(2):205521731876833.
44. Zambrano Gabriela, Mosquera Felipe. Esclerosis múltiple asociada a disfunción tiroidea en pacientes de la Provincia de Pichincha. *Revista Cambios* 2018; 17(1):52-56.
45. Karni A, Abramasky O. Association of MS with thyroid disorders. *Neurology* 1999; 11; 53(4):883-5.
46. Páramo Camino M, Izquierdo Ayuso G. Fatiga en esclerosis múltiple. *Revista Española de Esclerosis múltiple* 2007; 19-25.
47. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994; 21 (1): 9-14.

48. Mazón García A. Control del nivel de fatiga en pacientes con esclerosis múltiple: adaptación de un enfoque mixto. Tesis doctoral. Universitat de Lleida. 2017
49. Tiffany J Braley, Ronald D Chervin. Fatigue in Multiple Sclerosis : Mechanisms , Evaluation, and Treatment. *Sleep* 2010; 33(8): 1061-7.
50. Nogueira LA, Nóbrega FR, Lopes KN, et al. The effect of functional limitations and fatigue on the quality of life in people with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(3B):812-7.
51. Salehpour G, Rezaei S, Hosseininezhad M. Quality of life in multiple sclerosis (MS) and role of fatigue, depression, anxiety, and stress: A bicenter study from north of Iran. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2014; 19(6): 593-9.
52. Joost Smolders. Vitamin D and multiple sclerosis: Correlation, causality, and controversy. *Autoimmune Dis* 2011; 2011: 629538.
53. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16(7):713-6.
54. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol* 2009; 19(2):73-8.
55. Gabriela P Zambrano. Serum Concentrations of Vitamin D in Patients with Multiple Sclerosis at the Pichincha Province of Ecuador. *Mult Scler J* 2016; 22 (S1): 10.1177/1352458516666193. Actrims PO: 048
56. Rito Y, Flores J, Fernández Aguilar Á, et al. Vitamin D in multiple sclerosis patients: Not the same risk for everybody. *Mult Scler* 2016; 22: 126-127.
57. Gabriela P Zambrano, Felipe Mosquera. Predictores de la suficiencia de vitamina D en un grupo de pacientes ecuatorianos con esclerosis múltiple. *Mult Scler J*. 2016; 22(S1): 10.1177/1352458516666193. Actrims P047
58. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol Ther* 2018; 7(1):59-85.
59. Salzer J, Hallmans G, Nystrom M, et al. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 79(21):2140-5.
60. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296(23):2832-8.
61. Grau-López L, Granada ML, Raich-Regue D, et al. Regulatory role of vitamin D in T-cell reactivity against myelin peptides in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *BMC Neurol* 2012; 12:103.
62. Orces CH. (2015) Vitamin D Status among Older Adults Residing in the Littoral and Andes Mountains in Ecuador. *ScientificWorldJournal* 2015; 545297.
63. Orces CH. The association between obesity and vitamin D status among older adults in Ecuador: analysis of the SABE survey. *Nutr Hosp* 2018; 35(5):1066-1071.
64. De la Torre Lossa P, Moreno Álvarez M, González Guzmán MDC, et al. Vitamin D is not useful as a biomarker for disease activity in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin* 2018; S1699-258X(18)30077-9.
65. Rook GA. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42(1):5-15.

# Infeción por el Virus Linfotrópico de Células T Humano HTLV-1 y Paraparesia Espástica Tropical en Ecuador: Paradigma de Enfermedad Tropical Desatendida.

## *Human T-Lymphotropic Virus Infection (HTLV-1) And Tropical Spastic Paraparesis: Paradigms Of An Overlooked Tropical Disease.*

Carmen Eulalia Mosquera Herrera, MD<sup>1</sup>; Elvia Piedad Aspiazu Miranda, MD<sup>2</sup>; Miguel Angel Garcia-Bereguain, PhD<sup>3</sup>

### Resumen

La infección por el virus linfotrópico de células T humano de tipo 1 (HTLV-1) es considerada endémica en América del Sur. Desde hace más de dos décadas existen reportes de casos clínicos de mielopatías asociadas a infección por el retrovirus HTLV-1 en pacientes de Ecuador, patología denominada paraparesia espástica tropical. Sólo hay dos estudios de seroprevalencia de HTLV-1 en Ecuador, ambos con tamaños muestrales pequeños pero en ambos casos indicativos de una alta prevalencia de HTLV-1, al menos comunidades afrodescendientes e indígenas de Ecuador. Pese a ello, y a diferencia de países vecinos, no se realiza tamizaje de bancos de sangre y órganos por parte de las autoridades sanitarias competentes. Por tanto, esta infección y las patologías asociadas a la misma (como la paraparesia espástica tropical) se encontrarían desatendidas y sub diagnosticadas. En definitiva, urge desarrollar estudios epidemiológicos de prevalencia a nivel del país e implementar estrategias de control y prevención para evitar la diseminación de esta infección.

**Palabras clave:** HTLV-1, paraparesia espástica tropical, Ecuador

### Summary

The human T cell lymphotropic virus (HTLV-1) infection is considered endemic in South America. For more than two decades clinical cases of HTLV-1 associated mielopatías have been reported in Ecuador, pathology known as tropical spastic paraparesis. There is only two studies about HTLV-1 seroprevalence in Ecuador, both of them with small sample size but showing a high prevalence of HTLV-1 infection, at least for afrodescendants and indigenous communities. However, there is not a currently screening for blood and organ banks carried out by ecuadorian public health authorities. This scenario makes HTLV-1 infection and associated pathologies (like tropical spastic paraparesis) neglected diseases in Ecuador. More epidemiological studies need to be implemented in order to develop control and prevention strategies in the country.

**Keywords:** HTLV-1, tropical spastic paraparesis, Ecuador.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 2, 2019

<sup>1</sup>Laboratorio de Virología. Instituto Nacional de Salud Pública e Investigación "Leopoldo Izquieta Pérez". Guayaquil (Ecuador). Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Guayaquil. Guayaquil (Ecuador).

<sup>2</sup>Laboratorio de Virología. Instituto Nacional de Salud Pública e Investigación "Leopoldo Izquieta Pérez". Guayaquil (Ecuador). Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Guayaquil. Guayaquil (Ecuador).

<sup>3</sup>One Health Research Group. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Las Américas. Quito (Ecuador).

Correspondencia  
Miguel Angel Garcia Bereguain.  
One Health Research Group.  
Facultad de Ciencias de la Salud.  
Universidad de Las Américas, Sede Queri, Quito. Ecuador.  
Telephone: + 593-0996484127  
E-mail: magbereguain@gmail.com

## Introducción

El virus linfotrópico humano de células T de tipo 1 (HTLV-1) está presente por todas las regiones del mundo y se estima que la población infectada ascendería a unos 20 a 30 millones de personas.<sup>1-4</sup> Las prevalencias son variables según la localización geográfica, existiendo regiones consideradas endémicas para HTLV 1: Asia, Africa, América Central, el Caribe y América del Sur.<sup>2,3,5-7</sup> En otras regiones no endémicas como Europa y América del Norte, la infección por el HTLV-1 se asocia mayoritariamente a los migrantes procedentes de zonas endémicas.<sup>2,3,8</sup>

El virus HTLV-1 puede presentar diversas manifestaciones clínicas asociadas y aunque la infección persiste toda la vida, la gran mayoría de individuos infectados son asintomáticos. La transmisión de HTLV-1 es similar a la de otros retrovirus como el HIV o los virus de hepatitis B y C: transmisión vertical, lactancia, transmisión sexual y transfusiones de sangre u órganos.<sup>2,7,8-10</sup> Se estima que alrededor de un 4-5% de los individuos infectados por HTLV-1 desarrolla leucemia adulta de células T (una proliferación maligna de células CD4+) y entorno a un 2-3% desarrolla una mielopatía discapacitante conocida como paraparesia espástica tropical (TSP) o mielopatía asociada al HTLV 1 (HAM).<sup>2,11</sup> TSP es una enfermedad progresiva crónica desmielinizante de la médula espinal y la sustancia blanca del SNC que afecta principalmente a adultos. La sintomatología inicial incluye debilidad de los miembros inferiores (más raramente de los superiores), dolor lumbar, incontinencia urinaria e impotencia, así como progresiva rigidez en la marcha y espasticidad, incluso ataxia en estadios avanzados de la enfermedad; además síntomas sensoriales (quemazón) e hiperreflexia de las extremidades inferiores.<sup>7,11</sup>

## Paraparesia Espástica Tropical en Ecuador

De acuerdo a la bibliografía científica indexada, TSP es una patología presente en Ecuador desde al menos hace casi dos décadas. Los estudios pioneros del Dr Tomás Alarcón y sus colaboradores reportan casos de TSP en sendas publicaciones en los años 2001 y 2002.<sup>12,13</sup> El estudio de casos clínicos más extenso en el Ecuador data de 2007; nuevamente, el grupo de investigación del Dr Tomás Alarcón reporta 45 casos clínicos de infección por HTLV-1 y TSP asociada.<sup>14</sup> Además, cabe destacar que en dicho estudio 36 de los 45 pacientes de TSP (80%) eran afroecuatorianos, mayoritariamente de la provincia de Esmeraldas, confirmando la alta asociación de esta patología con las comunidades afrodescendientes de América.<sup>2,7,15-17</sup>

En fechas más recientes, nuestro grupo de investigación ha reportado 5 nuevos casos de TSP. En este caso, las muestras fueron enviadas desde diferentes centros de salud de Guayaquil, Santo Domingo de los Tsáchilas

y Esmeraldas al Laboratorio de Virología de Instituto Nacional de Salud Pública e Investigación, donde fueron confirmados positivos para HTLV-1 por ELISA, inmunofluorescencia y PCR.<sup>18</sup>

En definitiva, los diversos reportes sobre casos clínicos TSP en Ecuador apoyan la hipótesis de la endemidad de la infección por HTLV-1 en Ecuador y la necesidad de mejorar el diagnóstico de las patologías asociadas como la TSP, teniendo en cuenta además que afectaría principalmente a comunidades afrodescendientes de áreas desatendidas del país.

## Prevalencia del virus HTLV-1 en Ecuador

De acuerdo a un reciente reporte técnico sobre la distribución mundial de HTLV-1 del Centro Europeo para Control y Prevención de Enfermedades, Ecuador es incluido dentro de la categoría de países con ausencia de información fiable sobre la epidemiología de HTLV;<sup>2</sup> a diferencia de los países vecinos Perú y Colombia donde existen varias publicaciones al respecto, en las que se han reportado altas prevalencias de HTLV 1 de hasta un 13.9%.<sup>7,15-17</sup>

Antes de la publicación del reporte sobre distribución mundial del HTLV-1, sólo existía un estudio del año 1994 sobre prevalencia de HTLV-1 en individuos asintomáticos en Ecuador.<sup>19</sup> Dicho estudio se realizó con un tamaño muestral de 142 individuos de etnias afroecuatoriana y chachi. Se empleó un ELISA comercial para la identificación de seropositivos para HTLV-1, los cuales fueron confirmados por la técnica de Western Blot. La prevalencia de HTLV-1 que se reportó fue del 2.8%, indicativa de la endemidad de este virus al menos en poblaciones afrodescendientes e indígenas del Ecuador.

Nuestro grupo de investigación ha reportado recientemente una prevalencia para HTLV-1 del 3,5% en población afrodescendiente del cantón Borbón en la provincia de Esmeraldas.<sup>20</sup> Dada la alta incidencia de casos de TSP en esta zona,<sup>14</sup> llevamos a cabo un muestreo de un total de 227 individuos asintomáticos de etnia afroecuatoriana. Todos los individuos seropositivos para prueba de ELISA fueron confirmados por inmunofluorescencia y PCR, confirmando la alta prevalencia en población afrodescendiente ya reportada en el estudio de 1994.<sup>19,20</sup>

Nuevamente, los dos estudios epidemiológicos sobre seroprevalencia de HTLV-1 en Ecuador, pese a sus limitaciones, apoyan la hipótesis de la endemidad de este virus en el Ecuador y la necesidad de implementar programas de estrategia y control epidemiológico a escala nacional.

## Riesgo real de contagio de HTLV-1 por transfusiones sanguíneas o donaciones de órganos en Ecuador

Hay que destacar que en nuestros países vecinos Perú y Colombia la epidemiología del HTLV-1 es mucho

mejor conocida que en Ecuador.<sup>2</sup> El reconocimiento del carácter endémico de este virus ha llevado a las autoridades sanitarias de dichos países a implementar el tamizaje de bancos de sangre para descartar donantes infectados con HTLV-1 y evitar la diseminación del virus.<sup>7,8,15</sup> Sin embargo, en Ecuador no se realiza dicho tamizaje en bancos de sangre ni de órganos. El riesgo de contagio con HTLV-1 vía transfusión sanguínea o trasplante de órganos es una realidad en Ecuador. En una publicación del año 2016, la Dra Montesdeoca-Andrade y sus colaboradores describen un reporte de caso clínico de TSP en el Hospital Carlos Andrade Marín de Quito. Un individuo de 40 años de edad desarrolló TSP transcurridos 24 meses desde la recepción de un trasplante de riñón de un donante infectado con HTLV-1.<sup>10</sup>

Casos como el descrito en el párrafo anterior señalan nuevamente la necesidad de implementar programas de estrategia y control epidemiológico del HTLV-1 en Ecuador, con especial énfasis al tamizaje de bancos de sangre y órganos.

### Conclusiones

Por todo lo expuesto anteriormente, la infección por HTLV-1 y sus patologías asociadas como la TSP son enfermedades desatendidas en el Ecuador. Además, las poblaciones indígenas y afrodescendientes son consideradas poblaciones de riesgo para la infección por HTLV-1, y en el caso de Ecuador, de acuerdo al al último censo de 2010, dichas poblaciones constituyen aproximadamente un 4% y 3% del total de la población, respectivamente.

Esperamos que este trabajo ayude a visualizar la necesidad que de manera urgente las autoridades sanitarias ecuatorianas, de forma similar a lo que realizan países vecinos como Perú o Colombia, implementen sencillas estrategias para el control y prevención de esta infección, en particular el tamizaje de bancos de sangre y órganos para evitar la propagación del virus HTLV-1.

### Referencias

1. de The G and Bomford R. An HTLV-I vaccine: why, how, for whom? *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1993; 9(5):381–6.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Geographical distribution of areas with a high prevalence of HTLV-1 infection. Stockholm: ECDC. 2015.
3. Gessain A and Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol*. 2012. 3:388.
4. Murphy EL, Cassar O and Gessain A. Estimating the number of HTLV-2 infected persons in the world. *Retrovirology*. 2015. 12(Suppl 1):O5.
5. Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Castro-Costa CM, Murphy EL, Sabino EC, Hisada M, et al.

HTLV in the Americas: challenges and perspectives. *Rev Panam Salud Publica*. 2006; 19(1):44–53.

6. Murphy EL, Wilks R, Hanchard B, Cranston B, Figueroa JP, Gibbs WN, et al. A case-control study of risk factors for seropositivity to human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Jamaica. *Int J Epidemiol*. 1996; 25(5):1083–9.
7. Gotuzzo E, Verdonck K, González E and Cabada M. Virus Linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1): una infección endémica en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2004. 21(4).
8. Alessio L, Minichini C, Starace M, Occhiello L, Caroprese M, Di Caprio G, et al. Low prevalence of HTLV1/2 infection in a population of immigrants living in southern Italy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018. 12(6): e0006601.
9. Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*. 2005; 24(39):6058–68.
10. Montesdeoca-Andrade MJ, Correa-Diaz EP, Buestán M E. HTLV-1-associated myelopathy in a solid organ transplant recipient. *BMJ Case Rep*. 2016. doi:10.1136/bcr-2016-215243.
11. Goncalves DU, Proietti FA, Ribas JGR, Araujo MG, Pinheiro SR, Guedes AC, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010. 23, p. 577–89.
12. Alarcon AT, Alarcón GT, Román CG. Infección Neurológica por HTLV-1. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2001;10:76–80.
13. Alarcón-Guzmán T and Alarcón-Avilés T. Tratamiento de la Paraparesia Espástica Tropical con Pentoxifilina: Estudio Piloto. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2002. 11 (1).
14. Alarcón T, Hidalgo C, Aguirre R, Díaz E, Santibáñez R and Navas C. Mielitis Crónica por HTLV1: Resultados en 45 Casos Estudiados. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2007. 16 (3).
15. Trujillo JM, Concha M. Muñoz A, Bergonzoli G, Mora C, Borrero I, Gibbs CJ and Arango C. Seroprevalence and Cofactors of HTLV-I Infection in Tumaco, Colombia. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 1992. 8 (5).
16. Domínguez MC, Salcedo M and García-Vallejo F. Serological and virological evaluation of human T-lymphotropic virus type 1 infection in family groups from Tumaco, Colombia. *Biomédica*. 2015. 35: p 337-346.
17. Bermúdez-Forero MI, Berrío-Pérez M, Herrera-Hernández AM, Rodríguez-Rodríguez MJ, García-Blanco S, Orjuela-Falla G, Beltrán M. Prevalencia de la infección con el virus linfotrópico de células T humanas de tipo 1 y 2 en donantes de sangre en Colombia, 2001-

- 2014: implicaciones sobre la seguridad de la transfusión. *Biomédica*. 2016. 36(Supl.2):194-200.
18. Mosquera-Herrera CE, Aspiazu-Miranda EP, de Waard JH and Garcia-Bereguain MA. HTLV-1/2 virus infection confirmed by serology and provirus DNA detection in tropical spastic paraparesis Ecuadorian patients. *Infectio*. 2019. In press.
  19. Guderian R, Guevara A, Cooper P, Rugeles MT and Arango C. HTLV-1 infection and tropical spastic paraparesis in Esmeraldas Province of Ecuador. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1994. 88; 399-400.
  20. Mosquera-Herrera CE, Aspiazu-Miranda EP, De Waard JH and Garcia-Bereguain MA. A high prevalence of Human T-lymphotropic virus (HTLV 1/2) infection among Afro-descendants in Ecuador shows the need for the implementation of surveys and control programs. *Infection and Drug Resistance*. 2019. Jul 8; 12:1969-1974. doi: 10.2147/IDR.S204334.

# Las Aquaporinas y el Sistema Nervioso Central.

## *Aquaporins and Central Nervous System.*

Samsara López-Hernández<sup>1</sup>, Carlos Alberto Rodríguez-Arias<sup>2</sup>

---

### Resumen

El descubrimiento de las acuaporinas, que constituyen una familia de proteínas integrales de membrana, ha supuesto un cambio con respecto a la comprensión del transporte de agua en las membranas biológicas. La más importante es la acuaporina 4 (AQP4) en la que nos centraremos a continuación, aunque existen otras dos acuaporinas la 1 y la 9. Estas acuaporinas tienen una gran importancia en la fisiología del control del volumen celular y los mecanismos de control osmótico de las células. También en el control del flujo de glicerol y otros solutos. Además, las alteraciones en su funcionamiento se han relacionado con distintas enfermedades del sistema nervioso central como la neuromielitis óptica, el edema cerebral, la hipertensión intracranial idiopática o la hidrocefalia crónica del adulto entre otras. Se realiza una revisión sobre este tema.

**Palabras clave:** Aquaporins. Aquaporin 1. Aquaporin 4. Cerebrospinal fluid. System nervous central. Intracranial hypertension.

### Abstract

The discovery of aquaporins, which constitute a family of integral membrane proteins, has meant a change with respect to the understanding of water transport in biological membranes. The most important is aquaporin 4 (AQP4) which we will focus on below, although there are two other aquaporins, 1 and 9. These aquaporins are of great importance in the physiology of cell volume control and osmotic control mechanisms of the cells. Also in the control of the flow of glycerol and other solutes. In addition, alterations in its functioning have been related to various diseases of the central nervous system such as neuromyelitis optica, cerebral edema, idiopathic intracranial hypertension or chronic hydrocephalus of the adult among others. A review is made on this topic.

**Keywords:** Aquaporin 1. Aquaporin 4. Cerebrospinal fluid. System nervous central. Intracranial hypertension.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 2, 2019

---

### Introducción

Hace varias décadas, se creía que el paso de moléculas de agua a través de las membranas biológicas se llevaba a cabo por difusión simple. Esta hipótesis tenía sentido debido al pequeño tamaño de las moléculas de agua. Sin embargo, células como las renales podían mantener un transporte de agua a altas velocidades y ser inhibido por moléculas de mercurio, lo cual hizo pensar en la existencia de unos “poros o conductos” que permitieran dicho proceso. Fue entonces cuando en 1985, Benga et al.<sup>1</sup> descubrieron una proteína de 32 kDa en la membrana de los eritrocitos, que fue el primer canal de agua, hallazgo que fue publicado en 1986. En 1992, Peter Agre et al.<sup>1,2</sup> encontraron la misma proteína, la purificaron y comprobaron además que la membrana plasmática de los eritrocitos tenía una alta densidad de estas proteínas y que la conferirían una alta permeabilidad al paso de agua. La proteína se

denominó en primer lugar CHIP28, acrónimo del inglés channel-forming integral protein de 28 kDa, que tras su clonaje y secuenciación fue sugerido el nombre de acuaporina 1 (AQP1), el cual fue adoptado oficialmente por la Organización del Genoma Humano en 1997. En 1994, los grupos de Agre y Verkman<sup>2</sup> de forma independiente describieron que en el cerebro se expresaba una acuaporina cDNA específica en elevada cantidad llamada en primer lugar por el grupo de Verkman, canal de agua insensible al mercurio (MIWC) que fue después denominada acuaporina 4 (AQP4) localizándose por inmunofluorescencia en endotelios y astrocitos del cerebro.

Las acuaporinas<sup>1-6</sup> son una familia de proteínas integrales de membrana que facilitan el transporte rápido y altamente selectivo de moléculas de agua a través de las membranas plasmáticas celulares. Existen 14 tipos, de los cuales 8 transportan exclusivamente agua y el resto, las

---

<sup>1</sup>MIR-2 Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (España).

<sup>2</sup>Servicio de Neurocirugía en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (España)

Correspondencia:

Samsara López-Hernández

MIR-2 Medicina Familiar y Comunitaria

Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (España)

E-mail: samsara\_lopez@hotmail.com

acuagliceroporinas, también glicerol y otros pequeños solutos polares. Todas poseen una estructura molecular común y las mutaciones en sus genes dan lugar a procesos fisiopatológicos conocidos. In vivo en las células cerebrales se han identificado la AQP1, la AQP4 y la AQP9<sup>4</sup>. La AQP1 está involucrada en la formación del líquido cefalorraquídeo y se encuentra presente en altas concentraciones en la membrana plasmática de las células epiteliales del plexo coroideo, tercer y cuarto ventrículos. Así mismo, se sitúa en las células endoteliales vasculares de todo el organismo pero está ausente en el endotelio cerebrovascular a excepción de los órganos circunventriculares entre los que se encuentran la eminencia media, la cresta supraóptica, el órgano subcomisural, el órgano subfornical, el área postrema, los plexos coroideos, la glándula pineal y la neurohipofisis. La AQP4 es la más abundante de las tres, hallándose principalmente en los podocitos astrocitarios y cuya función es controlar los movimientos de agua en el cerebro, se piensa que también está implicada en la formación del edema cerebral, migración astrocitaria, actividad neuronal y adhesión entre astrocitos y células endoteliales. La AQP9 se le atribuye una implicación en procesos energéticos metabólicos que facilitarían la difusión del lactato de los astrocitos a las neuronas y participarían también en el aclaramiento del exceso de lactato en condiciones patológicas.

De esta forma, se plantea si existe una relación entre las alteraciones moleculares en las acuaporinas y diversos procesos fisiopatológicos del SNC donde éstas intervienen en el transporte selectivo de agua a través de las membranas plasmáticas.

### **Objetivos**

1. Revisar la bibliografía existente en relación a las AQPs y su implicación en procesos fisiopatológicos del SNC.
2. Revisar cada uno de los procesos fisiopatológicos relacionados con las AQPs.

### **Desarrollo**

#### Estructura y Localización

La acuaporina 4<sup>2,3,5,6,7</sup> se dispone en la membrana plasmática en forma de tetrámeros. Cada monómero que lo conforma es de 30kDa, tienen seis dominios helicoidales transmembrana que rodean un poro, que contiene los residuos de Asparagina-Prolina-Alanina (NPA) y tiene un diámetro de 2,8Å, el cual es menos estrecho en las acuaporinas 3,7 y 9 (3,4Å) siendo éstas además transportadoras de glicerol. La gran selectividad por el agua a parte de deberse a la estrechez del poro, se debe también a la carga positiva de un residuo de Arg donde existe un estrechamiento de la proteína que impide el paso de cationes junto con los dipolos eléctricos formados por las

hélices cortas de los bucles que proporcionan cargas positivas que repelen cualquier protón que haya podido escapar a través del poro.

Existen dos isoformas<sup>3,4,6</sup> de la AQP4, M1 o Aqp4a tiene 323 aminoácidos y no da lugar a OAPs (del inglés orthogonal arrays of particles) o matrices que se visualizan mediante microscopía electrónica de criofractura como conjuntos ensamblados de partículas. La isoforma M23 o Aqp4c posee 301 aminoácidos y en cambio, si forma OAPs. Ambas isoformas presentan una permeabilidad al agua similar. Es posible que existan isoformas menores adicionales en algunas especies.<sup>3</sup> Los monómeros AQP4 pueden estar formados de las isoformas M1 o M23 dando lugar a homotetrámeros o bien heterotetrámeros cuando se produce la combinación de ambos.<sup>6</sup>

Parece ser que la formación de OAPs se produce a través de asociaciones intermoleculares N-terminales entre moléculas M23, las cuales no aparecen en la isoforma M1 por la diferencia de residuos de aminoácidos. Su concentración en las membranas podocitarias está en torno a las 500-600/μm<sup>2</sup>. Aunque el significado biológico de las OAPs no se comprende completamente, existe evidencia de que las OAPs pequeñas y móviles facilitan la migración de los astrocitos, mientras que las OAP más grandes y menos móviles están involucradas en la polarización de la AQP4 a los podocitos de los astrocitos a través de interacciones con proteínas de anclaje, incluyendo α-sintrofina y el complejo distroglicano. Su función, aunque aún en estudio, parece ser la de aumentar la permeabilidad al agua, mejorar la adhesión celular, participar en la toxicidad del complemento (se unen a C1q) y formar parte en la fisiopatología de la neuromielitis óptica. Los autoanticuerpos anti-AQP4 de inmunoglobulina G (IgG) van dirigidos contra esta proteína.<sup>2,3,5</sup>

El gen de la AQP1<sup>1</sup> se localiza en el brazo corto del cromosoma 7 mientras que el de la AQP4<sup>5</sup> en el cromosoma 8. La distribución de la AQP4<sup>4,5</sup> en nuestro organismo se corresponde en el cerebro con el área periventricular, el área periacueductal y la sustancia gris, en la sustancia blanca de la médula espinal; y en menor proporción en músculo esquelético, núcleo supraóptico, células parietales gástricas, células de sostén (astrocitos y epéndimo del sistema nervioso central, células de Müller en retina y células de Claudio-Hensen en el oído).

Así mismo, se conoce que la AQP4 mantiene una distribución polarizada en las membranas<sup>2,3,6</sup> y se encuentra en altas concentraciones en los podocitos astrocitarios en el compartimento adluminal. Esta elevada concentración se debe a varios mecanismos de anclaje, entre ellos a su interacción con el complejo de glucoproteínas asociadas a la distrofina (DAPC) como la α-sintrofina, α-distrobrevina y α-distroglicano. Actualmente se conoce que déficits en distrofina muestra un pool de AQP4 reducido.

## Procesos Fisiopatológicos Implicados

### Neuromielitis óptica o enfermedad de Devic

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad autoinmune conocida también como enfermedad de Devic's, con afectación de la médula espinal y nervio óptico, presentando síntomas ceguera, dolor ocular, dolor radicular, paraplejía, espasmos. Se pensaba que formaba parte de la esclerosis múltiple, sin embargo, se ha descubierto que es una entidad diferente y que presenta la característica particular de tener anticuerpos anti-acuaporina 4 (IgG-NMO)<sup>8,12-16</sup> La mayoría de los pacientes que desarrollan NMO suelen ser mujeres y su edad de inicio es variable desde la infancia hasta la edad adulta aunque es mucho más frecuente en personas jóvenes.

Los anticuerpos anti-acuaporina 4 son predominantemente del subtipo inmunoglobulina G1 y se unen a tres epítomos de conformación tridimensional en los bucles extracelulares de AQP4, produciendo daño astrocitario por citotoxicidad dependiente del complemento. Los epítomos de IgG específicos parecen estar localizados en los tres bucles extracelulares de AQP4. La IgG específica se une a ambos tetrámeros de AQP4 y a OAPs, aunque generalmente con mayor afinidad a OAPs<sup>9,10,15</sup> Estos anti-IgG1 no atraviesan la barrera hematoencefálica en sujetos normales pero si pueden atravesar la placenta y se ha demostrado que son sintetizados fuera del SNC.<sup>11,12</sup> Los canales de acuaporina 4 están presentes en los astrocitos y son diana de una activación del sistema inmune, mediada principalmente por linfocitos T y B y el sistema del complemento.<sup>8,11-16</sup>

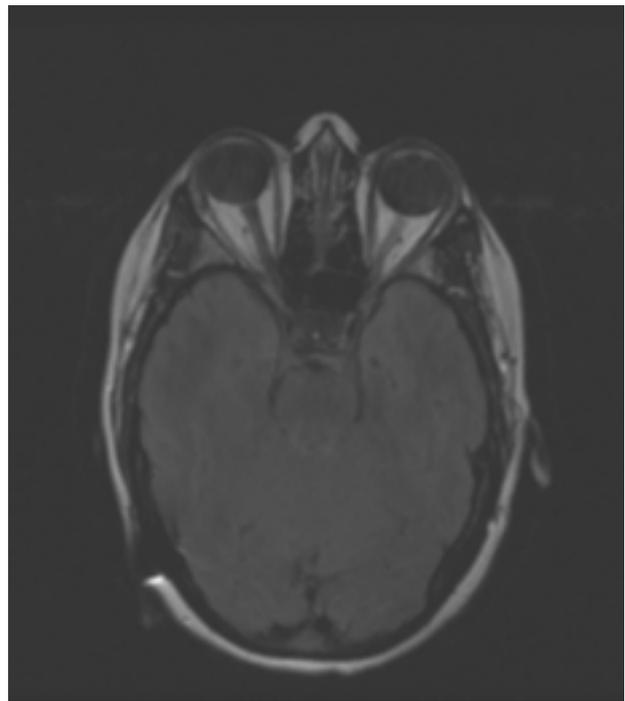
El diagnóstico se basa en los criterios publicados en 2006 por Wingerchuk<sup>8,12,13,14,16</sup> y basta con la presencia de dos de ellos para realizar el diagnóstico. Incluyen: una mielitis aguda, neuritis óptica y al menos uno de los siguientes criterios: lesión de alguno de los tres segmentos de la médula espinal, no cumplir criterios de diagnóstico para EM o presentar anticuerpos anti-AQP4 en suero.

A nivel molecular, en la NMO se conocen mutaciones missense presentes en dos diferentes alelos en los residuos de Arg19 que pueden dar lugar a cambios en la estructura de la isoforma M1 de la AQP4 en el extremo N-terminal o afectar a la regulación de los procesos de transcripción y traducción de la isoforma M23. En cuanto a la isoforma M1, las mutaciones missense que dan lugar a proteínas truncadas afectan desde el residuo 17 al 21 (Cys-Ser-Arg-Glu-Ser) y dan lugar a fallos en la formación de los OAPs. Los residuos de arginina adyacentes a los pares de cisteínas en el extremo N-terminal son un lugar frecuente de palmitolación de proteínas de las membranas plasmáticas. Se piensa que aminoácidos, tales como arginina o lisina, facilitan la palmitolación. Así mismo, la palmitolación de la AQP4 puede impedir la interacción molecular entre los tetrámeros que se requieren para la formación de OAPs.<sup>17,18,19</sup>

Actualmente, las terapias para tratar la NMO se basan en la utilización de inmunomoduladores (como Rituximab) e inmunosupresores (por ejemplo, esteroides y azatioprina).<sup>18,14</sup> Otras estrategias serían la utilización de Eculizumab o bien de Aquaporumab,<sup>3,7,8,12,13,15,17</sup> un anticuerpo monoclonal de alta afinidad dirigido específicamente contra los AQP4-IgG específicos, que se une con firmeza a la AQP4 por mutación de su región Fc para eliminar la citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC) y complemento (CDC). Además Aquaporumab no interfiere con la permeabilidad al agua en los canales de acuaporina de los astrocitos y su toxicidad es mínima al ser altamente selectivo. Se puede utilizar tanto en la fase aguda, para detener la progresión de la enfermedad; como en la de mantenimiento, reduciendo la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones.<sup>18</sup>

### Hipertensión intracraneal idiopática (HII)

También conocida como Hipertensión endocraneal benigna o Pseudotumor cerebri, es una patología que se caracteriza por afectar principalmente a mujeres jóvenes en edad fértil y cursar con cefalea y alteraciones visuales (Figura 1). El sobrepeso suele ser la regla llegando en ocasiones a tratarse de obesidad tipo II. En la RMN se observa una disminución del tamaño ventricular asociado en su mayoría a una estenosis del seno sigmoide. Los registros de presión del LCR presentan unas cifras superiores a los 20 mmHg.



**Figura 1.** RM craneal, corte axial en secuencia T2 FLAIR, donde se observa una ectasia bilateral de los nervios ópticos, en paciente afecto de hipertensión intracraneal idiopática

Múltiples estudios han intentado relacionar la etiología de la enfermedad con variantes genéticas de la AQP4, incluidos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs). Kerty et al.,<sup>1</sup> utilizó una cohorte noruega y analizó la expresión génica de los SNPs y los mecanismos responsables de la regulación post-transcripcional, no encontrando una asociación estadísticamente significativa. Fue atribuido, en gran medida, al limitado tamaño de la muestra (n=28). Tampoco halló resultados significativos en su estudio Friedman et al.<sup>21,22</sup> Este consistía en demostrar la presencia de anticuerpos anti-AQP4 en el LCR de pacientes con HII. Si obtuvieron resultados significativos en relación a la participación de la AQP1 en el peso, Stiebel-Kalish et al.<sup>23</sup> demostrando que la deficiencia en AQP1 está asociada a un fallo en la ganancia de peso ya que los ratones knockout AQP1 que fueron alimentados con una dieta al 50% de materia grasa, sólo aumentaron un 4% su peso en comparación con los ratones de tipo salvaje que lo hicieron en un 46%.

#### Hidrocefalia crónica del adulto o hidrocefalia de presión normal (HPN)

La hidrocefalia es una acumulación anormal de líquido cefalorraquídeo (LCR) que aumenta la presión en el interior de la cavidad intracraneal y comprime el cerebro lesionándolo a veces de forma irreversible. Una variedad es la HPN caracterizada por acúmulo de LCR y presión normal, clínicamente se presenta con la triada de Hakim: demencia, incontinencia urinaria y marcha apráxica. Su etiología es desconocida pero la posibilidad de desarrollarla es alta, sobre todo si el paciente ha sufrido una hemorragia subaracnoidea, un traumatismo craneoencefálico, una infección, un tumor o complicaciones de la cirugía.<sup>24</sup>

Este origen idiopático, ha motivado la aparición de diferentes estudios intentando esclarecer una posible explicación fisiopatológica, relacionándola en algunos de ellos con alteraciones cuantitativas o estructurales de las moléculas de acuaporina, marcando por consiguiente el objetivo de clarificar si éstas son causa de la patología o si se trata de un mecanismo adaptativo de protección frente a la misma. Bloch et al.,<sup>24,25</sup> estudiaron ratones knockout AQP4 a los cuales se indujo una hidrocefalia mediante inyección de caolín en la cisterna magna, presentando una supervivencia menor que los control, observándose así el papel protector de la AQP4. En cuanto a la AQP1, Silverberg et al.<sup>26</sup> demostraron que la producción de LCR está disminuida en pacientes con HPN constituyendo un mecanismo adaptativo de defensa para evitar el incremento de la presión intracraneal (PIC). Mao et al.,<sup>27</sup> al inducir hidrocefalia con una inyección de caolín, los knockout AQP1 mostraron una reducción del 25% en la tasa de secreción de LCR, una reducción de la permeabilidad osmótica del epitelio del plexo coroideo y la disminución de la PIC. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la AQP1 facili-

ta la secreción de líquido cefalorraquídeo en los ventrículos cerebrales por el plexo coroideo y el papel de posibles inhibidores de AQP1 en el tratamiento de la hidrocefalia.

#### Edema cerebral

El edema vasogénico aparece cuando existe un daño de la barrera hematoencefálica y como consecuencia el agua y algunas proteínas plasmáticas entran al parénquima cerebral desencadenando un desbalance en la presión hidrostática, es por tanto, primordialmente una expansión del espacio intersticial. La evidencia de que la AQP4 participa en la eliminación de líquido intracerebral se basaría en que la infusión de LCR en animales de experimentación deficientes en AQP4 da lugar a un incremento de la PIC que es mayor en animales de experimentación donde la AQP4 está completamente ausente.<sup>3,28,29</sup> Estos hallazgos sugieren que el exceso de agua cerebral en el edema vasogénico se elimina mediante una ruta dependiente de AQP4. Además, los ratones knockout AQP4 tuvieron un mayor aumento del ventrículo.<sup>3</sup>

El edema citotóxico se caracteriza por una acumulación de agua en el citosol, a consecuencia de perturbaciones en la distribución normal de iones y sustancias osmóticas orgánicas a consecuencia de situaciones patológicas. Un hallazgo importante es el aumento de volumen de los podocitos astrocitarios, que es donde se encuentran los canales de AQP4. Ratones de laboratorio AQP4 knockout, ataque isquémico cerebral y meningitis bacteriana mostraron un descenso del edema cerebral al disminuir la inflamación cerebral causada por la hiperhidratación. La acidosis láctica también representa un papel importante en el edema citotóxico. En ratas de laboratorio, se ha observado aumento de volumen de astrocitos producida por el ácido láctico y un incremento de la expresión de AQP4 y de la permeabilidad de la AQP9.<sup>27</sup>

Por ejemplo, la eliminación de AQP4 en ratones es beneficiosa en un modelo de aplastamiento medular donde el edema puede ser principalmente citotóxico, pero perjudicial en un modelo de contusión donde el edema es principalmente vasogénico. Esta diferencia entre ambos tipos de edemas, puede ser causada por la diferencia osmótica del medio, siendo este gradiente el que va a determinar la dirección del flujo de agua mediante el transporte pasivo a través de la AQP4.<sup>3</sup>

#### Otros procesos implicados

Durante la **isquemia**, los tejidos se ven desprovistos de su aporte de oxígeno y glucosa necesarios para llevar a cabo sus procesos metabólicos y energéticos dando lugar a una alteración en la cadena respiratoria con aumento del complejo I y alteración de la bomba ATPasaNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> aumentando los niveles intracelulares de Na<sup>+</sup> y los extracelulares de K<sup>+</sup>. En el cerebro, el exceso de K<sup>+</sup> extracelular es regulado por los astrocitos a través de sus uniones es-

trechas o *zonula occludens*. Pero en situación de isquemia, este proceso se ve comprometido y el K<sup>+</sup> se acumula en su interior, atrayendo también al Cl<sup>-</sup> para mantener la electro negatividad y al agua que sigue su potencial químico, incrementando aún más el volumen del astrocito. A su vez, también puede ocurrir, que la parte de la glucosa remanente se transforme por la vía anaerobia en lactato como se ha demostrado en diversos estudios *in vitro* en los que además se ha visto que este exceso de lactato aumenta la expresión de AQP4.<sup>30</sup>

En los **traumatismos craneoencefálicos y medulares**, puede aparecer una alteración en la secreción de la hormona antidiurética<sup>28</sup> que genera hiponatremia y contribuye a aumentar el edema. La expresión de la AQP4 en estos casos, se encuentra aumentada.

Los **astrocitomas** son los tumores primarios del sistema nervioso central más frecuentes. Histológicamente, se clasifican en cuatro grados (I-IV) según su malignidad, siendo el tipo IV (glioblastoma multiforme) el más frecuente y agresivo. En el estudio realizado por Isoardo et al.<sup>31</sup> se demuestra una alta expresión de AQP4 en los astrocitomas, principalmente en el glioblastoma multiforme y se explica la relación que puede existir entre la AQP4 y los ataques epilépticos que sufren los pacientes con este tumor, comprobándose que una expresión reducida de AQP4, se asocia a un menor riesgo de convulsiones en estos pacientes. Otros estudios se centraron en la invasión y migración de células cancerosas como el llevado a cabo por Ding et al.,<sup>31-34</sup> donde la reducción de la AQP4 inhibe la expresión de la metaloproteína 2 (MMP-2) (cuyos niveles cuando están elevados se correlacionan con invasión celular y metástasis).

En los **meningiomas**, aproximadamente el 60% de los pacientes desarrollan edema peritumoral, que es una importante complicación del mismo agravando la sintomatología del paciente. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) tiene entre sus funciones incrementar la permeabilidad vascular e inducir angiogénesis, que guarda relación con la formación del edema en los meningiomas y a su vez la expresión de la AQP4 está en relación con dicho factor. Relacionando estos conceptos se encuentra el estudio de Wang et al.,<sup>35</sup> donde se demostró que la AQP4 y el VEGF sus niveles están aumentados en los pacientes con edema peritumoral y que el VEGF era capaz de penetrar en este área e inducir el edema, pero el mecanismo exacto por el cual se produce la interacción con la AQP4 aún no está claro.

La **enfermedad de Alzheimer** es la forma más común de demencia. Se trata de un trastorno neurodegenerativo progresivo que se caracteriza por la presencia de depósitos de material amiloide en el cerebro y la reducción progresiva de la producción cerebral de acetilcolina que condiciona un deterioro en las actividades mentales vinculadas con la memoria y el pensamiento. En el estudio de Wilcock et al.,<sup>36</sup> en autopsias cerebrales demostró la reduc-

ción de AQP4, canales de potasio Kir4.1 y distrofina. En el estudio de Xiao et al.,<sup>36,37</sup> se comprobó, *in vivo*, cómo la supresión del gen de la AQP4, impide el aclaramiento de β-amiloide del parénquima cerebral y exacerba los problemas en el aprendizaje y memoria.

La **enfermedad de Parkinson** es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por la presencia de temblor, bradicinesia, inestabilidad de la marcha y rigidez. Intentando relacionar su fisiopatología con las AQP4, el estudio de Xiao et al.,<sup>37,38</sup> demostró en el plasma de estos pacientes un descenso en los niveles del mRNA de la AQP4, en comparación con sujetos normales. Así mismo, la delección del gen de la AQP4 da lugar a una pérdida de neuronas dopaminérgicas e inflamación de la microglia.

Existen evidencias que relacionan la patogénesis de la **depresión** con la neurogénesis del hipocampo. De hecho, fármacos como la fluoxetina, promueven este proceso. La delección del gen de la AQP4 suprime lo anterior como se ha podido comprobar en animales de experimentación.<sup>37</sup>

La **mielinolisis central pontina** es un trastorno caracterizado por la desmielinización de la sustancia blanca cerebral, sobre todo en el tronco del encéfalo. En el estudio de Popescu et al.,<sup>39</sup> se plantea la hipótesis de que en algunos pacientes la pérdida de la AQP1 y AQP4 podría representar un mecanismo de protección por el cual los astrocitos evitan la pérdida de agua y previenen la activación de la apoptosis desencadenada por el descenso del volumen celular.

Se ha podido demostrar la relación que existe entre el edema y la hiperexcitabilidad que da lugar a susceptibilidad a las **crisis epilépticas**.<sup>40</sup> Un estudio *in vitro*, que explica el mecanismo por el cual la hiponatremia ocasiona un aumento de volumen de los astrocitos que reduce el espacio extracelular e induce crisis convulsivas. Otro estudio<sup>28,40</sup> plantea que la furosemida, que inhibe el cotransportador Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>, aumenta el volumen de los astrocitos, acumulando K<sup>+</sup> y dando lugar a hiperexcitabilidad neuronal. Por último se demostró que los ratones knockout sin AQP4, eran más susceptibles al pentilentetrazol que los ratones control, presentando unas convulsiones de mayor duración, de menor umbral de aparición pero de menor tasa de mortalidad, ya que se libera el exceso de K<sup>+</sup> al espacio extracelular y la capacidad de los astrocitos es reducida.<sup>28</sup>

La encefalopatía hepática consiste en un trastorno en el cual se produce un empeoramiento de la función cerebral que acontece cuando el hígado ya no es capaz de eliminar las sustancias tóxicas de la sangre. El amoníaco, que es producido por el cuerpo cuando las proteínas se digieren, es una de las sustancias dañinas que normalmente el hígado transforma en inofensiva y en el cerebro solamente los astrocitos eliminan el exceso de amonio a través de la enzima glutamina-sintetasa que hace que el amonio se derive a la síntesis de glutamina. Como consecuencia de la hiperamonemia que da lugar esta enfermedad, se produce un cuadro de estrés oxidativo, daño en las membranas

celulares y daño mitocondrial, sobrecarga de agua e iones que causan edema. En animales de experimentación, se ha encontrado en sus astrocitos daño mitocondrial que induce sobreexpresión de AQP4 que puede favorecer el edema característico de esta enfermedad.<sup>28</sup>

### Fármacos

En los últimos años se ha incrementado el interés hacia las terapias dirigidas a la acuaporina, pero el resultado obtenido hasta el momento es limitado. Algunas acuaporinas son inhibidas por iones de metales pesados reactivos al sulfhidroilo, como el mercurio y el oro, aunque los compuestos que contienen metales pesados generalmente no son adecuados para su uso en células vivas debido a su toxicidad y reactividad a las proteínas no selectivas. Hay que destacar que la AQP4 no está inhibida por los compuestos que contienen metales pesados porque carece de un residuo de cisteína clave que se encuentra en casi el resto de las acuaporinas. Varios compuestos se han aceptado como inhibidores de la AQP1 como el tetraetilamonio (TEA), la azetazolamida y varios diuréticos de asa. Estos mismos compuestos la bumetanida y su análogo AqB013, inhiben también a la AQP4. Además, se han notificado múltiples fármacos anti-epilépticos, que no están relacionados químicamente, que son inhibidores de la AQP4 como la zonisamida, la lamotrigina, la fenitoína y el topiramato.<sup>3</sup> A priori resulta difícil de creer que una amplia variedad de inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos, anti-epilépticos y otros fármacos comunes sin una composición química relacionada con la AQP4 pueda inhibirla, como se intenta demostrar en los estudios de Verkman et al.<sup>3</sup> pero no tuvieron éxito.

Se ha descrito que la administración de bumetanida intratecal tendría efectos beneficiosos en el manejo del edema cerebral por inhibición moderadamente selectiva de ambas acuaporinas 4 y 1.<sup>3</sup>

La molécula TGN-020<sup>3</sup> se identificó como un inhibidor de la AQP4 mediante un enfoque de detección virtual basado en la similitud en las características estructurales de los inhibidores de la anhidrasa carbónica y anti-epilépticos descritos previamente. Se informó que la inyección intraperitoneal de TGN-020 en dosis altas (200 mg / kg) reducía el edema cerebral producido por la isquemia y se describió una disminución de volumen del infarto en un modelo de ictus isquémico de rata tratado con TGN-020. Una patente presentada por Aeromics<sup>3</sup> describe un compuesto, IMD-0354<sup>3</sup> que inhibe la AQP4 y reduce la PIC en ratones después de la administración de agua. Un profármaco de fenol fosfato de IMD-0354 redujo la inflamación cerebral en un modelo de ratón que presentaba accidente cerebrovascular isquémico.

Los investigadores de Aeromics<sup>3</sup> publicaron que una molécula llamada AER271 es otro profármaco del inhibidor de AQP4 que bloquea la activación inducida por AQP4 de las células T. Si bien su estructura no se ha descrito, es

probable que se encuentren en la misma clase de moléculas que IMD-0354 y su profármaco de fosfato.

Y como se ha descrito anteriormente el anticuerpo monoclonal de alta afinidad aquaporumab<sup>3,41</sup> que se genera a partir de un anticuerpo NMO recombinante. La capacidad del anticuerpo aquaporumab para bloquear la unión de AQP4-IgG humana policlonal a AQP4 está resultando efectiva en los últimos estudios.

### Conclusión

El descubrimiento de las acuaporinas ha supuesto una nueva diana en el estudio de la fisiopatología, de determinadas entidades mórbidas del SNC como la hidrocefalia, hipertensión intracraneal idiopática, edema, tumores cerebrales, epilepsia o isquemia, entre otras, suponiendo además una nueva línea de investigación a nivel molecular para comprender los mecanismos por los cuales se producen y poder desarrollar así nuevas opciones terapéuticas para estas enfermedades. Pero, a pesar de los estudios actuales y los conocimientos que estos han aportado, se requieren a día de hoy, un incremento de los mismos y del tamaño muestral de algunos, para comprender mejor tales procesos.

### Referencias

1. Benga G. The first discovered water channel protein, later called aquaporin 1: Molecular characteristics, functions and medical implications. *Molecular Aspects of Medicine*. 2012. 33: 518-534.
2. Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological roles of aquaporin-4 in brain. *Physiol Rev*. 2013. 93: 1543-1562.
3. Verkman AS, Smith AJ, Phuan PW, Tradtrantip L, Anderson MO. The aquaporin-4 water channel as a potential drug target in neurological disorders. *Expert Opin Ther Targets*. 2017 Dec;21(12):1161-1170
4. Cui Y, Bastien DA. Water transport in human aquaporin-4: Molecular dynamics (MD) simulations. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2011. 412: 654-659.
5. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2013. 14(4): 265-277.
6. Lacovetta C, Rudloff E, Kirby R. The role of aquaporin 4 in the brain. *Vet Clin Pathol*. 2012. 32-34.
7. Verkman A.S. Aquaporins in Clinical Medicine. *Annu Rev Med*. 2012.63: 303-3016.
8. Arias-Gonzalez NP, Valencia-Paredes D. Neuromyelitis óptica, anticuerpos anti-acuaporina 4. *Revista Médica MD*. 2014. 6:58-61.
9. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2012; 11:535-544.
10. Marios C, Papadopoulos, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2013. 14(4): 265-277.

11. Bukhari W, Barnett MH, Prain K, Broadley SA. Molecular pathogenesis of neuromyelitis optica. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012. 13: 12970-12993.
12. Chiquete E, Navarro-Bonnet J, Ayala-Armas R, Gutiérrez-Gutiérrez N, Solórzano-Meléndez A, Rodríguez-Tapia D, Gómez-Rincón M, Ruiz-Sandoval JL. Neuromyelitis optica: a clinical update. *Rev Neurol*. 2010. 51(5):289-94.
13. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiase A, De Virgilio A, Greco A. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. *Autoimmun Rev*. 2018.17(3):195-200.
14. Benavente Emilio, Paira Sergio. Neuromyelitis Optica-AQP4: An Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2011.13: 496-505.
15. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis óptica. *Lancet Neurol*. 2007.6(9):805-15.
16. Papadopoulos MC and Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis óptica. *Lancet Neurol* . 2012 June. 11(6): 535-544.
17. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015. 85(2):177-89.
18. Matiello M, Schaefer-Klein JL, Hebrink DD, Kingsbury DJ, Atkinson EJ, Weinshenker BG. Genetic analysis of aquaporin-4 in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2011. 77: 1149-1155.
19. Crane JM, Rossi A, Gupta T, Bennett JL, Verkman AS. Orthogonal array formation by human aquaporin-4: Examination of neuromyelitis optica-associated aquaporin-4 polymorphisms. *J Neuroimmunol*. 2011. 236(1-2): 93-98.
20. Kerty E, Heuser K, Indahl UG, Berg PR, Nakken S, Lien S, Omholt SW, Ottersen OP, Nagelhus EA. Is the brain water channel aquaporin-4 pathogenic factor in idiopathic intracranial hypertension? Results from combined clinical and genetic study in a Norwegian cohort. *Acta Ophthalmologica*. 2013. 91: 88-91.
21. Friedman DI. Aquaporin-4 antibodies and idiopathic intracranial hypertension: the jury is in and the channels are out. *Cephalalgia*. 2012. 32(3): 183-184.
22. Doppler K, Schütt M, Sommer C. Decreased levels of aquaporin-4 in the cerebrospinal fluid of patients with idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*. 2016. 36(14):1379-1384.
23. Stiebel-Kalish H, Eyal S, Steiner I. The role of aquaporin-1 in idiopathic and drug-induced intracranial hypertension. *Medical Hypotheses*. 2013. 81: 1059-1062.
24. Filippidis AS, Kalani MYS, ReKate HL. Hydrocephalus and Aquaporins: The Role of Aquaporin-4. *Acta Neurochir Suppl*. 2012. 113:55-58
25. Eide PK, Hansson HA. Astrogliosis and impaired aquaporin-4 and dystrophin systems in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018. 44:470-490.
26. Kalani MYS, Filippidis AS, ReKate HL. Hydrocephalus and Aquaporins: The Role of Aquaporin-1. *Acta Neurochir Suppl*. 2012. 113: 51-54.
27. Francesca B, Rezzani R. Aquaporin and Blood Brain Barrier. *Current Neuropharmacology*. 2010. 8: 92-96.
28. López-Domínguez A, Pasantes H. Aquaporinas y Edema cerebral. *REB*. 2009. 28(4): 132-140.
29. Tourdias T, Mori N, Dragonu L, Cassagno N, Boiziau C, Aussudre J, Brochet B, Moonen C, Petry KG, Dousset V. Differential aquaporin 4 expression during edema build-up and resolution phases of brain inflammation. *Journal of Neuroinflammation*. 2011. 8: 143.
30. Zador Z, Stiver S, Wang V, Manley GT. Role of Aquaporin-4 in cerebral edema and Stroke. *Handb Exp Pharmacol*. 2009. 190:159-170.
31. Isoardo G, Morra I, Chiarle G, Audrito V, Deaglio S, Melcarne A et al. Different Aquaporin-4 expression in glioblastoma multiforme patients with and without seizures. *Molecular Medicine*. 2012. 18: 1147-1151.
32. Ting Ding, Yongjie MA, Wenliang LI, Xiaoli LIU, Guoguang YING, Li FU, Feng GU. Role of aquaporin-4 in the regulation of migration and invasion of human glioma cells. *International Journal of Oncology*. 2011. 38: 1521-1531.
33. Ting Ding, Feng Gu, Li Fu, Yong-Jie Ma. Aquaporin-4 in glioma invasion and an analysis of molecular mechanisms. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2010. 17: 1359-1361.
34. Maugeri R, Schiera G, Di Liegro CM, Fricano A, Iacopino DG, Di Liegro. Aquaporins and Brain Tumors. *Int J Mol Sci*. 2016. 17(7): 1029.
35. Wang P, Ni RY, Chen MN, Mou KJ, Mao Q, Liu YH. Expression of aquaporin-4 in human supratentorial meningiomas with peritumoral brain edema and correlation of VEGF with edema formation. *Genetics and Molecular Research*. 2011. 10(3): 2165-2171.
36. Wilcock DM, Vitek MP, Colton CA. Vascular amyloid alters astrocytic water and potassium channels in mouse models and humans with Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2009. 159(3): 1055-1069.

37. Xiao M, Hu G. Involvement of aquaporin-4 in astrocyte function and neuropsychiatric disorders. *Neuroscience & Therapeutics*. 2014. 20: 385-390.
38. Hoshi A, Tsunoda A, Tada M, Nishizawa M, Ugawa Y, Kakita A. Expression of Aquaporin 1 and Aquaporin 4 in the Temporal Neocortex of Patients with Parkinson's Disease. *Brain Pathol*. 2017. 27(2):160-168.
39. Popescu BFG, Bunyan RF, Guo Y, Parisi JE, Lennon VA, Lucchinetti CF. Evidence of aquaporin involvement in human central pontine myelinolysis. *Acta Neuropathologica Communications*. 2013. 1:40.
40. Hubbard JA, Szu JI, Yonan JM, Binder DK. Regulation of astrocyte glutamate transporter-1 (GLT1) and aquaporin-4 (AQP4) expression in a model of epilepsy. *Exp Neurol*. 2016. 283(Pt A):85-96.
41. Ratelade J, Verkman AS. Neuromyelitis optica: Aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012. 44(9): 1519-1530.

# Escala de Observación Clínica Para Valorar la Tercera Unidad Funcional de la Teoría de Luria: EOCL-1.

## *Scale Of Clinical Observation To Valuate The Third Functional Unit Of The Luria Theory: Eocl-1.*

Carlos Ramos-Galarza<sup>1</sup>, Patricio Benavides-Endara<sup>2</sup>, Mónica Bolaños-Pasquel<sup>3</sup>, Silvio Fonseca-Bautista<sup>4</sup>, David Ramos<sup>5</sup>

### Resumen

El modelo de organización cerebral de Luria propone la interacción de tres unidades funcionales para comprender el trabajo que realiza el cerebro humano. La primera de ellas se encarga de la regulación del tono y la vigilia. La segunda de recibir, procesar y almacenar la información. La tercera, y de central interés de la investigación, se encarga de programar, ejecutar y verificar la actividad mental. Para valorar esta teoría se han desarrollado una serie de test neuropsicológicos experimentales, no obstante, no se ha propuesto una escala que, en base a los preceptos teóricos de la tercera unidad funcional, permita valorarla basada en la observación clínica de las conductas de la vida diaria del ser humano. En esta investigación se propone una escala que permita al clínico valorar las habilidades mentales asociadas con la capacidad de programar, ejecutar y verificar la forma más compleja de actividad mental; integradas en la tercera unidad funcional de Luria. Se discute la propuesta realizada, en base al beneficio que se genera el contar con una escala que permitirá valorar esta teoría, en los diferentes ambientes donde se desenvuelve el individuo mediante la acción de las habilidades cerebrales de la tercera unidad funcional.

**Palabras clave:** Modelo de organización cerebral de Luria, tercera unidad funcional, córtex prefrontal, escala de observación clínica.

### Abstract

Luria's brain organization model proposes the interaction of three functional units to understand the work performed by the human brain. The first of them is responsible for the regulation of tone and wakefulness. The second one to receive, process and store the information. The third, and of central interest of the investigation, is responsible for programming, executing and verifying mental activity. To evaluate this theory, a series of experimental neuropsychological tests have been developed, however, a scale has not been proposed that, based on the theoretical precepts on the third functional unit, allows to assess it based on the behaviors of the daily life of the human being. This research proposes a scale that will allow the clinician to assess the mental abilities associated with the ability to program, execute and verify the most complex form of mental activity; integrated in the third functional unit of Luria. The proposal is discussed, based on the benefit that is generated by having a scale that will allow to assess this theory, in the different environments where the individual develops through the action of the cerebral abilities of the third functional unit.

**Keywords:** Brain organization model of Luria, third functional unit, prefrontal cortex, clinical observation scale

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 2, 2019

<sup>1</sup>PhD en Psicología. Neuropsicólogo Clínico. Profesor titular de la Facultad de Psicología de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Investigador del Centro de Mecatrónica y Sistemas Interactivos de la Universidad Tecnológica Indoamérica de Ecuador.

<sup>2</sup>Médico Psiquiatra. Profesor titular de la Facultad de Psicología de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y del Postgrado en Psiquiatría de la Universidad Central del Ecuador.

<sup>3</sup>Psicorehabilitadora. Investigadora del Centro de Investigación en Neuropsicología del Ecuador.

<sup>4</sup>Neuropsicólogo Clínico. Profesor titular de la Facultad de Psicología de la Universidad Central del Ecuador y de la Facultad de Psicología de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

<sup>5</sup>Investigador en Educación. Escuela de Educación de la Universidad Tecnológica Indoamérica de Ecuador.

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

## Introducción

Desde siempre, la humanidad ha buscado explicaciones para comprender el origen de los procesos mentales y su relación con la estructura biológica que lo sustenta, el cerebro. A lo largo de la historia de la neurociencia, se han realizado intentos para acercarse a esta explicación de la organización cerebral y el apareamiento de los procesos mentales complejos, tanto en su condición estructural como funcional.<sup>1,2</sup> Entre los postulados más interesantes que se han propuesto a lo largo de la historia por comprender los enigmas que envuelve la masa encefálica humana, resaltan teorías como el cerebrocentrismo, cardiocentrismo, localizacionismo, anti-localizacionismo, teoría ventricular, el rol del cerebro como sede de todos los procesos mentales, los aportes clásicos de Broca, Wernicke, Jackson, Goldstein, Sperry, hasta Luria, con su propuesta de modelos de actividad interactiva cerebral funcional compleja.<sup>3,4,5,6,7</sup>

El trabajo de Alexander Luria surge por varias motivaciones, en primer lugar, los aportes de su maestro Lev Vygotsky, que relacionan el desarrollo psicológico con una interacción directa con la cultura, en el enfoque de la psicología denominado como psicología histórico cultural; pero es en la atención clínica de sobrevivientes en la segunda guerra mundial con afectación cerebral, en donde desarrolla un gran interés por comprender los mecanismos asociados a trastornos neuropsicológicos como la afasia, ataxia, síndrome frontal, apraxia y otros; además de la experiencia que le dejó el convivir con un centenar de casos que necesitaban de un procedimiento neuropsicológico para rehabilitar su cerebro, lo cual generó en Luria un interés por producir explicaciones que permitan comprender el trabajo de cada función del cerebro humano en su estado normal y patológico.<sup>8,9</sup>

En la propuesta teórica de Luria sobre el funcionamiento cerebral, se considera como un postulado central, la interacción de las diferentes estructuras cerebrales que lo conforman, las cuales no pueden ser entendidas de manera aislada o localizacionista, sino que, cada una de ellas realiza un aporte significativo al sistema funcional cerebral, permitiendo así, que el ser humano sea capaz de presentar las funciones mentales más complejas, como lo son, la escritura, lectura, cálculo, comprensión, memoria, regulación consciente del comportamiento, programación de la actividad mental, lenguaje interno supervisor de la conducta, entre otras.<sup>10</sup>

Luria propone que el funcionamiento cerebral se presenta por el trabajo de tres unidades funcionales organizadas citoarquitectónicamente y jerarquizada, que se encargan de toda actividad mental y comportamental.

La primera unidad, se encarga de regular el tono y la vigilia, permitiendo al sujeto tener un nivel de tono cortical para realizar las diferentes actividades. Además, participa en la vida emocional, vegetativa y mnésica; estas funciones aparecen desde la activación de estructuras subcorticales como formación reticular del tronco cerebral, mesencéfalo, tálamo óptico y sistema límbico.<sup>11</sup>

La segunda unidad funcional, se encarga de recibir, procesar y almacenar la información que llega al individuo del mundo externo e interno, a través de sus órganos sensoriales y está relacionada con el trabajo de zonas corticales ubicados en sectores post-rolándicos del encéfalo en los lóbulos parietal, occipital y temporal de ambos hemisferios cerebrales, en donde se encuentran los analizadores visuales, auditivos y somatosensoriales.<sup>12</sup>

La tercera unidad funcional, la más compleja de todas y de central interés para el presente trabajo, se encarga de programar, ejecutar y verificar la actividad mental y comportamental consciente del individuo. Esta última unidad se relaciona con las estructuras corticales anteriores, más desarrolladas y de mayor complejidad en el sistema nervioso humano, conocidas como lóbulos frontales y principalmente los lóbulos prefrontales dorso-laterales, orbitales y mediales.<sup>13</sup>

En una de las obras más extraordinarias de Luria, *El Cerebro en Acción*,<sup>12</sup> se describe la teoría de organización cerebral que explica el trabajo del cerebro basado en tres unidades funcionales, siendo la tercera de ellas la que permite al ser humano habilidades como las siguientes:

- Generar movimientos intencionados, mediante la formación de programas y planes motores.
- Formulación de intenciones, programación, ejecución, monitorización y verificación de las formas más complejas de la conducta humana.
- Capacidad de inhibición ante respuestas automáticas o impulsivas.
- Regulación consciente de la formación reticular ascendente y descendente, por ende, de la regulación del tono y vigilia necesarios para realizar exitosamente una tarea.
- Capacidad inhibitoria de la corteza orbital sobre las estructuras límbicas, por ende, una regulación consciente y voluntaria de las emociones.
- Activación de las funciones cognitivas superiores mediante la participación de un lenguaje interno regulador de la conducta y cognición.
- Capacidad para modificar el estado de actividad en base a las intenciones y planes del individuo, formulado en base al lenguaje.

- Capacidad racional para presentar un comportamiento dirigido a un fin y considerando consecuencias futuras de la acción llevada a cabo.
- Control consciente del comportamiento, basado en conexiones mnésicas que permiten la construcción de conductas complejas.
- Control inhibitorio de reflejos orientadores ante estímulos distraentes e irrelevantes.
- Tolerancia de largas pausas mientras se espera un refuerzo apropiado.
- Capacidad para verificar que la conducta ha tomado el curso debido para lograr un objetivo.
- Evaluación y corrección de errores cometidos.
- Presentar una conducta organizada e intencionada.
- Acción programadora y verificadora de la conducta mediante una participación íntima del lenguaje.
- Planificación de una conducta y control de conductas automáticas o estereotipadas que puedan influir negativamente el logro de metas planeadas.
- Capacidad para monitorizar las tareas hasta finalizarlas, mediante una activación consciente del lenguaje.
- Control consciente de la atención que se presta a los diferentes estímulos.
- Resolución de situaciones novedosas, mediante la creación de nuevos esquemas o repertorios de conductas para resolver problemas.
- Habilidad para resolver problemas complejos que impliquen más de un paso.
- Inspeccionar la ejecución y regulación de la conducta, en base a los planes planteados.
- Regulación consciente del estado de ánimo y de la motivación.
- Actividad eléctrica cerebral a nivel frontal, cuando la persona debe esperar sus turnos.
- Control de la repetición involuntaria de una conducta ejecutada por otro individuo.
- Control de la tendencia a actuar de forma automática.
- Flexibilidad cognitiva para resolver problemas de manera creativa y considerando diversas alternativas, además, de presentar un comportamiento que supere la perseverancia y estereotipias.
- Capacidad para crear motivos estables y mantener refuerzos requeridos para cumplir con una conducta.

- Rol del lenguaje para permitir al sujeto dirigir su conducta o la de otras personas.
- Mantener en la mente información, mientras se resuelve una determinada tarea.
- Plantear, contrastar y verificar hipótesis.
- Toma de decisiones y solución de problemas.

Los aportes teóricos de Luria han sido aplicados en diferentes contextos de interés para la neuropsicología clínica, por ejemplo, en la restauración de las funciones cerebrales,<sup>14</sup> desarrollo de métodos para el diagnóstico de las lesiones cerebrales focales,<sup>15,16</sup> propuestas teóricas para superar el localizacionismo de las funciones cerebrales y comprender el trabajo funcional e interactivo del cerebro,<sup>11,17,18</sup> la regulación consciente de la conducta humana en base al lenguaje,<sup>19,20</sup> métodos de evaluación neuropsicológica de las funciones cerebrales,<sup>21,22</sup> la relación entre el desarrollo de los sistemas funcionales cerebrales y la organización cultural del ambiente,<sup>23</sup> métodos de rehabilitación de las habilidades neuropsicológicas afectadas por un daño cerebral adquirido,<sup>24</sup> entre otros aportes de gran relevancia para el área, que posicionan a esta teoría como una de las propuestas con mayor heurística para comprender el funcionamiento cerebral.

Los aportes de Luria se han desarrollado desde oriente, específicamente en Rusia y su propuesta teórica de la tercera unidad funcional se ha desarrollado con otra etiqueta en el territorio occidental, siendo la neurocientífica Muriel Lezak, quien en 1982<sup>40</sup> propuso el concepto de funciones ejecutivas, haciendo mención al conjunto de habilidades mentales, que Luria<sup>12</sup> lo plantea en la tercera unidad funcional de su modelos de organización cerebral humana.

En el desarrollo conceptual de las funciones ejecutivas se han identificado habilidades como el cambio, control emocional, iniciativa, memoria de trabajo, plan/organización, organización de materiales, monitorización e inhibición.<sup>25</sup> Si bien el estudio de las funciones ejecutivas ha permitido comprender en gran medida las habilidades de la corteza frontal,<sup>26</sup> no obstante, si se revisa con detalle la propuesta de Luria, es evidente que se han omitido algunas funciones que son indispensables para valorar completamente las habilidades mentales de la corteza prefrontal. Por ejemplo, en la teoría de las funciones ejecutivas no se han considerado habilidades frontales como, la verificación, el control atencional, la regulación de la cognición y comportamiento en base al lenguaje, la regulación consciente del tono y vigilia, la capacidad para resolver problemas, toma de decisiones, corrección de errores, orientación de un

comportamiento orientado a un fin, creación de repertorios comportamentales nuevos ante situaciones novedosas, regulación del estado de ánimo y motivación y la capacidad para mantener un comportamiento esforzado para lograr un objetivo; lo cual, demanda a nivel científico, que se preste atención a estas habilidades no consideradas previamente y retomarlas, por ejemplo, con la propuesta de métodos de valoración de estas habilidades mentales, como es el interés de este trabajo.

En cuanto a procedimientos para valorar los postulados teóricos de Luria, resalta el proceso de valoración apoyado en los procesos psicológicos clásicos de la psicometría y el aporte que se obtiene del sentido clínico para comprender el estado cerebral del sujeto evaluado.<sup>24</sup> En tal sentido, desde la teoría de Luria, se han propuesto un conjunto de reactivos neuropsicométricos para realizar screening del estado de las habilidades cerebrales y baterías neuropsicológicas completas que permiten hacer diagnósticos precisos del estado neuropsicológico del sujeto evaluado.<sup>27</sup>

Realmente, la teoría de Luria ha dominado el desarrollo de test neuropsicológicos desde oriente, por ejemplo, existen las siguientes pruebas neuropsicológicas: batería neuropsicológica de Luria,<sup>28</sup> batería para valorar las afasias,<sup>29</sup> batería neuropsicológica para niños,<sup>30,31</sup> Luria Diagnóstico Neuropsicológico en Adultos,<sup>32</sup> batería neuropsicológica Luria-Nebraska,<sup>33</sup> Luria Diagnóstico Neuropsicológico Infantil,<sup>34</sup> entre otras pruebas, que mediante la valoración de tareas experimentales o de lápiz y papel, permiten al clínico valorar el funcionamiento del estado cerebral del sujeto.

A pesar de este avance en la operacionalización de la teoría de Luria y su medición, hasta donde conoce el equipo investigador y después de una amplia revisión realizada, no existe un instrumento que permita valorar los postulados teóricos de la tercera unidad funcional mediante la observación de las conductas de la vida diaria, como lo permiten las escalas de observación diferida,<sup>35</sup> las cuales se basan en la observación clínica del sujeto en condiciones reales de su vida, en donde los déficits o habilidades cerebrales son evidentes.

Por tanto, es de interés para el equipo de investigación, aportar en la teoría neuropsicológica y específicamente en el modelo de organización cerebral de Luria, proponiendo una escala que permita valorar la tercera unidad funcional del sujeto, teniendo en consideración prioritaria el sentido clínico de esta unidad funcional en la vida diaria, más allá de la normativa estandarizada que se pueda generar.<sup>36</sup> Además, en este instrumento que se pretende desarrollar, se buscará modificar la perspectiva tradicionalista de la neuropsicología, que se basa en el síntoma o signo negativo para poder comprender la función cerebral desde su estado patológico. Generando así, una cultura en la cual, se considere como objeto de estudio de la Neuropsicología únicamente a los cuadros patológicos como afasia, agnosia, apraxia, síndrome frontal, entre otros cuadros patológicos.

Por tal razón, uno de los aspectos en los cuales se realiza un aporte novedoso en la línea de investigación de la teoría de Luria, es la propuesta del instrumento basado en la habilidad funcional neuropsicológica, permitiendo así, su estudio y aplicación en contextos no patológicos, pero con gran interés para la aplicación explicativa de la teoría neuropsicológica, que es el interés del equipo investigador, por ejemplo, para comprender cómo la tercera unidad funcional se comporta en áreas donde los sujetos no presenten necesariamente daño cerebral sobrenado,<sup>37</sup> como por ejemplo, en el desempeño académico, en el contexto laboral, familiar, de pareja y otros ambientes que se podrían beneficiar de los aportes de la teoría de Luria, mediante la aplicación de un instrumento ecológico que permita valorarla.

### **Propuesta de Escala**

Basados en la teoría de organización cerebral de Luria (1984), se hipotetizan los siguientes factores como dimensiones de la escala, en las cuales se propondrán ítems basados en la configuración teórica de la tercera unidad funcional y en los cuestionamientos que se realizan diariamente en la clínica neuropsicológica al valorar el estado frontal de un paciente.

**Tabla 1.** Escala EOCL-1

Tercera Unidad Funcional	Ítem propuesto para valorar la función en el sujeto
1. Programación y planeación de la actividad consciente	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tiene la capacidad para planificar sus actividades diarias.</li> <li>2. Propone objetivos antes de realizar sus actividades.</li> <li>3. Programa las actividades que realizará en el día con anticipación.</li> <li>4. Tiene un plan de trabajo previo a la ejecución de algún proyecto.</li> <li>5. Antes de iniciar una tarea planifica los pasos que debe seguir para resolverlo.</li> <li>6. Planifica sus tareas con tiempo.</li> <li>7. Antes de iniciar sus actividades diarias las planifica.</li> <li>8. Tiene un proyecto de vida para el futuro.</li> </ol>
2. Ejecución autónoma y con iniciativa de los planes mentales	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Realiza las acciones que se propone previamente.</li> <li>2. Ejecuta los planes que se plantea en el día a día.</li> <li>3. Logra terminar exitosamente las tareas que inicia.</li> <li>4. Actúa en base a las ideas que se formula previamente a sus acciones.</li> <li>5. Realiza las actividades de forma autónoma, sin necesidad de que alguien deba decirle que debe hacerlo.</li> <li>6. Cumple con sus responsabilidades.</li> <li>7. Tiene la habilidad para proponer soluciones adecuadas y resolver problemas.</li> <li>8. Es capaz de iniciar con sus responsabilidades, sin necesitar que alguien le indique que debe hacerlo.</li> <li>9. Le resulta fácil tener disposición para iniciar las tareas con sólo proponérselas.</li> </ol>
3. Verificación de la actividad cognitiva y comportamental	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Verifica que sus tareas estén bien realizadas y sin errores antes de presentarlas.</li> <li>2. Revisa la ortografía y redacción de tareas antes de finalizarlas.</li> <li>3. Al finalizar una reunión, verifica que su comportamiento fue el adecuado.</li> <li>4. Cuando termina una evaluación, revisa que haya contestado todas las preguntas antes de entregarla.</li> <li>5. Cuando realiza alguna actividad, al finalizarla, verifica que haya logrado lo planificado.</li> <li>6. Verifica que sus pensamientos sean los adecuados cuando realiza alguna tarea.</li> <li>7. Verifica que sus pensamientos sean coherentes con su forma de comportarse.</li> <li>8. Cuando se encuentra realizando alguna actividad, verifica que sus pensamientos sean coherentes con lo que hace.</li> </ol>
4. Control atencional consciente	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Es capaz de regular su atención de forma voluntaria.</li> <li>2. Logra controlar su concentración en las tareas.</li> <li>3. Su atención es lo suficientemente fuerte como para evitar distraerse por estímulos irrelevantes.</li> <li>4. Puede concentrarse en un estímulo, dejando de lado otros irrelevantes que puedan distraerlo.</li> <li>5. Tiene una adecuada concentración.</li> <li>6. En actividades en las cuales debe prestar atención, como en el proceso educativo, logra atender a su profesor, sin distraerse con el celular u otro estímulo.</li> <li>7. Logra concentrarse en las actividades educativas, sin necesidad de que sea llamado la atención para hacerlo.</li> <li>8. Es capaz de hacer dos o más actividades a la vez y de forma exitosa.</li> </ol>
5. Corrección de errores	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Es capaz de corregir los errores que comete al intentar resolver las tareas.</li> <li>2. Corrige las equivocaciones provocadas por su comportamiento.</li> <li>3. Cuando realiza una actividad, es capaz de corregir los errores que lo alejan del objetivo propuesto.</li> <li>4. Cuando comete un error por su forma de actuar ante la gente que lo rodea, busca solucionarlo.</li> <li>5. Cuando se encuentra realizando una actividad y sus pensamientos no son coherentes con el trabajo que realiza, los corrige y vuelve a los pensamientos adecuados.</li> </ol>
6. Control inhibitorio de impulsos automáticos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Actúa reflexionando y no haciendo lo primero que pasa por su mente.</li> <li>2. Puede estar quieto y tranquilo mientras espera que llegue su turno.</li> <li>3. Permite hablar a los demás, sin hacer interrupciones.</li> <li>4. Piensa antes de decir las cosas a otras personas.</li> <li>5. Puede comportarse adecuadamente en las reuniones sociales.</li> <li>6. Cuando siente el impulso de actuar de alguna, es capaz de controlar su comportamiento.</li> <li>7. Cuando esta frente a una situación en la cual todos están tranquilos, es capaz de estar igual que las personas que lo rodean.</li> <li>8. Es capaz de controlar la repetición involuntaria del comportamiento que ve en otra persona.</li> </ol>
7. Memoria operativa	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sigue de manera adecuada las instrucciones que se le dan.</li> <li>2. Recuerda llevar a casa: las tareas, avisos o asignaciones educativas.</li> <li>3. Puede regresar con facilidad a una tarea después de tomar un descanso.</li> <li>4. Es capaz de realizar actividades de más de dos pasos.</li> <li>5. Puede contar historias sin perder el hilo de su contenido.</li> <li>6. Cuando debe llegar a un lugar no conocido es capaz de mantener en su mente la dirección hasta encontrarlo.</li> </ol>
8. Lenguaje interno regulador de la cognición y el comportamiento	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se dice a sí mismo palabras que le permitan regular su conducta.</li> <li>2. Tiene una voz interior que guía sus actos.</li> <li>3. Cuando enfrenta una tarea, su voz interna le indica lo que debe hacer para lograrlo exitosamente.</li> <li>4. Cuando ha cometido un error, su voz interna le guía para corregir su equivocación.</li> <li>5. Al enfrentarse a una situación por resolver, su voz interna le dice lo que tiene que hacer.</li> <li>6. Es capaz de guiar la conducta de otra persona mediante sus indicaciones verbales.</li> </ol>

**Tabla 1.** (Continuación) Escala EOCL-1

Tercera Unidad Funcional	Ítem propuesto para valorar la función en el sujeto
9. Supervisión y monitorización de la conducta y cognición	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Puede terminar una tarea sin necesidad de tener a alguien que le ayude a lograrlo.</li> <li>2. Puede realizar tareas de forma independiente y sin ayuda de los demás.</li> <li>3. Es eficiente en la realización de las tareas educativas y del hogar.</li> <li>4. Puede realizar sus trabajos sin que alguien le supervise.</li> <li>5. Puede realizar apropiadamente actividades o tareas que tienen más de un paso.</li> <li>6. Termina con sus responsabilidades a tiempo.</li> </ol>
10. Regulación consciente del sistema reticular	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Logra mantenerse despierto en actividades poco interesantes, a pesar de que otros se queden dormidos.</li> <li>2. Mantiene su atención por periodos largos de tiempo.</li> <li>3. Tiene la capacidad para disminuir su actividad cuando debe realizar actividades que demanden más quietud.</li> <li>4. Logra activarse cuando se le solicita participar en una actividad que no le llame la atención.</li> <li>5. Es capaz de despertarse en horas más tempranas en la mañana para salir a cumplir con sus responsabilidades.</li> </ol>
11. Regulación consciente de la motivación	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Logra motivarse a sí mismo para cumplir sus metas.</li> <li>2. Es capaz de mantener su motivación, a pesar de enfrentarse a actividades que no sean interesantes.</li> <li>3. Se motiva constantemente para terminar con éxito sus tareas.</li> <li>4. Se dice a sí mismo palabras motivantes para salir adelante de las dificultades.</li> <li>5. Domina su motivación a pesar de que las condiciones externas no sean las más prometedoras.</li> </ol>
12. Regulación consciente del sistema límbico	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Es capaz de controlar adecuadamente sus emociones.</li> <li>2. Cuando se enfada es capaz de calmarse con facilidad.</li> <li>3. Mantiene la calma cuando pierde o extravía algo.</li> <li>4. Es paciente cuando espera que llegue su turno en situaciones que debe esperar.</li> <li>5. Mantiene la calma con facilidad.</li> <li>6. Tiene un estado de ánimo estable.</li> <li>7. Puede controlar sus reacciones de ira.</li> <li>8. Es capaz de regular sus reacciones de miedo.</li> <li>9. Logra reaccionar de manera tranquila ante las diferentes situaciones que enfrenta.</li> <li>10. Cuando recibe una noticia positiva, reacciona de manera tranquila y controlada.</li> </ol>
13. Flexibilidad cognitiva para plantear planes e intenciones y resolver problemas	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Le resulta fácil cambiar de una tarea a otra.</li> <li>2. Hace caso fácilmente cuando se le pide dejar de hacer algo.</li> <li>3. Puede adaptarse con facilidad a los cambios en sus rutinas, nuevos profesores, modificación repentina de horarios o cambios en los planes familiares.</li> <li>4. Cuando viaja a un nuevo país o un lugar diferente a donde vive, es capaz de adaptarse a los hábitos que tienen en ese lugar.</li> <li>5. Es capaz de ser flexible cuando otra persona le propone un cambio para resolver una tarea.</li> </ol>
14. Comportamiento dirigido a un fin	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sus acciones persiguen un fin determinado.</li> <li>2. Cuando realiza una tarea, tiene en cuenta su objetivo principal.</li> <li>3. Su comportamiento diario tiene una finalidad para lograr un plan a futuro.</li> <li>4. Las actividades que realiza a diario, buscan lograr un objetivo.</li> <li>5. Cuando actúa, tiene en cuenta sus planes personales.</li> </ol>
15. Consideración de consecuencias futuras de los actos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antes de actuar, tiene presente las consecuencias futuras de sus actos.</li> <li>2. Tiene presente las consecuencias futuras antes de tomar una decisión.</li> <li>3. Puede anticipar las consecuencias de sus actos.</li> <li>4. Cuando está haciendo alguna acción, es capaz de darse cuenta de los efectos que producirá.</li> <li>5. Es consciente de los efectos que tiene su conducta en otras personas.</li> <li>6. Se da cuenta de los efectos que tienen sus pensamientos en su vida.</li> </ol>
16. Creación de nuevos repertorios conductuales	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Es capaz de comportarse respetando normas y reglas en lugares a los que no he ido nunca.</li> <li>2. Cuando enfrenta un problema nuevo, es capaz de solucionarlo utilizando nuevas formas de actuar.</li> <li>3. Al enfrentar un contexto nuevo y diferente al habitual (país, ciudad, comunidad, etc.) es capaz de adaptarse exitosamente.</li> <li>4. Logra modificar su comportamiento para desempeñarse de manera adecuada en lugares novedosos.</li> <li>5. Tiene la capacidad de crear nuevas conductas para resolver exitosamente situaciones no enfrentadas previamente.</li> </ol>
17. Toma de decisiones	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tiene la capacidad para tomar decisiones en forma independiente.</li> <li>2. Puede tomar decisiones sin dificultad, incluso ante las cosas más sencillas.</li> <li>3. Toma decisiones considerando las implicaciones que pueden acarrear.</li> <li>4. Toma decisiones exitosas en su vida.</li> <li>5. Sus decisiones benefician a otras personas.</li> </ol>

## Discusión

En este artículo se ha reportado una propuesta de operacionalización de uno de los postulados teóricos de Alexander Luria, específicamente, su propuesta de tercera unidad funcional del sistema cerebral, encargada de programar, ejecutar y verificar la actividad cognitiva y comportamental,<sup>12,11</sup> mediante una escala de observación clínica de esta teoría basada en las situaciones de la vida diaria del sujeto examinado.

Este salto en la operacionalización de los postulados teóricos de Luria, es un elemento clave y que todavía se encuentra en desarrollo en esta teoría,<sup>32</sup> por tal razón, el proponer esta escala para valorar la unidad funcional mencionada, se convierte en un aporte relevante para esta línea de investigación, puesto que, con este instrumento se podrá valorar uno de los aportes de Luria en otros contextos, más allá del daño cerebral adquirido, en donde el ser humano, mediante la acción de sus funciones mentales superiores conservadas, se desenvuelve en ámbitos cotidianos, no obstante, presenta dificultades que no necesariamente son patológicas como al nivel del daño cerebral, pero que si afectan a su calidad de vida en el contexto educativo, laboral, familiar, personal u otro.

En el contenido de la escala se han considerado los siguientes factores, en los cuales se intenta englobar las habilidades mentales de la tercera unidad funcional del cerebro humano: (a) programación y planeación de la actividad consciente, (b) ejecución autónoma y con iniciativa de los planes mentales, (c) verificación de la actividad cognitiva y comportamental, (d) control atencional consciente, (e) corrección de errores, (f) control inhibitorio de impulsos automáticos, (g) memoria operativa, (h) lenguaje interno regulador de la cognición y el comportamiento, (i) supervisión y monitorización de la conducta y cognición, (j) regulación consciente del sistema reticular, (k) regulación consciente de la motivación, (l) regulación consciente del sistema límbico, (m) flexibilidad cognitiva para plantear planes e intenciones y resolver problemas, (n) comportamiento dirigido a un fin, (ñ) consideración de consecuencias futuras de los actos, (o) creación de nuevos repertorios conductuales y (p) toma de decisiones.

En cada factor se han propuesto ítems que engloban situaciones de la vida diaria, con afirmaciones que el clínico utiliza en su día a día para determinar el nivel de funcionamiento de la corteza frontal, de manera que, se han incluido afirmaciones como “tiene la capacidad para planificar su actividades diarias, realiza acciones que se propone previamente, verifica que sus tareas estén bien realizadas y sin errores antes de presentarlas, es capaz de regular su atención de forma voluntaria, es capaz de corregir los errores que comente al intentar resolver las

tareas, puede estar quieto y tranquilo mientras espera que llegue su turno, termina con sus responsabilidades a tiempo, logra mantenerse despierto en actividades poco interesantes, a pesar de que otros se queden dormidos”, entre otras afirmaciones clínicas, que permitirán tener una apreciación del estado de la tercera unidad funcional de la teoría de Luria en las actividades de la vida diaria.

Uno de los aportes más importantes de este trabajo, radica en el reconocimiento del valor heurístico de Luria para comprender el trabajo del funcionamiento cerebral y con la escala propuesta, se tendrá la posibilidad de aplicar su teoría en estudios de tipo correlacional, en los cuales se pueda identificar la relación de los diferentes elementos teóricos de Luria con diferentes variables de interés para el contexto neuropsicológico actual, como lo es la regulación del comportamiento para el aprendizaje o desempeño en el contexto laboral, respeto de normas sociales, entre otros. Además, es importante resaltar el interés del equipo investigador de generar instrumentos de uso libre que puedan ser utilizados por cualquier científico interesado en la temática.

Finalmente, es importante resaltar el valor ecológico que resulta de la valoración de la tercera unidad funcional mediante una escala basada en situaciones de la vida diaria, lo cual aporta para que el clínico pueda realizar una apreciación con mayor riqueza sobre el funcionamiento cerebral del sujeto, ya que, como lo menciona otro de los grandes de la neurociencia, Antonio Damasio,<sup>38</sup> un sujeto podría aprobar con honores un test neuropsicológico experimental o de lápiz y papel para valorar la corteza frontal, no obstante, en su vida real puede presentar graves dificultades cuando su conducta depende de estas habilidades mentales. Por tanto, la escala propuesta en este artículo se convierte en un instrumento complementario de gran valor para el clínico que hace su práctica desde la metodología teórica de Luria.

En una siguiente investigación es de vital interés considerar, al igual que la reflexión realizada por Akhutin y Melikyan,<sup>39</sup> quienes afirman que a pesar de que en el desarrollo teórico de Luria ha existido un interés mayoritario hacia la valoración clínica cualitativa del funcionamiento cerebral, es vital poder realizar procesos de validación y estandarización de las pruebas neuropsicológicas, para que el clínico pueda contrastar los desempeños encontrados en un sujeto y compararlos con los datos normativos, que permitan interpretar de mejor manera un estado de conservación o de patología de las funciones cerebrales. Por tanto, la investigación futura del trabajo presentado en este artículo, tiene que ver con su aplicación masiva para poder identificar parámetros de validez y normatividad de la escala para valorar la tercera unidad funcional de la teoría de Luria.

## Referencias

1. Ardila A, Rosselli M. *Neuropsicología Clínica México: El Manual Moderno*; 2007.
2. Mías C. *Principios de Neuropsicología clínica con orientación ecológica* Buenos Aires, Argentina: Editorial Brujas; 2008.
3. León J. *Fundamentos de neuropsicología humana* Madrid, España: Síntesis SA; 2015.
4. Cisneros M, Silva O. *Aproximación a la neuropsicología y trastornos del Lenguaje* Pereira, Colombia: Universidad Tecnológica de Pereira; 2008.
5. Benedet M. *Neuropsicología Cognitiva. Aplicaciones a la clínica y a la investigación. Fundamentos teórico y metodológico de la Neuropsicología Cognitiva* Madrid, España: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales (IMSERSO); 2002.
6. Peña-Casanova J. *Neurología de la Conducta y Neuropsicología* Barcelona, España: Editorial Panamericana; 2007.
7. Rains D. *Principios de Neuropsicología Humana* México DF: McGraw Hill; 2002.
8. Princiotta D, Goldstein S. A.R. Luria and Intelligence Defined as a Neuropsychological Construct. In Goldstein S, Princiotta D, Naglieri J. *Handbook of intelligence: Evolutionary theory, historical perspective, and current concepts*. New York: Springer. doi: 10.1007/978-1-4939-1562-0; 2015. p. 181-192.
9. Shvarts A, Bakker A. The early history of the scaffolding metaphor: Bernstei, Luria, Vygotsky, and before. *Mind, Culture, and Activity*, 26(1). 2019;; p. 4-23. doi: 10.1080/10749039.2019.1574306.
10. Bilder R. *Neuropsychology 3.0: evidence based science and practice*. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(1). 2011;; p. 7-13. doi: 10.1017/S1355617710001396.
11. Luria A. *The working brain: An introduction to neuropsychology* Ney York: NY: Basic Books; 1973.
12. Luria A. *El cerebro en acción* Barcelona: Editorial Martínez Roca; 1984.
13. Luria A. *Higher Cortical Functions in Man* New York: Basic Books; 1980.
14. Baulina M, Skvortsov A, Kovyazina M, Varako N. Luria's Approach to the Restoration of Speech in Aphasia and the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICFDH). *Psychology in Russia: State of the Art*, 12(1). 2019;; p. 118-128. doi: 10.11621/pir.2019.0109.
15. Ilmarovna M, Rossouw P. Alexander Luria: Life, Research and Contribution to Neuroscience. *International Journal of Neuropsychotherapy*, 1(2). 2013;; p. 47-55. doi: 10.12744/ijnpt.2013.0047-0055.
16. Luria A. *Traumatic aphasia* Moscow: Academy of Medicine Sciences; 1947.
17. Mikadze Y. The principles of plasticity in Lurian Neuropsychology. *Psychology and Neuroscience*, 7(4). 2014;; p. 435-441. doi:10.3922/j.psns.2014.4.02.
18. McGill R. Exploring the latent structure of the Luria model for the KABC-II at school age: Further insights from confirmatory factor analysis. *Psychology in the Schools*, 54(9). 2017;; p. 1004-1018. doi:10.1002/pits.22037 .
19. Akhutina T. L.S. Vygotsky and A.R. Luria: Foundations of Neuropsychology. *Journal of Russian and East European Psychology*, 41(3-4). 2003;; p. 159-190.
20. Burkitt I. Emotions, social activity and neuroscience: The cultural-historical formation of emotion. *New Ideas in Psychology*, 54(1). 2019;; p. 1-7. doi:10.1016/j.newideapsych.2018.11.001.
21. Luria A. *Higher cortical functions in man* New York: NY: Basic Books; 1966.
22. Mitsushashi S, Hirata S, Okuzumi H. Role of inner speech on the Luria hand test. *Cogent Psychology*, 5(1). 2018;; p. 1-8.
23. Cole M. A.R. Luria and the Cultural-Historical Approach in Psychology. In Akhutina T, Glzman J, Moskovich L. A.R. *Luria and Contemporary Psychology*. New York: Nava Science Publishers; 2005. p. 35-41.
24. Solovieva Y, Quintanar L. Luria's syndrome analysis for neuropsychological assessment and rehabilitation. *Psychology in Russia: State of the Art*, 11(2). 2018;; p. 81-99. doi: 10.11621/pir.2018.0207.
25. Pérez-Salas C, Ramos C, Oliva K, Ortega A. Bifactor Modeling of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in a Chilean Sample. *Perceptual and Motor Skills*, 122 (3). 2016;; p. 757-776. doi: 10.1177/0031512516650441.
26. Della S, Gray C, Spinnler H, Trivelli C. Frontal lobe functioning in man: the riddle revisited. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13 (8). 1998;; p. 663-682.
27. Kuzmina E, Humphreys G, Riddoch M, Skvortsov A, Weekes B. Preliminary validation study of the Russian Birmingham Cognitive Screeen. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 40(1). 2017;; p. 1-16. doi: 10.1080/13803395.2017.1301884.
28. Christensen A. *Luria's neuropsychological investigation. Manual and test material* New York: NY: Spectrum Publications; 1990.
29. Tsvetkova L, Akhutina T, Pylaeva N. *Quantitative Assessment of Speech in Aphasia (QASA)* Moscow: Moscow State University; 1981.
30. Sultanova A. Neuropsychological analysis of the features of mental development in school age children with mild perinatal hypoxic damage of the nervous system in their anamnesis. *Psychology in Russia: State of Art*, 11(2). 2018;; p. 28-41. doi: 10.11621/pir.2018.0203.
31. Glzman Z. Subject oriented Lurian neuropsychology. *Te Moscow University Herald, Series 14, (2)*. 2012;; p. 31-36.

32. Rueda-Revé L, Contador I, Fernández-Calvo B, Ramos F, Manga D, Villarejo A. Utilidad de la batería Luria Diagnóstico Neuropsicológico en Adultos. *Papeles del Psicólogo*, 38(3). 2017; p. 195-203. doi: 10.23923/pap.psicol2017.2842.
33. Ardila A. Spanish applications of Luria's assessment methods. *Neuropsychology Review*, 9(2). 1999; p. 63-69. doi: 10.1023/A:1025603723025.
34. Manga D, Ramos F. Neuropsicología de la edad escolar. Aplicaciones de la teoría de A.R. Luria a niños a través de la Batería Luria-DNI Madrid: Visor; 1991.
35. García-Gómez A. Desarrollo y validación de un cuestionario de observación para la evaluación de las funciones ejecutivas en la infancia. *Revista Intercontinental de Psicología y Educación* 17 (1). 2015; p. 141-162.
36. Mikadze Y, Skvortsov A. Meaning of the notions "a neuropsychological factor" and "a symptom" in the context of A. R. Luria's syndrome analysis. *Voprosy Psikhologii*, 4. 2014; p. 60-71.
37. Castellanos-Pinedo F, Cid-Gala M, Duque P, Ramírez-Moreno J, Zurdo-Hernández J. Daño cerebral sobrenido: propuesta de definición, criterios diagnósticos y clasificación. *Revista de Neurología*, 54(6). 2012; p. 357-366.
38. Damasio A. El error de Descartes Santiago de Chile: Editorial Andrés Bello; 1994.
39. Akhutina T, Melikyan Z. Neuropsychological Assessment: an overview of modern tendencies (dedicated to 110-th anniversary of A.R. Luria). *Clinical Psychology and Special Educationm* 1(2). 2012; p. 1-20.
40. Lezak M. The problem of Assessing Executive Functions. *International Journal Psychology*, 17. 1982; p. 281-297.

# Funcionalidad de la Marcha en la Calidad de Vida Relacionada con la Salud en Adultos con Enfermedad Cerebro Vascular: Revisión Sistemática - Metaanálisis.

## *Functionality Of The Gait In The Quality Of Life Related To Health In Adults With Stroke: Systematic Review - Metaanalysis.*

Carolina Sandoval-Cuellar<sup>1</sup>; Edgar Debray Hernández-Álvarez<sup>2</sup>; Aura Cristina Quino-Ávila<sup>1</sup>; Elisa Andrea Cobo-Mejía

### Resumen

**Introducción:** La enfermedad cerebrovascular genera deficiencias que afectan el movimiento; entre ellas se encuentran el déficit en la función motora, la integridad refleja, la integridad sensorial, y la marcha. **Objetivo:** determinar el efecto de la funcionalidad de la marcha en la calidad de vida relacionada con la salud en adultos con enfermedad cerebrovascular. **Método:** se consultaron las bases de datos PUBMED/MEDLINE, EMBASE, LILACS, SCIELO, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), entre noviembre de 2016 y febrero de 2017, seleccionando artículos con diseño de ensayos clínicos aleatorizados randomizados. Para el análisis se evaluó la calidad metodológica mediante el Physiotherapy Evidence Database, puntuación PEDro y el Riesgo de sesgo con los criterios de Review Manger 5.3 (RevMan), este último, igual se empleó para análisis y la extracción de los datos según los criterios de elegibilidad. **Resultados:** El Lokomat como estrategia de rehabilitación para la funcionalidad de la marcha tiene un efecto positivo en la mejora de la calidad de vida en personas con enfermedad cerebrovascular. El análisis de los estudios incluidos mostró un bajo nivel de heterogeneidad estadística con base en el I<sup>2</sup> y Chi<sup>2</sup>, para la escala global de la calidad de vida. Los resultados obtenidos para la calidad de vida relacionada con la salud, cuando la intervención propuesta se desarrolla con el uso de Lokomat y medida con la escala SF-36, se evidencia post- intervención un aumento de 1.83 puntos. **Conclusiones:** La rehabilitación de la funcionalidad de la marcha a través de diferentes protocolos y estrategias de intervención no presenta diferencias, debido a su variabilidad en cuanto a la técnica, método de aplicación, compromiso clínico de la enfermedad cerebrovascular y el tiempo de duración en su aplicación, no obstante, se observan cambios clínicos que favorecen la calidad de vida relacionada con la salud.

**Palabras clave:** Adulto, Persona de mediana edad, Anciano, Marcha, Calidad de vida, Accidente Cerebrovascular, Balance postural.

### Abstract

**Introduction:** Stroke causes deficiencies that affect movement; these include deficit in motor function, reflex integrity, sensory integrity, and gait. **Objective:** determine the effect of gait functionality on health-related quality of life in adults with Stroke. **Method:** databases PUBMED / MEDLINE, EMBASE, LILACS, SCIELO, Central Cochrane Registry of Controlled Trials (CENTRAL) were consulted between November 2016 and February 2017. Randomized clinical trials were selected. For the analysis, the methodological quality was evaluated using the Physiotherapy Evidence Database, PEDro score and the Risk of bias with the Review Manger 5.3 (RevMan) criterias, also RevMan was being used for analysis and data extraction according to the eligibility criteria. **Results:** Lokomat as a rehabilitation strategy for gait functionality has a positive effect on improving the quality of life in people with stroke. The analysis of the included studies demonstrated a low level of statistical heterogeneity based on I<sup>2</sup> and Chi<sup>2</sup>, for the global scale of quality of life. The results obtained for quality of life related to health, when the proposed intervention is carried out with the use of Lokomat and measured with the SF-36 scale, an increase of 1.83 points. **Conclusions:** The rehabilitation of gait functionality through different protocols and intervention strategies does not present differences, due to its variability in terms of technique, application method, clinical involvement of stroke and the duration of its application. However, clinical changes that favor quality of life related to health are observed.

**Keywords:** Adult, Middle aged, Aged, Gait, Quality of life, Stroke, Postural balance.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 2, 2019

<sup>1</sup>Universidad de Boyacá, Tunja, Boyacá, Colombia.

Correspondencia:

<sup>2</sup>Universidad Nacional de Colombia. Departamento de Movimiento Corporal Humano, Fisioterapia. Bogotá, Colombia.

## Introducción

Según la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) la enfermedad cerebrovascular (ECV) se define como el desarrollo rápido de signos clínicos de disturbios de la función cerebral o global con síntomas que persisten 24 horas o más, o que llevan a la muerte con ninguna otra causa evidente que el origen vascular. Existe una incidencia de 200 casos por 100.000 habitantes y una morbilidad de alrededor de 40 casos por 100.000 habitantes, por lo que afecta cerca del 1% de la población adulta (15 años o más), entre el 4 y el 5% de los mayores de 50 años y entre el 8 y el 10% de las personas de 65 años y más.<sup>1</sup>

La ECV, se conoce como la primera causa de discapacidad crónica del adulto, la segunda causa de demencia, la séptima de años de vida potencialmente perdidos y una de las primeras de años perdidos de vida saludable, la enfermedad continúa ocupando la segunda posición como causa de muerte en los países industrializados o de altos ingresos, y entre la tercera y quinta posición en los países en desarrollo o de bajos ingresos.<sup>2</sup> Debido al envejecimiento de la población se estima que para el año 2020 la ECV será la causa principal de años de vida saludables perdidos y este pronóstico adquiere más trascendencia en Colombia, dado que del total de eventos cerebrovasculares ocurren en países en vía de desarrollo en más de dos tercios.<sup>3</sup>

Dentro de las deficiencias potenciales secundarias a la ECV se encuentran las primarias y las secundarias al evento, que afectan el movimiento corporal humano; dentro de las primarias están el déficit en la función motora, la integridad refleja, la integridad sensorial y dentro de las secundarias o compuestas, está la marcha y el balance. La deficiencia en la estructura y la función se fundamenta en la base fisiopatológica de la ECV teniendo en cuenta que es una lesión de sistema nervioso central, donde la función motora vista desde patrones de movimiento, marcha y control postural se ven alterados al igual que la integridad refleja comprometiendo la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) desde aspectos de capacidad funcional residual, autonomía e independencia, limitando actividades de la vida diaria y restringiendo roles en la participación en diferentes esferas del contexto del individuo. El propósito del presente estudio fue determinar el efecto de la funcionalidad de la marcha en la CVRS en adultos con ECV: revisión sistemática y meta-análisis.

## Metodología

Investigación secundaria de revisión sistemática y meta-análisis, que siguió los criterios según la estrategia PICO (población, intervención, comparación, resultados)<sup>4</sup> (Tabla 1)

Tabla 1. Criterios de selección.

<b>Diseño</b>	Ensayos clínicos controlados aleatorios
<b>Población</b>	Personas mayores (hombres y mujeres) definidos por la OMS como personas iguales o mayores a 65 años, con secuelas de ECV entendidos para la presente investigación como: individuos que hayan cumplido seis meses post evento (fase crónica). Se tendrá en cuenta la clasificación, localización y focalización del ECV.
<b>Intervención</b>	Rehabilitación de la marcha (aplicación de técnicas específicas, uso de ejercicio físico, plataformas de reeducación de marcha, estimulación sensorial)
<b>Comparación</b>	Manejo terapéutico convencional para ECV y programas educativos
<b>Resultados</b>	Resultados Primarios: cambios en la percepción de CVRS, medida por escalas validadas. Resultados secundarios: cambios en la marcha, funcionalidad y balance.
<b>Criterios de Exclusión</b>	Otros tipos de estudios: revisiones sistemáticas, estudios transversales, reportes de casos, estudios de series de casos y cartas editoriales
<b>Tipos de estudios incluidos</b>	Ensayos clínicos aleatorizados randomizados - ECAS
<b>Evaluación de la calidad Metodológica</b>	Escala de PEDro
<b>Riesgo de sesgo</b>	Manual Cochrane 2015

## Búsqueda de artículos

Las búsquedas se realizaron entre noviembre de 2016 y febrero de 2017, en las bases de datos de PUBMED/MEDLINE, EMBASE, LILACS, SCIELO, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) por dos revisores cegados. Se tuvo en cuenta las recomendaciones de Robinson y Dickersin<sup>5</sup> para una estrategia de búsqueda altamente sensible en la recopilación de ensayos clínicos en Pubmed. En la estrategia de búsqueda se combinaron los siguientes términos: [gait OR physical activity] AND [survivor of stroke] AND [quality of life OR health related quality of life] [exercise OR physical activity] NOT [acute stroke].

## Identificación de los estudios y extracción de datos

Para la selección de los textos se realizó un proceso de selección por títulos y abstract por dos revisores, posterior a la búsqueda se seleccionaron los estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión y se realizó lectura a texto completo, posteriormente, se identificaron por referencias cruzadas de artículos de revisión incluidos en el estudio. En caso de que los artículos no contarán con resultados numéricos de tendencia central, se realizó contacto por correo electrónico con los principales autores y se contactó a las revistas enunciadas para identificar otros estudios no publicados o en vías

de publicación. Dos revisores cegados realizaron las búsquedas electrónicas (identificación y detección), estos mismos dos autores evaluaron los artículos de texto completo para elegibilidad e inclusión en el estudio, las discrepancias que se generaron se resolvieron por consenso y con la participación de un tercer autor. Una vez obtenidos los estudios a incluir dos autores independientes, extrajeron las características específicas (es decir, datos demográficos, características de la muestra, diagnóstico de ECV, calidad de vida, marcha etc.). El proceso de selección de los estudios se mostrará a través del diagrama de flujo de acuerdo con la declaración de PRISMA.

#### Evaluación de la calidad y sesgo

La calidad metodológica se evaluó mediante el Physiotherapy Evidence Database, puntuación PEDro con sus 11 criterios de medición<sup>6</sup> y el Riesgo de sesgo se analizó según los criterios de Review Manger 5.3 (RevMan)<sup>7</sup>, teniendo en cuenta los criterios de generación de secuencia, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento de resultados primarios, el adecuado abordaje a los datos de resultados incompletos, el riesgo de informe selectivo, y otros riesgos de sesgo. Esta etapa de la revisión se llevó a cabo por tres investigadores en una metodología ciega e independiente.

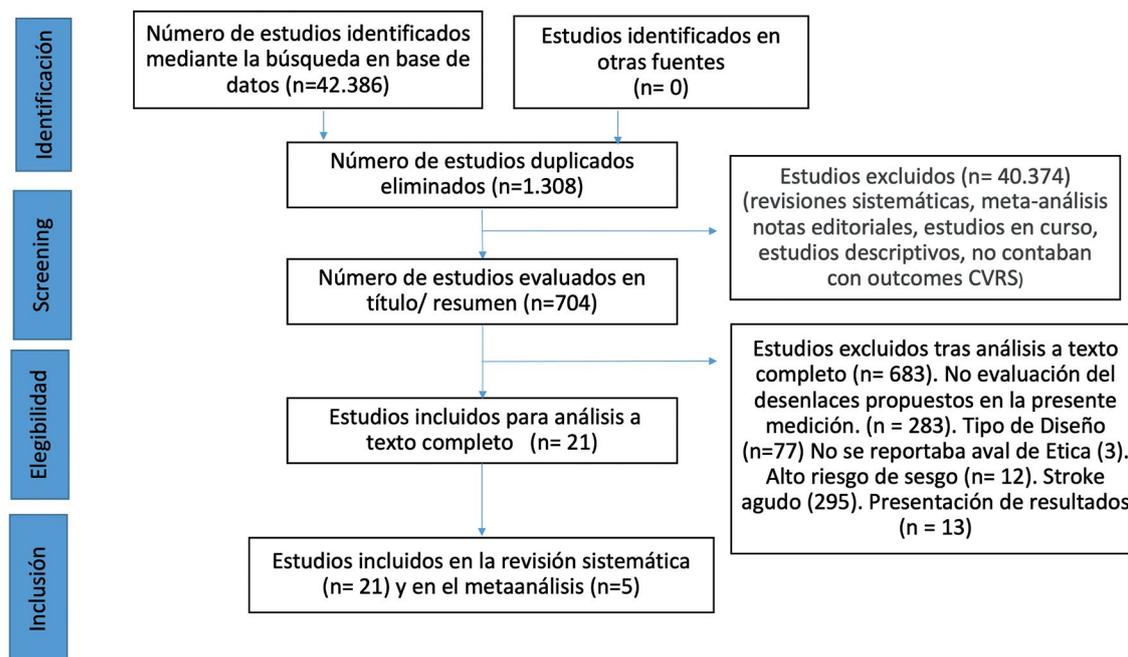
#### Análisis estadístico

Dos evaluadores realizaron el análisis y la extracción de los datos de forma independiente según los criterios de elegibilidad y los artículos relevantes para la revisión sistemática. Se utilizó el programa Review Manager

5.3 (RevMan)<sup>7</sup>. Cuando se presentaron desacuerdos, se llevaron los datos pertinentes de cada artículo a un tercer evaluador, con la finalidad de dar una discusión. El sesgo de publicación será evaluado mediante análisis visual del gráfico de embudo (en inglés funnel plot). Los análisis fueron realizados por un autor independiente.

Para el análisis de la variable principal (CVRS), variable continua, se extrajeron las Medias (M), Prome-dios (P), Diferencia de medias (DM) y para el análisis combinado se calcularon diferencias de media estandarizadas (SMD) con el respectivo intervalo de confianza (IC) al 95% y un valor de significancia de  $p < 0,05$ . Se empleó un modelo de efectos fijos y aleatorios para determinar el efecto pooled de las variables resultado según la variabilidad entre los estudios. De igual forma, se calcularon estimaciones de efecto para las variables homogéneas. Para determinar la heterogeneidad, se realizó a nivel metodológico con las diferencias entre los protocolos y las formas de medición en los estudios y a nivel estadístico, se utilizaron las pruebas estadísticas Chi2 con su valor p y grados de libertad, I2 y Tau2. Para determinar la heterogeneidad estadística tomando los siguientes puntos de corte: 0-40% heterogeneidad leve, 40%-70% heterogeneidad moderada y 70%-100% alta heterogeneidad<sup>8</sup>.

La interpretación de los estudios con heterogeneidad significativa o el análisis de subgrupos, se realizó mediante un análisis de sensibilidad. Cada cálculo realizado permitió verificar los cambios generados en relación con el resultado global, admitiendo reevaluar la heterogeneidad de cada estudio.



**Figura 1.** Diagrama de flujo – PRISMA

## Resultados

Esta revisión sistemática de literatura fue reportada acorde a los lineamientos descritos en la declaración PRISMA<sup>9</sup> y en el Manual Cochrane para la conducción de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones versión 5.1.0<sup>4</sup>

### Extracción de datos

Una vez se obtuvieron los estudios a incluir dos autores independientes, extrajeron las características específicas de cada estudio. El proceso de selección de los estudios se observa a través del diagrama de flujo de acuerdo con la declaración de PRISMA.

### Características de los estudios incluidos

Se incluyen 21 artículos, publicados entre los años 1999-2016, en promedio publicados en el 2008, correspondientes a ECA en idioma inglés, la evaluación de la calidad metodológica según PEDro es en promedio de 6.71, con una evaluación de riesgo de sesgo predominantemente bajo (Tabla 2 y Figura 3), los estudios fueron realizados en Australia,<sup>10,25</sup> Canadá,<sup>17,24</sup> Inglaterra,<sup>12,23</sup> Francia,<sup>11,30</sup> Estados Unidos,<sup>15,26,29,28</sup> Italia,<sup>29</sup> Suecia,<sup>20,21,27</sup> Alemania,<sup>13</sup> Corea,<sup>18</sup> Jamaica<sup>14</sup> y China,<sup>22</sup> algunos de ellos presentan varias afiliaciones.

### Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica según PEDro,<sup>31</sup> escala que propone puntuaciones de 0-10, para la calidad metodo-

lógica de los ensayos controlados aleatorios (ECA), da como resultado el puntaje evidenciado en la Tabla 2.

La evaluación de la calidad metodológica se realizó en 21 ECA de los cuales cuatro estudios,<sup>10,12,19,22</sup> presentan una calificación  $\geq 8$  en la escala propuesta por PEDro. Un estudio,<sup>29</sup> no cumplió con la asignación aleatoria, los estudios<sup>10-12,16,19,22,24-26</sup> reportan ocultamiento de la asignación, mientras que dos ECA<sup>30,32</sup> no contaron con grupos similares en la línea base. De igual forma, cinco estudios<sup>10,19,20,24,25</sup> realizaron cegamiento de los participantes, uno,<sup>24</sup> reporta cegamiento de los terapeutas y trece estudios<sup>11-14,17,20-23,25,27,28,30</sup> refieren cegamiento del evaluador. Así mismo, los estudios<sup>16,20,21,24</sup> reportan abandonos  $< 15\%$ . Además, seis estudios<sup>11,15,16,18,25,27</sup> no realizaron análisis por intención a tratar, un estudio,<sup>21</sup> no presenta diferencias reportadas entre grupos y, por último, todos los ECA cumplen con el punto estimado y variabilidad reportada. El menor porcentaje de cumplimiento se da en la P5 en un 4% y el mayor en un 100% en la P10.

### Evaluación del sesgo

Se realizó bajo el análisis de las características de los artículos y los grupos de intervención, teniendo en cuenta los criterios planteados en el manual Cochrane de generación de secuencia, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento de resultados primarios, el adecuado abordaje a los datos de resultados incompletos, el riesgo

**Tabla 2.** Evaluación de la calidad metodológica con la escala de PEDro (n=21)

Referencia	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	Total
1 Ada 2013 (10)	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	8/10
2 Bonan 2004 (11)	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	7/10
3 Cooke 2010 (12)	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	8/10
4 Globas 2011 (13)	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	7/10
5 Gordon 2013 (14)	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	7/10
6 Hidler 2009 (15)	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+	5/10
7 Hornby 2008 (16)	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	5/10
8 Kim 2001 (17)	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	7/10
9 Kim 2015 (18)	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+	5/10
10 Kwakkel 1999** (19)	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	10/10
11 Langhammer 2008 (20)	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	7/10
12 Langhammer 2015 (21)	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	5/10
13 Liao 2016 (22)	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	8/10
14 Liston 2000 (23)	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	7/10
15 Mayo 2013 (24)	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	7/10
16 McClellan 2004 (25)	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	7/10
17 Mead 2007 (26)	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	7/10
18 Rydwick 2006 (27)	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	5/10
19 Sullivan 2007 (28)	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	7/10
20 Tarico 2014** (29)	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	5/10
21 Yelnik 2008 (30)	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	7/10
Porcentaje de Cumplimiento	95%	45%	90%	22%	4%	63%	77%	72%	95%	100%	

PEDro (Physiotherapy Evidence Database): + Sí; - No. P1: Asignación aleatoria; P2: Ocultamiento de la asignación; P3: Grupos similares en línea de base; P4: Cegamiento de los participantes; P5: Cegamiento de los terapeutas; P6: Cegamiento del evaluador; P7: Abandonos  $< 15\%$ ; P8: Análisis por intención a tratar; P9: Diferencias reportadas entre grupos; P10: Punto estimado y variabilidad reportada. \*\* Evaluación realizada por las autoras, no se reportaba en PEDro. Fuente: el estudio

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ada 2013	+	+	?	+	+	+	?
Bonan 2004	+	+	?	+	+	+	?
Cooke 2010	+	+	+	+	-	+	?
Globas 2011	+	-	?	+	+	+	-
Gordon 2013	+	-	?	+	+	+	+
Hidler 2008	+	-	?	-	+	+	?
Hornby 2008	+	+	?	-	-	+	-
kim 2001	+	-	+	+	+	+	+
Kim 2015	+	-	?	?	+	+	?
Kwakkel 1999	+	+	+	?	+	?	?
Langhammer 2008	+	-	+	+	+	+	?
Langhammer 2014	+	-	?	+	-	-	?
Liao 2016	+	+	?	+	+	+	+
Liston 2000	+	-	?	+	+	+	-
Mayo 2013	+	+	?	-	-	+	+
McClellan 2004	+	+	+	+	+	+	?
Mead 2007	+	+	+	-	+	+	+
Rydwik 2006	+	-	?	+	-	+	+
Sullivan 2007	+	-	?	+	-	+	?
Taricco 2014	-	-	?	-	+	+	?
Yelnik 2008	+	-	?	+	+	+	?

Figura 2. Riesgo de sesgo por autor

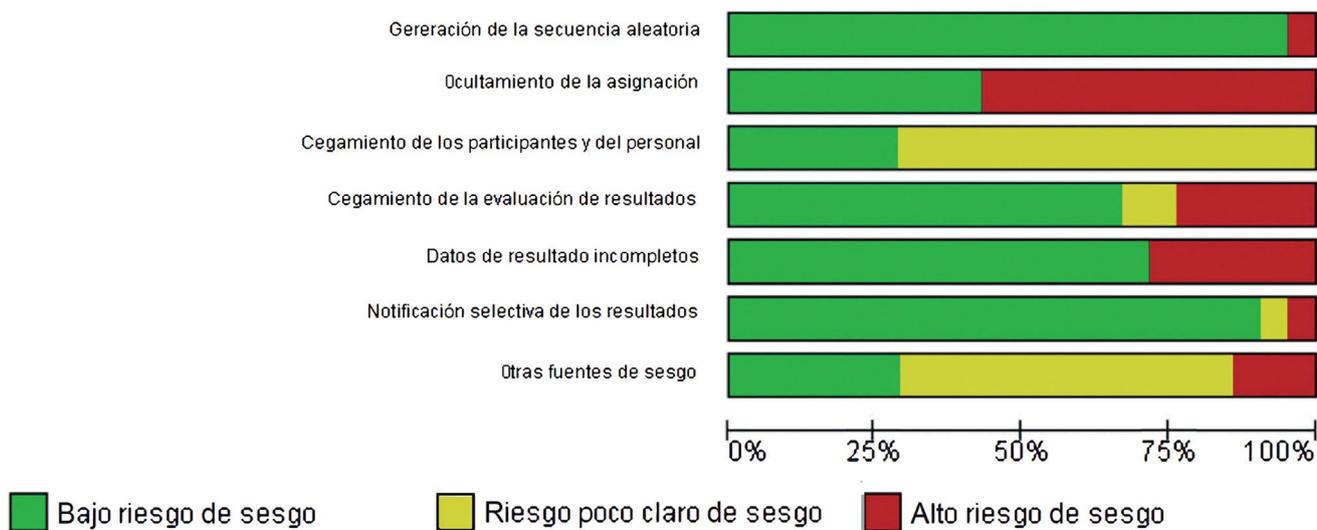


Figura 3. Riesgo de sesgo general

de informe selectivo, y otros riesgos de sesgo. Se valoró en “Bajo riesgo,” ‘Alto riesgo’ o ‘Riesgo poco claro’ de sesgo,<sup>4</sup> realizada por dos investigadores cegados, obteniendo los siguientes resultados. Figura 2 y 3.

En relación al bajo riesgo de sesgo, se evidencia que el mejor criterio es el de generación de la secuencia aleatoria con un 98%, seguido de la notificación selectiva de resultados con un 90%, en este orden continúan datos de resultados incompletos, cegamiento de los evaluadores del resultado, y con menores porcentajes (50%), se encuentran el ocultamiento de la asignación, el cegamiento de los participantes y el personal y otras fuentes de sesgo. Para el alto riesgo de sesgo, la mayor proporción se da en ocultamiento de la asignación seguido de datos de resultados incompletos, por último, en los sesgos no claros el parámetro con mayor proporción es cegamiento de los participantes y del personal y otras fuentes de sesgo. Como síntesis se puede decir que los estudios reportan un mayor porcentaje de bajo riesgo de sesgo ya que 4 de los parámetros se encuentran por encima del 50%.

#### Características de los adultos con Stroke

Se contó con un total de 1.630 participantes sobrevivientes de Stroke, un promedio de 73 adultos por ensayo clínico, con edad entre los 18 a 75 años, una media de 72,4 años, los participantes presentaron un episodio de ECV con un rango de evolución de 6 a 12 meses, no siendo específicos el tipo y el compromiso clínico y estructural del mismo, en la mayoría de los estudios se excluyeron sujetos con compromiso del lenguaje, estado de conciencia y funciones mentales alteradas con dependencia severa. A todos los pacientes se les realiza seguimiento en tiempos que van desde 1 hasta 12 meses, la mayor parte de los estudios presentaron un promedio de segui-

miento a los 3 meses. El diagnóstico de ECV fue confirmado por medio de imágenes diagnósticas. Tabla 3.

#### Características de las intervenciones en rehabilitación de la marcha

En general las intervenciones tenían una frecuencia promedio de 8 semanas, 30 minutos, y 5 veces por semana. Las intervenciones realizadas incluían estímulo propioceptivo, entrenamiento de marcha con equipos sistematizados, como banda sin fin, bicicleta estática, asistencia robótica-Lokomat, entrenamiento funcional de task-oriented, tratamiento basado en ciencia del movimiento, Tai chi, actividad física adaptada, entre otras. Tabla 3.

#### Características del manejo terapéutico convencional

El tratamiento convencional incluía técnicas terapéuticas como Bobath, ejercicio a baja intensidad (calentamiento-desarrollo-enfriamiento), trabajo de fuerza, flexibilidad, movilidad, agilidad. Tabla 3.

#### Resultado de medidas primarias

Referente al outcome primario reportado por los ensayos clínicos se encontró que la **Calidad de vida**, fue evaluada con el uso de instrumentos tales como: Health-Related Quality-of-Life (HRQoL), Nottingham Health Profile (NHP), 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), Quality of life with using the Short-Form 12 Health Survey, version 2 (SF-12, Chinese version), Stroke Impact Scale (SIS) – Physical. Tabla 3.

#### Resultado de medidas secundarias

Referente a los outcomes secundarios reportados por los ensayos clínicos se encontró que la **Marcha** fue medida con el uso de: Distance walked in 6MW increased in

TAEX, 6-minute walk test, Spatiotemporal gait patterns (Gait Mat II, Equitest Inc), Gaitview AFA-50, Dynamic gait index (DGI), Gait velocity, Ease of gait, la **Función Motora:** Motor Assessment Scale (MAS), The Trunk Impairment Scale (TIS), The functional reach test (FRT), Dynamometer, Motricity Index, la **Funcionalidad:** Barthel Index of Activities of Daily Living (BI), The Personal Activities of Daily Living (PADL), The Instrumental Activities of Daily Living (IADL), Functional Independence

Measure (FIM), Physical Function Index, Elderly Mobility Scale (EMS), el **Balance:** Berg Balance Scale, Sensory Organization Test (SOT), System called the EquiTest, Equilibrium score (ES) con 6 condiciones (SOT1–6), Mini Balance Evaluation Systems Test (Mini-BESTest), Community Balance and Mobility Scale, la **Postura:** Protocol of a computerized dynamic posturography, las **Caídas:** The number of falls (F), Timed-Up-and-Go (TUG), y el **Tono muscular:** Ashworth Scale. Tabla 3.

**Tabla 3.** Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis.

ARTÍCULO	PROTOCOLO	TEST MARCHA	TEST CALIDAD DE VIDA	TEST BALANCE	TEST AUTONOMÍA Y FUNCIONALIDAD	TIEMPO
COOKE 2010	Estiramiento muscular y entrenamiento funcional	10 MWT	Euro Quol		Rivermead mobility index (RMI)	Inter. 6 semanas
	Fisioterapia convencional					Post. 12 semanas
HIDLER 2009	Marcha convencional (banda sin fin)	6 MWT Pies	SF 36	Berg	Functional ambulatory category (FAC)	12 y 24 semanas
	Marcha lokomat				Motor assesment scale (MAS)	3 meses
					Rivermead mobility index (RMI)	
					Frenchay Activities Index (FAI)	
GORDON 2013	Marcha en superficie	6 MWT	SF 36		Barthel	Inter. 3 veces por semana x 12 semanas
	Masaje				Instrumental activities of daily living dimensión	6 semanas y 6 meses postratamiento
					Motricity index	
KIM 2001	Fortalecimiento y entrenamiento de fuerza isocinética concéntrica máxima, ejercicios de flexo extensión	Autorreporte	SF 36			6 semanas y 6 meses postratamiento
	Igual que grupo experimental sumado a rango pasivo de movimiento sin entrenamiento de fuerza isocinética.					6 semanas
KIM 2015	Fisioterapia	10 MWT	SF 36	Static balance	The functional reach test (FRT)	6 semanas
	Taichi			Gait view AFA - 50	TUG	
					Gait index (DGI)	
KWAKKEL 1999	Rehabilitation, entrenamiento de brazo, piernas/facilitación/banda sin fin	10 MWT	Nottingham		Barthel index	Tto. 20 semanas
	Inmovilización/brazo-pierna/entrenamiento ABC				Walking ability	Post. 26 semanas 6,12,20,26semanas
					Action research arm test	
LIAO 2016	Vibración de cuerpo entero (WKV)	6 MWT	SF 12	Mini balance	Muscle strength for dinamometer	30 sesiones
	Ejercicio Dinámico		Frenchay Activities Index (FAI)	Evaluation systems test (mini best test)	TUG	10 semanas
	Baja alta > intensidad 6C: ejercicios sin vibración			Activities specific balance confidence (ABC)	Motor assesment scale (MAS)	

ARTÍCULO	PROTOCOLO	TEST MARCHA	TEST CALIDAD DE VIDA	TEST BALANCE	TEST AUTONOMÍA Y FUNCIONALIDAD	TIEMPO
LISTON 2000	Entrenamiento en cinta	10 MWT	Nottingham	One - leg stance test	ADL oriented assesment of motricity	Inter. 12 semanas
	Fisioterapia convencional		Nine- vole peg test of manual dexterity			Post. 6 semanas
		inked fastprints - 5m walk				
GLOBAS 2011	Ejercicio aeróbico de alta intensidad/ banda sin fin TAEX	10 MWT	SF 12	Berg	Rivermead mobility index (RMI)	3 meses
	Fisioterapia Convencional	6 MWT				3 meses
HORNBY 2008	Asistencia robótica de locomoción (lokomat)	6 MWT en metros	SF 36	Berg	Frenchay Activities Index (FAI)	12 semanas
	Un solo terapeuta proporcionó facilitación manual en el lado parético.	Modified emory functional ambulation profile (mEFAP)				Post. 6 meses
MAYO A 2013	Ciclo estacionario: G1: soporte de peso corporal / caminadora + ergometría para MMSS, G2: resistencia, bicicleta + ergometría MMSS, G3: soporte de peso corporal en banda sin fin + resistencia en bicicleta MMIIIG4: soporte de peso caminadora + mantenimiento de MMII	6 MWT	EuroQol	Berg	Physical Function Index of the Medical Outcomes Study RAND-36	1-6-12 meses
	Discapacidad – ejercicio de movilidad y caminar a paso ligero.		Stroke impact scale (SIS)		Community balance and mobility scale	Post. 1,6, 12 meses
ADA 2016	Caminadora y caminata sobre tierra (2 grupos exp)	6 MWT	EuroQol			Inter. 4 meses, 6rupo experimental. 2 meses grupo control
	Grupo sin intervención	10 MWT				Post. 2-4-6-12 meses
		The walking self - efficacy scale				
MEAD 2007	Entrenamiento de ejercicio	Auto percibida	SF 36		Elderly mobility scale (EMS)	Inter. 4 semanas
	Relajación		Nottingham		TUG	Post. Día 30 y día 90
SULLIVAN 2007	Entrenamiento en cinta de correr con peso corporal + ciclismo /ejercicio resistido del musculo + crioterapia	6 MWT	SF 36	Berg		24 sesiones en 8 semanas
	Programa de Fisioterapia ( grupo sin cicla)		Stroke impact scale (SIS - 16)			a la 6 semana y a los 6 meses
YELNIK 2008	Aprobación multisensorial basada en una mayor intensidad de equilibrio y ejercicio durante la privación visual / Bobath / control de peso	10 MWT	Nottingham	Berg		4 semanas inter
	Tratamiento convencional basado en la teoría del neurodesarrollo que usó un sistema de rehabilitación sensoriomotora / privación visual.	Paso			Funcional independence measure (FIM)	Post. Día 30 y día 90

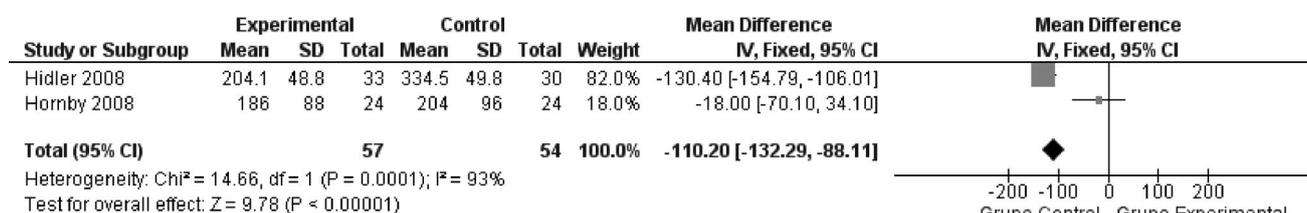
### Análisis de la heterogeneidad

Después de la selección y extracción de los datos de los artículos, se realizó el proceso de análisis de la heterogeneidad desde dos puntos de vista básicos, la heterogeneidad clínica y la estadística; a nivel clínico se encontró el empleo de diferentes protocolos con entrenamientos centrados en fuerza, marcha con protocolo convencional o empleo de aparatos, con fisioterapia, Tai chi, entre otros. Además, hay diversidad de test para medir los outcomes y por último, hay diferencia en los tiempos de los experimentos y en las mediciones, como se muestra en la Tabla 3. A nivel estadístico, se aplicaron los indicadores  $I^2$ , el  $Tau^2$ , el  $Chi^2$  con sus grados de libertad (df) para determinar la heterogeneidad en cada uno de los grupos, encontrando que en tres de las variables hay una heterogeneidad alta entre 77 a 93 para marcha, balance y actividades instrumentales de la vida diaria, a su vez, se observa heterogeneidad leve en marcha. Así, la marcha con intervención basada en Lokomat - caminata de 6 minutos se encuentra un  $I^2$  de 93% con un  $Chi^2$  de 14,66 con df de 1; para balance con intervención con base en Lokomat, se evidencia un  $I^2$  de 77% con un  $Chi^2$  de 44,4 con df de 1; de igual forma, para actividades instrumentales de la vida diaria con

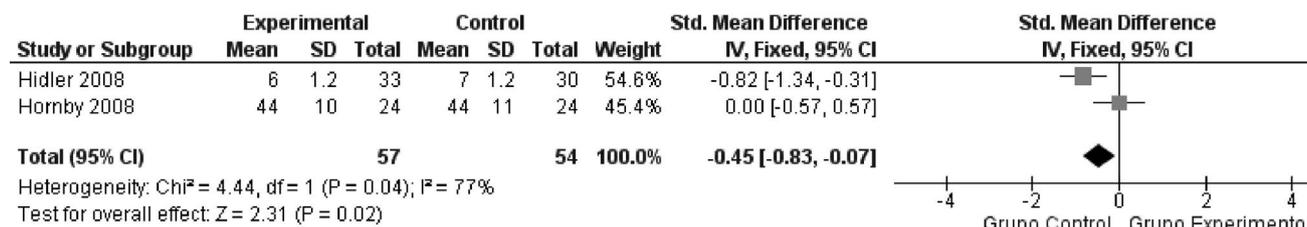
intervención con base en Lokomat, se identifica un  $I^2$  de 87% con un  $Chi^2$  de 7,43 con df de 1, ver figura 4.

De igual manera, para las variables de CVRS y marcha, se encontró homogeneidad estadística demostrada con un  $I^2$  entre 0 a 4%, así, para CVRS con intervención basada en Lokomat con un  $I^2$  de 0% con un  $Chi^2$  de 0,53 con df de 1; para marcha con intervención con base en el uso banda sin fin - caminata de 6 minutos se obtiene un  $I^2$  de 0% con un  $Tau^2$  de 0,00 con df de 2; para marcha con intervención basada en el uso banda sin fin - caminata de 10 minutos (velocidad) se evidencia un  $I^2$  de 0% con un  $Chi^2$  de 0,07 con df de 1; en marcha con intervención con base en stationary cycling - caminata de 6 minutos se obtiene un  $I^2$  de 4% con un  $Chi^2$  de 1,04 con df de 1 y por último, para marcha con intervención con el uso overground walking - caminata de 6 minutos se evidencia un  $I^2$  de 14% con un  $Chi^2$  de 1,16 con df de 1. De los 21 estudios<sup>10-30</sup> incluidos, al momento de hacer el análisis de la heterogeneidad, se debe tener en cuenta los aspectos que contribuyeron a los altos índices de heterogeneidad estadística, como son: primero, las diferentes escalas empleadas para la medición de la CVRS, segundo, el empleo de diversos protocolos de intervención sumado a los dife-

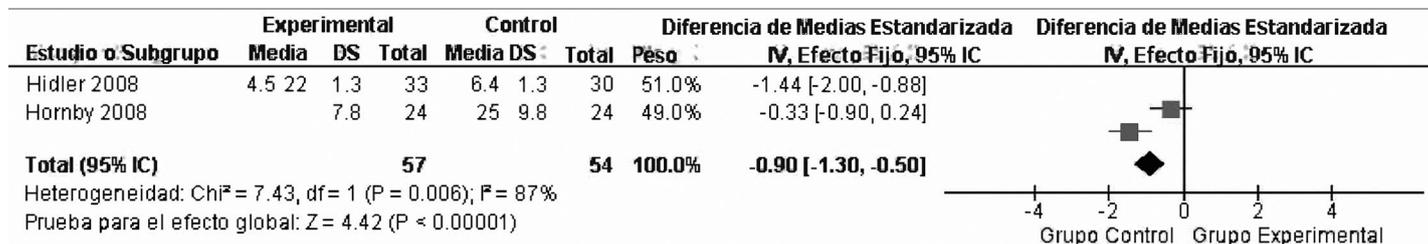
**Figura 4A.** Marcha con intervención basada en Lokomat y medida con la caminata de 6 minutos.



**Figura 4B.** Intervención basada en el uso de Lokomat y medida con una prueba de Balance.



**Figura 4C.** Intervención basada en Lokomat y medida establecida las actividades instrumentales de la vida diaria.



rentes tiempos de seguimiento de las variables primarias y secundarias para identificar los desenlaces y resultados, y tercero, las características de la población.

### Metaanálisis y Estimación de Efectos

Para el proceso del metaanálisis se va a realizar sobre las variables que demostraron una heterogeneidad leve reportada con valores menores al 40% en las medidas resultado primarias y secundarias.

#### Resultados de medidas primarias

El análisis de los estudios incluidos mostró un bajo nivel de heterogeneidad estadística con base en el  $I^2$  y  $Chi^2$ , para la escala global de la calidad de vida. Los resultados obtenidos para la CVRS, cuando la intervención propuesta se desarrolla con el uso de Lokomat y medida con la escala SF-36, se evidencia post- intervención un aumento de 1.83 puntos obtenidos por individuos que participaron en los ECA<sup>5,16</sup> estableciendo un efecto favorable porque la direccionalidad del puntaje total de la escala presenta un crecimiento, aumento que en la diferencia de medias entre grupos es estadísticamente significativo debido a que su IC contiene valores en el grupo experimental, lo cual permite afirmar que la intervención a través de Lokomat tiene un efecto positivo en la mejora de la calidad de vida en personas con ECV.

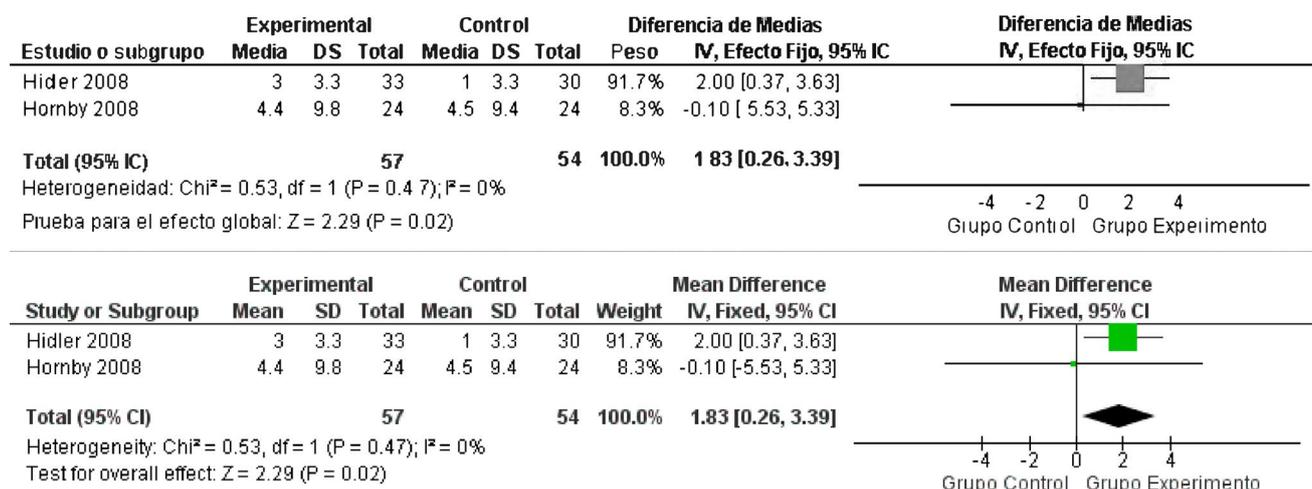
#### Resultados de medidas secundarias

Así mismo, los efectos en las medidas secundarias son similares para los dos grupos lo cual no establece predominio de una de las dos intervenciones (rehabilitación convencional/rehabilitación con Lokomat y/o Treadmill). Lo que se evidencia en el análisis de los resultados secundarios, puede ser producto de la diversidad de protocolos y que la rehabilitación convencional en algunas ocasiones incluye la banda sin fin, en el grupo control, lo que hace

que el desarrollo de otro tipo de rehabilitación no muestre diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Referente a los resultados obtenidos para la marcha, cuando la intervención propuesta se desarrolla con el uso de la banda sin fin - caminata de 6 minutos, se evidencia post- intervención un aumento de 24.75 metros en la distancia recorrida por individuos que participaron en los ECA<sup>10,13,28</sup> estableciendo un efecto favorable porque la direccionalidad del puntaje total de la escala presenta un crecimiento, no obstante, este aumento en la diferencia de medias entre grupos no es estadísticamente significativo debido a que su IC contiene valores que van desde los datos del grupo control hasta los del grupo experimental, lo cual permite afirmar que hubo ganancia en la marcha como un efecto clínico, pero este no es estadísticamente significativo. Ver figura 6.

Continuando, los resultados obtenidos para la marcha, cuando la intervención propuesta se desarrolla con el uso de la banda sin fin y medida con la prueba de la caminata de 10 minutos (velocidad), se evidencia post- intervención un aumento de 12 metros en la distancia recorrida por individuos que participaron en los ECA<sup>10,13</sup> estableciendo un efecto favorable porque la direccionalidad del puntaje total de la escala presenta un crecimiento, sin embargo, este aumento en la diferencia de medias entre grupos no es estadísticamente significativo debido a que su IC contiene valores que van desde los datos del grupo control hasta los del grupo experimental, lo cual permite afirmar que hubo ganancia en la marcha como un efecto clínico, pero esta no es estadísticamente significativa. Ver figura 6. Los resultados obtenidos para la marcha, cuando la intervención propuesta se desarrolla basada en stationary cycling y medida con la prueba de la caminata de 6 minutos, se evidenció post- intervención un aumento mínimo de los centímetros recorridos por los que participaron en los ECA<sup>24,28</sup> de 19 centímetros, por lo cual, se en-

Figura 5. CVRS, cuando la intervención propuesta se desarrolla con el uso de Lokomat y medida con la escala SF-36.

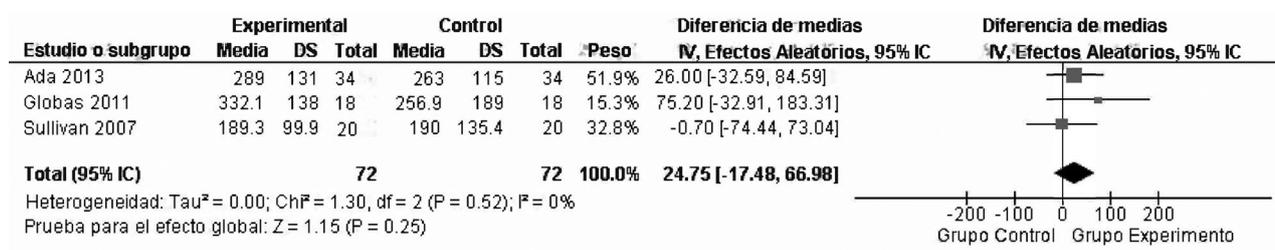


contró efecto favorable. Aunque, el  $I^2$  presenta valores de heterogeneidad baja, evidencia un  $\text{Chi}^2$  mayor a sus grados de libertad, lo que impide establecer un análisis para el tamaño del efecto. Adicionalmente, este aumento en la diferencia de medias entre grupos de 19 no es estadísticamente significativo debido a que su IC contiene valores que van desde los datos del grupo control hasta los del grupo experimental, lo cual permite afirmar que hubo ganancia en la marcha como un efecto clínico, pero este no es estadísticamente significativo. Ver figura 6.

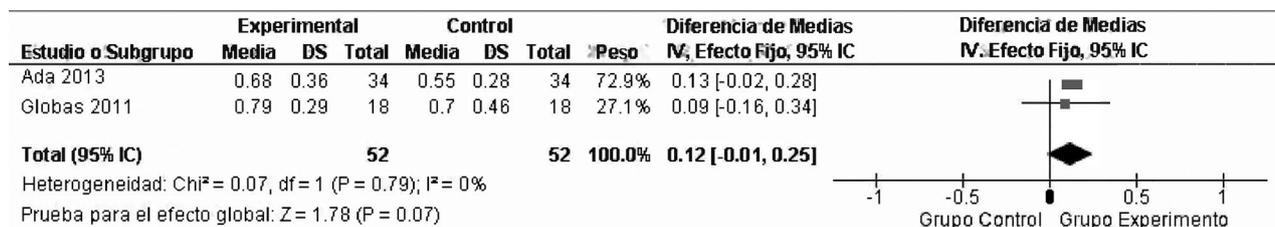
Por último, los resultados obtenidos para la marcha, cuando la intervención propuesta se desarrolla basada en overground walking medida con la prueba de la caminata

de 6 minutos, se evidenció post- intervención un aumento de los metros recorridos por los que participaron en los ECA<sup>13-17</sup> de 27.58 metros, por lo cual se encontró efecto favorable. A pesar de que el  $I^2$  presenta valores de heterogeneidad baja, muestra un  $\text{Chi}^2$  mayor a sus grados de libertad, lo que impide establecer un análisis para el tamaño del efecto. Adicionalmente, este aumento en la diferencia de medias entre grupos<sup>10,14</sup> no es estadísticamente significativo debido a que su IC contiene valores que van desde los datos del grupo control hasta los del grupo experimental, lo cual permite afirmar que hubo ganancia en la marcha como un efecto clínico, pero este no es estadísticamente significativo. Ver figura 6.

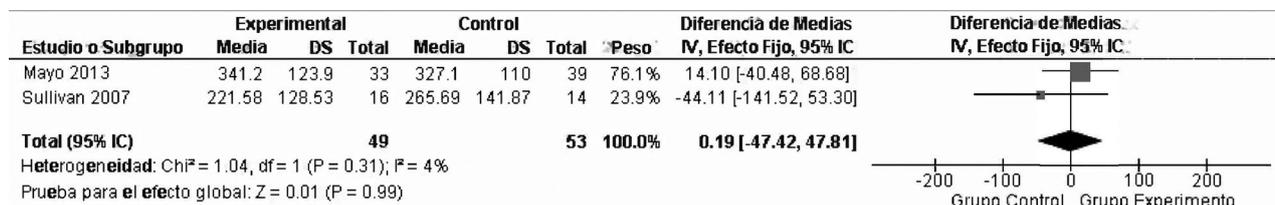
**Figura 6A.** Marcha, cuando la intervención propuesta se desarrolla con el uso de la banda sin fin y es mediada con la caminata de 6 minutos.



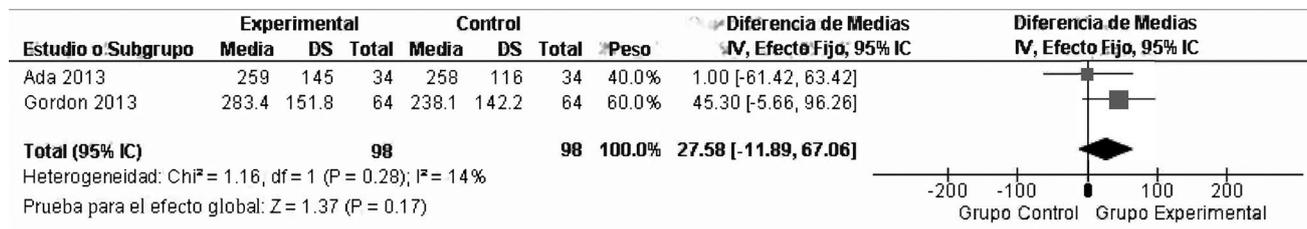
**Figura 6B.** Marcha, cuando la intervención propuesta se desarrolla con el uso de la banda sin fin y medida con la prueba de la caminata de 10 minutos (velocidad)



**Figura 6C.** Intervención propuesta se desarrolla basada en stationary cycling y medida con la prueba de la caminata de 6 minutos.



**Figura 6D.** Intervención propuesta se desarrolla basada en overground walking y medida con la prueba de la caminata de 6 minutos.



## Conclusiones

La evidencia reportada en fisioterapia respecto al uso de diferentes intervenciones y técnicas exponen diversidad en los procesos metodológicos vista en los protocolos de intervención, test y medidas empleadas y tiempos de ejecución, lo anterior, no permite llegar a una estimación del efecto en ciertas variables. De igual forma, la heterogeneidad estadística, encontrada en algunas comparaciones puede ser resultado de la heterogeneidad clínica (protocolos diferenciales) sumado a un bajo tamaño de artículos incluidos en el estudio. Sin embargo, se reporta homogeneidad adecuada para estimaciones de efecto en variables como marcha y CVRS.

Es importante aclarar que en esta revisión sistemática y meta-análisis encontramos fortalezas, dado por el tema innovador de análisis de marcha y calidad de vida en pacientes post- ECV, generado porque la evidencia reporta resultados de orden clínico en función motriz, más que en temáticas de CVRS, lo cual es un tema relevante en el tratamiento y objetivos en individuos con esta patología, de esta misma forma, se encontraron debilidades, dadas por la diversidad en la evidencia encontrada y el número de publicaciones relacionadas con el tema de CVRS, lo cual generó la heterogeneidad clínica y estadística, como investigadores entendemos que la evidencia determina la toma de decisiones en salud, así, una debilidad evidente es que en algunos de los estudios incluidos en términos metodológicos no permiten plantear conclusiones específicas en relación a nuestro objetivo de investigación, por lo cual, se recomienda que para futuros ensayos clínicos se mejoren tanto los diseños metodológicos como la selección de las poblaciones, la uniformidad en los protocolos entre otros.

Por último, es importante determinar el nivel funcional de los pacientes con ECV post tratamiento médico en la fase aguda, para ello una de las escalas más utilizada es la del puntaje de Rankin Modificado - mRS que determina el nivel de discapacidad después del ECV, dicha escala va de 0 con ningún síntoma hasta 6 con muerte del paciente y transita por niveles de discapacidad en los puntajes 1 a 5. Es de resaltar que en los artículos incluidos en este estudio no se evidencia el uso de esta escala para determinar el nivel del compromiso, en su lugar se utilizaron diferentes escalas funcionales que no son similares entre los estudios para unificar el nivel de discapacidad entre los pacientes, y que dan heterogeneidad para su análisis.

## Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

## Referencias

1. Piloto R, Herrera GL, Ramos DL, Mujica DB, Gutiérrez PM. Caracterización clínica epidemiológica de la enfermedad cerebrovascular en el adulto mayor. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*. 2015; 19: 0-0.
2. Pérez MA, Puentes AB. Influencia de las lesiones secundarias en el ictus. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*. 2016; 20: 4-60.
3. Díaz R. Conocimiento de síntomas y factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular en convivientes de personas en riesgo. *Acta Neurológica Colombiana*. 2015; 31: 12-19.
4. Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Cochrane Collab [Internet]. 2011; versión 5.1.0 [consultado 10 Mar 2016]. Disponible en: [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org)
5. Robinson Ka, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol*. 2002;31:150-3.
6. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration [Internet]. *J Clin Epidemiol*. 2009: e1-34
7. Review Manager (RevMan). [Computer program]. Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Colzz-laboration; 2014
8. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ Br Med J*. 2003;327: 557-60.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Reprint-preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Phys Ther*. 2009;89:873-80.
10. Ada, Louise, Catherine M. Dean, and Richard Lindley. "Randomized trial of treadmill training to improve walking in community dwelling people after stroke: the AMBULATE trial." *International Journal of Stroke* 8.6 (2013): 436-444.
11. Bonan, Isabelle V., et al. "Reliance on visual information after stroke. Part II: Effectiveness of a balance rehabilitation program with visual cue deprivation after stroke: a randomized controlled trial." *Archives of physical medicine and rehabilitation* 85.2 (2004): 274-278.
12. Cooke, Emma V., et al. "Efficacy of functional strength training on restoration of lower-limb motor function early after stroke: phase I randomized controlled trial." *Neurorehabilitation and Neural Repair* 24.1 (2010): 88-96.

13. Globas, Christoph, et al. "Chronic stroke survivors benefit from high-intensity aerobic treadmill exercise: a randomized control trial." *Neurorehabilitation and neural repair* 26.1 (2012): 85-95.
14. Gordon, Carron D., Rainford Wilks, and Affette McCaw-Binns. "Effect of Aerobic Exercise (Walking) Training on Functional Status and Health-related Quality of Life in Chronic Stroke Survivors." *Stroke* 44.4 (2013): 1179-1181.
15. Hidler, Joseph, et al. "Multicenter randomized clinical trial evaluating the effectiveness of the Lokomat in subacute stroke." *Neurorehabilitation and neural repair* 23.1 (2009): 5-13.
16. Hornby, T. George, et al. "Enhanced gait-related improvements after therapist-versus robotic-assisted locomotor training in subjects with chronic stroke." *Stroke* 39.6 (2008): 1786-1792.
17. Kim, C. Maria, et al. "Effects of isokinetic strength training on walking in persons with stroke: a double-blind controlled pilot study." *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 10.6 (2001): 265-273.
18. Kim, HoYoung, You Lim Kim, and Suk Min Lee. "Effects of therapeutic Tai Chi on balance, gait, and quality of life in chronic stroke patients." *International Journal of Rehabilitation Research* 38.2 (2015): 156-161.
19. Kwakkel, Gert, et al. "Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomized trial." *The Lancet* 354.9174 (1999): 191-196.
20. Langhammer, Birgitta, Johan K. Stanghelle, and Birgitta Lindmark. "Exercise and health-related quality of life during the first year following acute stroke. A randomized controlled trial." *Brain injury* 22.2 (2008): 135-145.
21. Langhammer, Birgitta, Birgitta Lindmark, and Johan K. Stanghelle. "Physiotherapy and physical functioning post-stroke: exercise habits and functioning 4 years later? Long-term follow-up after a 1-year long-term intervention period: a randomized controlled trial." *Brain injury* 28.11 (2014): 1396-1405.
22. Liao, Lin-Rong, et al. "Whole-Body Vibration Intensities in Chronic Stroke: A Randomized Controlled Trial." *Medicine and science in sports and exercise* 48.7 (2016): 1227-1238.
23. Liston, R. I. C. H. A. R. D., et al. "Conventional physiotherapy and treadmill re-training for higher-level gait disorders in cerebrovascular disease." *Age and ageing* 29.4 (2000): 311-318.
24. Mayo, Nancy E., et al. "A randomized trial of two home-based exercise programmes to improve functional walking post-stroke." *Clinical rehabilitation* 27.7 (2013): 659-671.
25. McClellan, Rebekah, and Louise Ada. "A six-week, resource-efficient mobility program after discharge from rehabilitation improves standing in people affected by stroke: placebo-controlled, randomised trial." *Australian Journal of physiotherapy* 50.3 (2004): 163-167.
26. Mead, Gillian E., et al. "Stroke: a randomized trial of exercise or relaxation." *Journal of the American Geriatrics Society* 55.6 (2007): 892-899.
27. Rydwik, Elisabeth, Sara Eliasson, and Gunnar Akner. "The effect of exercise of the affected foot in stroke patients-a randomized controlled pilot trial." *Clinical rehabilitation* 20.8 (2006): 645-655.
28. Sullivan, Katherine J., et al. "Effects of task-specific locomotor and strength training in adults who were ambulatory after stroke: results of the STEPS randomized clinical trial." *Physical therapy* 87.12 (2007): 1580-1602.
29. Taricco, Mariangela, et al. "Impact of adapted physical activity and therapeutic patient education on functioning and quality of life in patients with post acute strokes." *Neurorehabilitation and neural repair* 28.8 (2014): 719-728.
30. Yelnik AP, Le Breton F, Colle FM, et al. Rehabilitation of balance after stroke with multisensorial training: a single-blind randomized controlled study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008; 22:468-476.
31. Physiotherapy Evidence Database. Disponible en: <https://www.pedro.org.au/spanish/downloads/pedro-scale/> Consultado el 24 de enero de 2017.

*Confidencialidad de los datos*

*Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.*

*Derecho a la privacidad y consentimiento informado*

*Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.*

*Financiación*

*El presente trabajo fue financiado en su totalidad por la Universidad de Boyacá y la Universidad Nacional de Colombia.*

# Síndrome de Sturge-Weber: Reporte de un Caso y Revisión de la Literatura.

## *Sturge-Weber Syndrome: A Case Report And Literature Review.*

Catalina Velásquez-Gallego<sup>1</sup>, Juan Felipe Ceballos-Ruiz<sup>1</sup>, Natalia Ruiz-Jaramillo<sup>1</sup>, Catherine Villamizar-Londoño<sup>1</sup>

### Resumen

El Síndrome de Sturge-Weber es un trastorno poco común del desarrollo neuroectodérmico, caracterizado por un angioma facial tipo nevus flammeus y una angiomatosis leptomenígea, con frecuencia ipsilateral al nevus. Este síndrome predispone a calcificaciones, atrofia cerebral y convulsiones refractarias. **Propósito:** En este artículo se realiza una revisión de la literatura sobre el Síndrome de Sturge-Weber y se reporta el caso de un paciente de 18 meses de edad diagnosticado con esta patología que ingresa a urgencias por presentar cuadro febril de tres días y comienzo de convulsiones tónico clónicas localizadas en hemisferio derecho refractarias al tratamiento convencional; en esta revisión se resalta la importancia del diagnóstico y manejo oportuno al igual que un adecuado seguimiento. **Desarrollo:** se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Science Direct y Scielo, confirmando que aún se desconocen algunos aspectos de esta patología, sin embargo, con el descubrimiento de la mutación somática de GNAQ hay un amplio campo para próximas investigaciones. **Hallazgos y conclusiones:** Es importante en el ejercicio médico no pasar de alto las lesiones angiomasas que posean una ubicación trigeminal en los recién nacidos, con el fin de establecer un diagnóstico oportuno e intentar conseguir un mejor desarrollo a futuro.

**Palabras clave:** Sturge-weber, convulsión, angioma, leptomeninges, nevus.

### Abstract

Sturge-Weber Syndrome is a rare developmental neuroectodermal disorder. It is characterized by a facial port-wine stain and a leptomenigeal angioma, frequently localized ipsilateral to the facial port-wine stain. This syndrome predisposes either to brain atrophy, calcifications and refractory seizures. In this paper a Sturge-Weber Syndrome literature review was made and a 18 month aged child case with this diagnosis is reported. He was admitted to the emergency department of a local hospital with a history of three days of fever and tonic-clonic seizures localized on the right side and refractory to conventional treatment. This review highlights the importance of an early diagnosis and an appropriate follow up. To carry out this review a search in PubMed, Science Direct and Scielo databases was done, confirming that there are some issues about this disorder that are still unknown. However, with the GNAQ somatic mutation discovery, there is an open field for new researches. It is very important in medical practice not to underestimate a facial port-wine stain over trigeminal territory in newborns in order to make an early diagnosis and try to achieve a better future neurodevelopment.

**Keywords:** Sturge-weber, seizure, angioma, leptomenigeal, facial stain.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 2, 2019

### Introducción

El síndrome de Sturge-Weber (SSW) es un trastorno vascular congénito, que en su forma típica y completa está caracterizado por un angioma cutáneo (nevus flammeus / mácula en vino de Oporto) localizado generalmente en el territorio del trigémino, asociado a malformaciones venosas y capilares en el cerebro y en el ojo, aunque también pueden observarse alteraciones en otras localizaciones, como la cavidad oral o la vía respiratoria.<sup>1,2</sup> Es un trastorno esporádico e infrecuente que afecta por igual a

ambos sexos y a todas las razas, de carácter no hereditario, aunque se han descrito algunos casos familiares.<sup>3</sup> Recientemente se ha encontrado la asociación de este síndrome con una mutación en el gen GNAQ. Este nuevo hallazgo abre las puertas a nuevas investigaciones sobre la etiología, aún poco conocida y a la instauración de nuevos tratamientos.<sup>4</sup>

Aunque la mayoría de las veces el angioma facial es evidente desde el nacimiento, puede estar ausente en algunos casos,<sup>5</sup> por lo cual se hace necesario reconocer

<sup>1</sup>Estudiantes de la Universidad Cooperativa de Colombia, Facultad de Medicina, Medellín, Colombia.

Correspondencia:  
Catalina Velásquez-Gallego. Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia  
Calle 50 #40-74, Medellín, Colombia.  
Teléfono: (57) (4) 257 0618.  
E-mail: catalina.velasquezg@campusucc.edu.co

las diversas manifestaciones clínicas de este síndrome por parte del personal médico con el fin de lograr un diagnóstico oportuno y un seguimiento adecuado. Las convulsiones son la manifestación neurológica más común y generalmente se presentan en los primeros meses de vida. La epilepsia, cuando ya ha hecho su aparición, tiende a empeorar si no es tratada adecuadamente, haciéndose refractaria y provocando deterioro motor y grave retraso en el lenguaje,<sup>6</sup> por lo cual es esencial controlar la evolución de la enfermedad incluso antes de que inicie la epilepsia.<sup>7</sup> El glaucoma puede estar presente al nacer o desarrollarse más tarde. Los estudios de neuroimagen apoyan el diagnóstico al evidenciar la angiomatosis leptomenígea. El tratamiento estándar para el SSW incluye el tratamiento con láser, anticonvulsivantes y tratamiento médico o quirúrgico tanto para el glaucoma como cirugía funcional cerebral.<sup>8</sup>

Su diagnóstico inusual, además de lo complejo y multidisciplinario de su tratamiento, motiva a presentar una revisión de la literatura junto con la presentación de un caso clínico de un paciente de 18 meses de edad con SSW y convulsiones refractarias precipitadas por una infección urinaria, con una evolución favorable. Se espera poder transmitir a la comunidad médica información de interés sobre una de las más raras pero singular neurofomatosis descritas hasta la fecha.

### **Epidemiología**

El SSW es una enfermedad poco común, presenta una prevalencia aproximada de 1 en 20,000 a 50,000 recién nacidos vivos y no se ha demostrado que existan diferencias en incidencia en relación al sexo o la raza.<sup>5</sup> Las marcas faciales aisladas son muy comunes, aproximadamente 1 de cada 300 bebés nacen con ellas, con mayor frecuencia localizadas en cara, cabeza y cuello.<sup>9</sup> Un recién nacido con una mácula en vino de Oporto en la frente o en el párpado superior, tiene un riesgo de 10% a 35% de presentar compromiso cerebral. Cuando la marca facial afecta tanto al párpado superior como al inferior, el riesgo de glaucoma es de aproximadamente el 50%.<sup>10</sup>

### **Etiología**

Recientes estudios genéticos descubrieron una mutación en el mosaico somático en GNAQ (c.548G>A; p.R183Q) en lesiones cerebrales y cutáneas de SSW. GNAQ codifica Gαq, una subunidad alfa de proteínas G heterotriméricas.<sup>11</sup> Las proteínas G son una familia de trifosfatasa de guanosina unidas a membrana (GTPasa) que transmiten la señalización de los receptores acoplados a la proteína G transmembrana, éstas son importantes para la función de varios factores de crecimiento, péptidos vasoactivos y neurotransmisores. La mutación p.R183Q afecta la actividad de la GTPasa y mantiene a Gαq en su estado activo unido a GTP, dando como resultado una hiperactivación de las vías posteriores que incluyen

RAS-MEK-ERK, HIPPO-YAP, 5e y mTOR.<sup>12,13</sup> Aún es necesario profundizar sobre el tema. Las investigaciones actuales se encuentran enfocadas en un mejor entendimiento de esta mutación.

### **Fisiopatología**

En el SSW los estudios histológicos han reportado un aumento en el número de vasos leptomenígeos, además atrofia y calcificación de la corteza. Sin embargo, los números de vasos corticales disminuyen a medida que la atrofia cerebral se desarrolla con gliosis y pérdida neuronal, alterando la perfusión cerebral y generando una lesión.<sup>9,14</sup> La atrofia cortical progresiva y la calcificación son cambios morfológicos que resultan de la isquemia cerebral, ésta puede provocar convulsiones y comprometer el suministro de sangre. Estudios de flujo sanguíneo en pacientes con SSW han demostrado que, durante una convulsión, dicho flujo puede disminuir a niveles isquémicos. El desajuste entre la oferta y la demanda del flujo sanguíneo cerebral en la corteza puede aumentar la gravedad de la epilepsia. La relación entre isquemia y convulsiones da como resultado un círculo vicioso.<sup>10</sup> Publicaciones recientes han demostrado que un mecanismo plausible en la fisiopatología de la epilepsia en el SSW involucra el exceso de glutamato (GLU) liberado debido a la hipoxia crónica. De hecho, la estimulación excesiva de los receptores de glutamato en el cerebro afectado podría facilitar las convulsiones y también provocar una lesión cerebral excitotóxica.<sup>15</sup> Las convulsiones prolongadas, pueden generar más daño isquémico y, finalmente, dar lugar a un deterioro psicomotor. La única forma de prevenir la expansión de la lesión cerebral y el deterioro psicomotor en pacientes con SSW es controlando las convulsiones utilizando las medidas apropiadas.<sup>10</sup>

### **Clasificación**

El SSW es conocido como completo cuando el sistema nervioso central presenta malformaciones y los angiomas faciales están presentes. Es incompleto cuando sólo una de las alteraciones está presente. La *escala de Roach* se utiliza para esta clasificación:

Tipo I. Angioma facial y de leptomeninges están presentes; puede tener glaucoma (SSW clásico).

Tipo II. Solo angioma facial (el sistema nervioso no se afecta); puede tener glaucoma.

Tipo III. Angioma leptomenígeo aislado; usualmente no hay glaucoma.<sup>5,16</sup>

### **Manifestaciones**

Son múltiples las manifestaciones clínicas de este síndrome, una de las principales es la presencia de la mácula en vino de Oporto o angiomatosis facial, que es el tipo más común de malformación vascular. Generalmente se encuentra ubicada en el territorio de la pri-

mera y segunda rama del nervio trigémino. En el recién nacido la lesión es plana, de color rosa, y con la edad suele oscurecerse hasta alcanzar un color rojo intenso.<sup>1,17</sup> En algunos casos se ha encontrado que las lesiones cutáneas pueden afectar a ambos lados del rostro y pueden extenderse hasta el tronco y las extremidades. También se han hallado reportes de afectaciones tales como *cutis marmorata telangiectásica* generalizada y de diferentes malformaciones vasculares presentes en un mismo caso de SSW.<sup>18,19</sup> Se ha evidenciado que el tamaño de la mácula puede servir como herramienta para predecir la gravedad neurológica de la enfermedad.<sup>20</sup>

La angiomatosis leptomenígea ocurre entre el 10-20% de los casos en los que aparece un angioma facial típico, generalmente ipsilateral, aunque también se han encontrado reportes de afectación bilateral.<sup>21,22</sup>

La epilepsia es la aparición neurológica más destacable. Las crisis son a menudo el primer síntoma de SSW, desarrollándose en el 70-80% de estos pacientes, pudiendo aparecer a cualquier edad, aunque por lo general comienzan en la infancia temprana.<sup>1,7</sup> Las crisis típicamente comienzan focales, pero a menudo evolucionan a crisis tónico clónicas generalizadas. También se pueden encontrar espasmos infantiles, crisis mioclónicas o atónicas.<sup>23</sup>

Los pacientes pueden desarrollar eventos similares a ictus, llamados episodios stroke-like, donde padecen déficits neurológicos transitorios que pueden llegar a persistir por semanas.<sup>24</sup> La hemiparesia a menudo se desarrolla de forma aguda en combinación con el inicio de las crisis. La extremidad parética generalmente no crece a un ritmo normal, lo que produce hemiatrofia en dicho miembro.<sup>25</sup> Las cefaleas, principalmente tipo migrañas, también aparecen con mayor frecuencia en este síndrome y a edades más tempranas que en la población general.<sup>1,26</sup> La hidrocefalia y la hemorragia intracraneal raras veces se han informado, se presume que pueden ser secundarias al deterioro del drenaje venoso cerebroespinal.<sup>24</sup>

Los niños con SSW suelen crecer normalmente durante varios meses después del nacimiento, con el tiempo se observa un retraso en el desarrollo.<sup>25</sup> Los problemas con las habilidades sociales y el comportamiento también son comunes, incluyendo una mayor prevalencia en los trastornos del espectro autista, TDAH y trastorno de oposición desafiante en comparación con hermanos no afectados.<sup>27</sup> También se ha observado un aumento en la incidencia de depresión, la cual puede afectar a niños mayores y adultos, especialmente aquellos que son intelectualmente normales, además, se ha asociado con la presencia y tamaño de la mácula en vino Oporto.<sup>24,27</sup> En los últimos años se han reportado síntomas psicóticos con delirios y alucinaciones auditivas y visuales que se asocian a la presencia de la enfermedad.<sup>28</sup>

Las alteraciones oculares son inherentes del SSW. En ocasiones se presentan como defectos del campo

visual, por lo general una hemianopsia homónima que puede llegar a ser invalidante debido a la presencia de angiomas afectando ambos lóbulos occipitales o las vías ópticas.<sup>29</sup> El glaucoma suele ser congénito, pero también puede desarrollarse en adultos. Es causado por malformaciones de la cámara anterior, aumento de la presión en las venas episclerales y cambios en la hemodinámica ocular. Su manejo es desafiante debido a su aparición temprana, por lo cual es necesaria una vigilancia continua.<sup>30</sup> Otras complicaciones oftalmológicas incluyen hemangiomas coroideos, malformaciones vasculares a nivel episcleral o conjuntival y heterocromía del iris.<sup>29,31</sup>

Algunos estudios han reportado que las enfermedades que involucran infecciones en oídos, nariz y garganta son comunes en pacientes con SSW, además del aumento de riesgo de apnea obstructiva del sueño.<sup>24</sup> En los últimos años se han analizado diversas complicaciones endocrinas, como el déficit de la hormona de crecimiento, hipopituitarismo parcial e hipotiroidismo central que pueden relacionarse con el uso de determinados anti-convulsivantes. Se recomiendan las pruebas de detección precoz en edades tempranas en estos pacientes para iniciar eficazmente un tratamiento.<sup>1,24</sup>

Otra de las manifestaciones a tener en cuenta son las lesiones bucales, las cuales son generalmente unilaterales y terminan abruptamente en la línea media. Se pueden presentar hiperplasias vasculares de coloración rojiza en el labio y la mucosa del carrillo, que pueden sangrar fácilmente con cualquier estímulo.<sup>2</sup>

### Diagnóstico

El SSW debe sospecharse en cualquier individuo con una mácula en vino de Oporto. El diagnóstico se basa en la demostración del angioma facial y la angiomatosis leptomenígea. Sin embargo, como se ha señalado anteriormente, existen pacientes con diferentes tipos de SSW que pueden no presentar lesiones faciales con presencia de malformaciones intracraneales.<sup>1,24</sup> Históricamente las radiografías simples de cráneo y angiografías se utilizaron como método diagnóstico. Los rayos X pueden evidenciar las calcificaciones clásicas en los niños mayores, y las angiografías permiten observar la ausencia de venas corticales superficiales.<sup>24</sup> Actualmente la técnica de neuroimagen de elección para el diagnóstico es la *resonancia magnética con contraste de gadolinio*, que es capaz de demostrar la presencia de angiomatosis leptomenígea y el grado de compromiso en las estructuras del cerebro. Si no está disponible la resonancia magnética, la *tomografía craneal computarizada* puede identificar calcificaciones cerebrales y proporcionar alguna información anatómica. La *tomografía computarizada por emisión de fotón único* ha demostrado una disminución del flujo en la región cerebral con angiomatosis leptomenígea.<sup>32</sup> La *tomografía por emisión de positrones* también se ha utilizado

como herramienta de diagnóstico después del primer año de vida. Este tipo de exploración puede mostrar una disminución en la utilización de la glucosa en el hemisferio cerebral afectado que está altamente correlacionada con la gravedad de las convulsiones y el retraso en el desarrollo. Las tomografías por emisión de positrones que se realizan en una etapa temprana de la progresión del SSW pueden ayudar a la identificación de los pacientes que pueden beneficiarse más de la intervención quirúrgica.<sup>6,24</sup>

Múltiples son los hallazgos radiológicos que pueden ser encontrados en estos pacientes, aparte de los mencionados anteriormente, como son la atrofia de lóbulos o atrofia en otras localizaciones, hipertrofia de plexos coroides, anomalías en el drenaje venoso, prominencias de las venas colaterales profundas, etc. Recientemente se han reportado estudios en los cuales se observa como única anomalía, en la resonancia magnética nuclear, una alteración en la señal de la médula ósea ipsilateral a la mácula en vino de Oporto. Esta técnica puede reflejar fenotipos leves o una manifestación temprana de la enfermedad. Sin embargo, aún necesita ser perfeccionada.<sup>1,33</sup>

La neuroimagen neonatal en pacientes asintomáticos puede resultar un desafío, ya que la sensibilidad es baja y los resultados pueden ser negativos. A medida que el niño crece y se desarrollan las convulsiones, las pruebas pueden volverse anormales y esclarecer el diagnóstico.<sup>32,34</sup> Aunque aún se desconoce la edad óptima para el tamizaje en lactantes neurológicamente normales con angioma facial, se ha sugerido que si el niño presenta un desarrollo normal, sin alteraciones en el examen neurológico, no ha convulsionado y tiene una imagen de resonancia magnética contrastada normal después del primer año de vida, probablemente no presente SSW con compromiso cerebral.<sup>32</sup> Existen reportes recientes en la literatura de diagnósticos prenatales de SSW por medio de ecografía y resonancia magnética, logrando identificar calcificaciones giriformes hemisféricas unilaterales, con atrofia y cambios de la materia blanca compatibles con los daños en la microvasculatura cerebral. Sin embargo, estos casos han sido excepcionales.<sup>35</sup>

El electroencefalograma (EEG) es una prueba simple, económica, ambulatoria y no invasiva, que evalúa las anomalías epileptiformes y la disfunción cerebral. En el SSW la actividad del EEG a menudo se atenúa y/o se disminuye en el hemisferio afectado, esta asimetría puede ser detectada desde los primeros meses de vida, pero se hace más evidente a medida que avanza la atrofia del hemisferio. El EEG también es extremadamente útil para distinguir migrañas y stroke-like. Estudios utilizando EEG cuantitativo (qEEG) demostraron que la asimetría en el qEEG se correlaciona con el grado de deterioro clínico en niños y adultos con SSW.<sup>6,36</sup>

Se ha demostrado que el doppler transcraneal en los niños con SSW puede ser una herramienta útil en la deter-

minación de la gravedad de las anomalías del flujo sanguíneo normalmente disminuido y la monitorización de los cambios progresivos en el tiempo.<sup>37</sup>

Para muchos autores el desarrollo de biomarcadores es el futuro del diagnóstico del SSW. En la literatura actual se ha observado que puede existir la posibilidad de diagnosticar la enfermedad mediante PCR digital de gotas ultra sensibles que detectan la mutación somática del GNAQ; no obstante, se necesitan más estudios.<sup>38</sup>

### Tratamiento

No existe un tratamiento específico para el SSW. Las manifestaciones cutáneas, oculares, neurológicas y endocrinas se deben tratar de manera oportuna y simultánea, haciendo de esta patología un reto para los profesionales de diversas disciplinas.

La mácula en vino de Oporto se trata con terapias láser que comienzan en la infancia, cuando la marca de nacimiento plana y rosada responde mejor. El tratamiento temprano con láser puede disminuir la progresión tardía de la marca de nacimiento, que puede consistir en hipertrofia tisular, flictenas y complicaciones que afectan la visión, las vías respiratorias y la deglución. Variedades de técnicas láser se han desarrollado a lo largo de los años y se utilizan, según el color de la piel, el grosor y el tamaño de la marca de nacimiento. El láser calienta la hemoglobina dentro de los vasos sanguíneos y los destruyen, evitando las estructuras circundantes de la piel. La marca de nacimiento puede regenerarse con el tiempo, requiriendo tratamientos de mantenimiento.<sup>18,24</sup>

Es bien conocido que el glaucoma es una amenaza para la visión, ya que puede causar una lesión isquémica en el nervio óptico. El aumento de la presión intraocular se trata con medicamentos como el *Timolol* y el *Latano-prost*, no obstante, puede ser difícil de controlar incluso con combinaciones de medicamentos.<sup>18</sup> Con demasiada frecuencia, el tratamiento médico falla o el glaucoma es fulminante y se requiere cirugía con la colocación de una derivación u otros medios para aliviar la presión intraocular excesiva.<sup>39</sup> Se han reportado estudios en los cuales se realizan este tipo de intervenciones de manera temprana donde se han hallado muy buenos resultados.<sup>40</sup> Hay informes recientes sobre la utilización de betabloqueadores orales (*Propranolol*) en el SSW, los resultados han sido variables, y no parecen ser generalmente exitosos, muestran solo un efecto temporal y carecen de eficacia como monoterapia. Sin embargo, pueden ser utilizados en el desprendimiento de retina por el hemangioma coroideo difuso.<sup>41,42</sup> También se han reportado anecdóticamente tratamientos oftalmológicos antiangiogénicos, sin embargo, este tratamiento necesita ser estudiado más ampliamente.<sup>18</sup>

Es de vital importancia el manejo de la epilepsia en el SSW, dado que es el pilar del tratamiento neurológico para evitar el deterioro psicomotriz en estos pacientes.

Aunque se observan convulsiones generalizadas, la mayoría de las convulsiones son focales con o sin alteración de la conciencia. Los anticonvulsivantes más utilizados en lactantes incluyen *Oxcarbazepina*, *Carbamazepina*, *Levetiracetam* y *Fenobarbital*.<sup>43</sup> Algunos pacientes desarrollan espasmos infantiles, que pueden responder a los esteroides, al *Topiramato*, a la *Vigabatrina* o a la dieta cetogénica. Sin embargo, siempre hay que recordar que el *Topiramato* puede provocar glaucoma agudo bilateral de ángulo cerrado empeorando el pronóstico en ciertos casos.<sup>24,43</sup> Otro pequeño porcentaje de pacientes, manejados con anticonvulsivantes tales como *Oxcarbazepina*, *Carbamazepina* o *Lamotrigina*, pueden desarrollar un patrón de espiga y onda generalizada en el EEG asociados a convulsiones mioclónicas. Estos pacientes generalmente pasan de estos anticonvulsivos a otros que cubren las convulsiones focales y generalizadas, como *Valproato* o *Levetiracetam*. La mayoría de los pacientes logran un control de las convulsiones con 1 o 2 anticonvulsivantes más *ácido acetilsalicílico* en dosis bajas.<sup>18</sup> Las convulsiones prolongadas, especialmente en lactantes y niños pequeños, pueden generar un accidente cerebrovascular, por lo tanto, se justifica un tratamiento anticonvulsivante agresivo. En muchos de ellos, con convulsiones médicamente refractarias, especialmente cuando ya hay hemiparesia y deficiencias visuales, se suele considerar la hemisferectomía, resección focal u otras intervenciones quirúrgicas.<sup>44,45</sup> Estudios recientes, en los cuales buscan nuevos medicamentos para las convulsiones refractarias, han sugerido que el *Cannabidiol*, un canabinoide sin propiedades psicoactivas, puede ser bien tolerado como medicación adyuvante, no obstante, estas investigaciones no son concluyentes.<sup>46</sup>

El *ácido acetilsalicílico* en dosis bajas (3-5 mg/kg/día) también es una consideración terapéutica. Existe evidencia publicada de que disminuye la frecuencia y la gravedad de los episodios de convulsiones similares a accidentes cerebrovasculares. Los efectos secundarios incluyen aumento de equimosis, hemorragias nasales y hemorragias en las encías. En raras ocasiones pueden producirse reacciones alérgicas y sangrados más graves. No está claro en la actualidad cuál es el momento óptimo para comenzar esta terapia. Generalmente se inicia cuando se establecen los episodios stroke-like. El uso de otros anticoagulantes o agentes antiplaquetarios en el SSW no se han estudiado hasta ahora.<sup>10,24</sup>

En los pacientes con SSW son comunes las cefaleas, especialmente las de tipo migrañoso; éstas pueden comenzar a una edad temprana y empeorar con el tiempo. Los anticonvulsivantes pueden prevenir estos episodios de migrañas, ya que algunos casos se asocian a las convulsiones. Los *triptanes* se han utilizado de manera segura y son útiles para determinados pacientes, pero la mayoría requiere un agente profiláctico. En la literatura se

ha encontrado que la *Lamotrigina* puede tener este efecto. Sin embargo, no se ha establecido un manejo efectivo en estos pacientes.<sup>47</sup>

El apoyo psicosocial juega un papel importante en los pacientes con SSW y en sus familias, dado que las consecuencias clínicas pueden llegar a ser en algunos casos catastróficas. La educación y adecuada orientación son el mejor aliado para cualquier tratamiento. Asegurar la remisión temprana a estos grupos de apoyo abre las puertas a un seguimiento integral y con mejores recursos tanto para el paciente como para la familia.<sup>23,48</sup>

### Pronóstico

El pronóstico clínico a largo plazo varía considerablemente, todo depende de la extensión de la angiomasia leptomenígea y su efecto sobre la perfusión de la corteza cerebral, así como la gravedad de la afectación ocular.<sup>1</sup> También se ve condicionado por la edad de inicio de las convulsiones y si éstas logran ser controladas; se ha visto que niños con convulsiones de inicio temprano tienen un alto riesgo de obtener mayores volúmenes de calcificación cerebral y una progresión más rápida de la enfermedad,<sup>49</sup> por ende, las funciones neurológicas pueden deteriorarse con la edad. Como resultado, aproximadamente la mitad de los adultos afectados están deteriorados, incluyendo los que inicialmente fueron normales.<sup>23,27</sup> Los pacientes deben ser seguidos por equipos clínicos multidisciplinares de por vida para monitorizar la progresión de la enfermedad y evitar posibles complicaciones. Es necesario individualizar los casos y crear estrategias terapéuticas que impacten sobre la calidad de vida de estos pacientes.<sup>50</sup>

### Caso Clínico

Paciente masculino de 18 meses de edad que presenta mácula facial en vino de Oporto; hace 6 meses es diagnosticado con SSW e inician tratamiento con *Carbamazepina* tras sufrir un primer episodio convulsivo. Ingresó al servicio de urgencias por presentar un cuadro febril de tres días de evolución y exacerbación de convulsiones tónico clónicas, localizadas en hemicuerpo derecho, asociado a una pérdida de la conciencia y relajación de esfínteres. La madre refirió haber suspendido la medicación hace un mes debido a que lo observó asintomático. Además, informó que antes del ingreso había presentado tres episodios convulsivos en las últimas 48 horas, cada uno de 2 a 3 minutos de duración, acompañados de elevación de la temperatura a 39.8°C. Entre otros antecedentes de importancia se destaca que el paciente es producto de un primer embarazo, controlado, por parto vaginal a las 37 semanas, con buena adaptación neonatal, 3100 gramos de peso, 50 centímetros de talla. Su crecimiento y neurodesarrollo son normales, sin cirugías, alergias o traumatismos previos, sin antecedentes familiares relevantes y esquema de inmunización completo hasta el

momento. En un informe previo de neuroimagen -RNM cerebral- (ver Figura 1) se apreciaron hallazgos compatibles con angiomatosis encefalotrigeminal izquierda. Una TAC simple de cráneo evidenció una calcificación giriforme parietooccipital izquierda y en un EEG se evidenció actividad epileptiforme temporoparietal izquierda.

En el examen físico de ingreso se encontró un paciente de buen aspecto, conectado con el medio, con frecuencia cardíaca de 120 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 30 respiraciones por minuto, temperatura axilar de 36.7°C y un peso 12 Kg. A la inspección se evidenció una mácula en vino de Oporto, localizada en la región del trigémino, a nivel fronto-orbitaria izquierda,

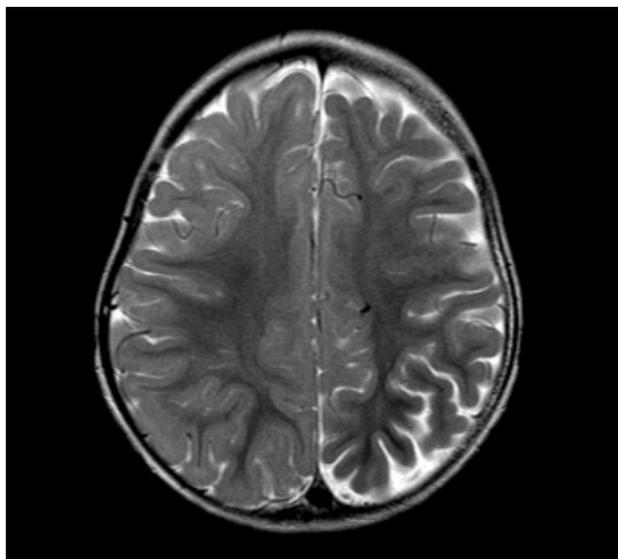


Figura 1. Resonancia magnética simple de cerebro.

de aproximadamente 7 a 10 cm de diámetro, con bordes irregulares, sin presencia de vello cutáneo o elevación de la misma (ver Figura 2). En la evaluación neurológica se encuentra un paciente alerta, establece contacto visual, intenta agarrar objetos, sin asimetrías faciales, tono muscular adecuado, postura normal, reflejos para la edad sin alteraciones. No se observaron movimientos anormales o signos meníngeos.

De acuerdo al cuadro febril y a los exámenes de laboratorio realizados al ingreso (ver Tabla 1) se hospitaliza y se inicia tratamiento con *Amikacina* por vía intravenosa a una dosis de 180 mg cada 24 horas como terapia empírica para la infección urinaria documentada. Se reinicia trata-



Figura 2. Mácula en vino de oporto.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio

FECHA	HB	HTO	GB	N	L	PLAQ	PCR	CITOQUIMICO DE ORINA	VDRL	AG S HB	CULTIVOS
3/25/17	11.2 g/dL	32.7%	16250	52.4%	32.7%	340000	6.95 mg/dL	Nitritos +, bacterias abundantes +++, tomado con bolsa	-	-	-
3/26/17	10.1 g/dL	30.1%	18820	82.7%	11%	283000	9.65 mg/dL	-	-	-	-
3/27/17	11.4 g/dL	33.9%	9230	33.8%	54.4%	351000	3.6 mg/dL	-	-	-	-
3/28/17	11.5 g/dL	34.5%	16300	53.34%	35.7%	376000	2.02 mg/dL	-	-	-	Hemocultivos 1 y 2: negativos, Urocultivo: Proteus mirabilis (> 100,000 UFC): Multisensible
3/29/17	-	-	-	-	-	-	-	Esterasas leucocitarias +, nitritos -	-	-	-
3/30/17	-	-	-	-	-	-	-	-	No reactivo	No reactivo	-
3/31/17	10.6 g/dL	32%	17500	12100	3620	567000	2.73 mg/dL	-	-	-	-

HB: Hemoglobina, HTO: Hematocrito, GB: Leucocitos, N: Neutrófilos, L: Linfocitos, PLAQ: Plaquetas, VDRL: Prueba serológica para Sífilis, AG S HB: Antígeno de superficie para hepatitis B.

miento con *Carbamazepina* a una dosis de 1 cc (20 mg) cada 12 horas (3.3 mg/kg/día) y se ordenó *Midazolam* 2,5 mg en caso de convulsión mayor a 5 minutos.

En las siguientes 48 horas el paciente evolucionó favorablemente, presentando dos episodios convulsivos que cedieron, uno espontáneamente y el otro luego de la administración de *Midazolam*. Sin embargo, en el tercer día de estancia hospitalaria presentó tres eventos convulsivos, cada uno con una duración de 3 a 5 minutos, siendo refractarios a la administración de *Midazolam* y a la impregnación con *Fenobarbital* a una dosis de 180 mg intravenosos (15 mg/kg/día). El paciente presentó dos eventos convulsivos adicionales, para un total de cinco en menos de 6 horas. Debido al alto riesgo de status convulsivo, se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica (UCIP) para su adecuado manejo.

Durante la estancia en la UCIP se aisló en el urocultivo un *Proteus mirabilis multisensibile*, por lo cual se decidió continuar con la terapia antibiótica. Adicionalmente, se incrementó la dosis de *Carbamazepina* a 2 cc cada 12 horas (6.6 mg/kg/día) y se instauró una dosis de mantenimiento de *Fenobarbital* (30 mg vía intravenosa cada 12 horas), al igual que *Levetiracetam* 180 mg vía intravenosa cada 12 horas. A las 72 horas el paciente se observó estable y tranquilo, sin nuevos episodios convulsivos. Se suspendió el oxígeno suplementario, se cambió a *Levetiracetam* oral (150 mg cada 12 horas) y se trasladó al servicio de hospitalización de nuevo. A las 96 horas de estancia en dicho servicio se cambió el *Fenobarbital* vía intravenosa a vía oral (30 mg cada 12 horas), indicando su disminución en el término de una semana a 25 mg cada 12 horas, en la segunda semana 15 mg cada 12 horas y en la siguiente semana su suspensión.

Al completar 10 días de antibiótico por vía intravenosa y al observar que no se produjeron nuevas crisis es dado de alta y le formulan antiepilépticos orales (*Carbamazepina* y *Levetiracetam*). Adicionalmente, se formuló *Cefalexina* 2.4 cc (120 mg) cada 24 horas profiláctica y se expidieron órdenes para ecografía renal, valoración por pediatría en una semana, y posteriormente, por neurología infantil y oftalmología.

A partir del episodio descrito, se le realizó un seguimiento estricto al paciente. Ahora con 3 años de edad y se encuentra asistiendo a controles de neurología y oftalmología. El último episodio convulsivo fue referido hace 1 año, sin requerimiento de nuevas hospitalizaciones. Está en tratamiento con *Carbamazepina* 5 cc cada 8 horas (20 mg/kg/día) y *Levetiracetam* 4 cc cada 12 horas (54 mg/kg/día), con buena tolerancia, sin aparentes efectos secundarios. El paciente asiste a la escuela, tiene un lenguaje adecuado para la edad, controla sus esfínteres y no presenta déficit motor hasta la fecha. Los últimos exámenes de laboratorio de control se encuentran dentro de los parámetros normales. La última angioresonancia reporta

angiomatosis encefalotrigeminal izquierda, con atrofia hemisférica cerebral izquierda y prominencia del espacio subaracnoideo, aumento del volumen del plexo coroideo del ventrículo lateral, ingurgitación de estructuras vasculares y calcificaciones giriformes de ubicación parietooccipital homolateral. Un nuevo electroencefalograma fue realizado con un reporte anormal que indica actividad epileptiforme localizada en región frontal izquierda.

La madre afirma entender la enfermedad que sufre su hijo y niega nuevas interrupciones en el tratamiento. Se ha comprometido a continuar con el seguimiento clínico periódico dado que ha evidenciado estabilidad y grandes avances en la salud de su hijo gracias al apoyo de un adecuado equipo multidisciplinario.

### Discusión

La mayoría de los recién nacidos con SSW suelen ser asintomáticos al nacimiento desde el punto de vista neurológico. Hasta el 70-80% presentan convulsiones en algún momento de su evolución, siendo generalmente de tipo focal y dentro de los primeros meses de vida, usualmente asociados a procesos febriles,<sup>1,7</sup> tal como se observó en el caso reportado. La razón de que los síntomas neurológicos ocurran de forma progresiva se debe al carácter de la lesión cerebral, la cual no está generalmente presente al nacimiento, pero esta puede desarrollarse hasta llegar a ser devastadora.<sup>49</sup>

Clásicamente se ha considerado al SSW como una causa de epilepsia refractaria al tratamiento y la puerta de entrada al estado epiléptico convulsivo, siendo definido por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) como convulsión prolongada por 30 minutos, o convulsiones recurrentes sin recuperación de conciencia entre los episodios que duran más de 30 minutos.<sup>51</sup>

Con el caso reportado se ha observado un claro ejemplo de un estado epiléptico convulsivo que no cedió fácilmente con benzodiacepinas o barbitúricos, originado por la alteración estructural del SSW, y precipitado por un cuadro febril secundario a una infección urinaria, además que se suspendió el tratamiento con *Carbamazepina* por parte de la madre. Sumando todos estos factores se vio la necesidad de ingresarlo a UCIP para el manejo de su crisis mediante varios anticonvulsivantes.

Los angiomas faciales que afecten la primera rama del trigémino en los recién nacidos deben ser evaluados, con el fin de establecer una terapia de estimulación precoz para intentar conseguir un mejor desarrollo a largo plazo.<sup>9</sup> El estudio debe incluir una resonancia magnética cerebral, así como una evaluación oftalmológica para descartar posibles alteraciones oculares y exámenes de control para descartar afecciones endocrinas.<sup>24</sup>

El tratamiento del SSW es multifactorial y continúa siendo algo polémico. La frecuencia de las crisis convulsivas y el riesgo subsecuente de presentar retraso en el

neurodesarrollo influyen en el plan de tratamiento.<sup>50</sup> En los pacientes con crisis bien controladas y un desarrollo normal o casi normal, el tratamiento es sencillo y conservador.<sup>18</sup> Cuando se trata la refractariedad a un antiepiléptico se puede agregar un segundo fármaco antes de pasar a la opción quirúrgica,<sup>44</sup> tal como en el caso reportado, el cual fue medicado al alta con *Carbamazepina* y *Levetiracetam*.

El seguimiento multidisciplinario es esencial en estos pacientes. De igual forma es de vital importancia la educación y orientación de los familiares y cuidadores,<sup>48</sup> como se demuestra en el caso clínico expuesto. Todas las medidas que se puedan tomar por más simples que parezcan mejoran enormemente el pronóstico de la enfermedad.

### Conclusiones

En el ejercicio médico frecuentemente se pasan por alto manifestaciones evidentes de enfermedades no tan comunes, pero devastadoras para el desarrollo físico, mental y emocional del paciente, impactando de una forma notable en su calidad de vida y en la de su familia. Esto cobra especial importancia en los menores, en los cuales realizando un examen físico completo se puede llegar a establecer un diagnóstico como el SSW, logrando así un abordaje oportuno para evitar futuras secuelas y complicaciones.

Las investigaciones actuales están guiadas por el conocimiento de la mutación somática que causa este trastorno. Aún no queda claro su etiología, sin embargo, los estudios se encuentran en la búsqueda de biomarcadores tempranos para predecir la afectación cerebral y proporcionar objetivos terapéuticos con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad.

En el caso clínico expuesto, la adecuada evolución puede atribuirse al acompañamiento y a la información brindada a la madre luego de aquella hospitalización. Una vez más se demuestra que el seguimiento por un equipo clínico multidisciplinario es la base del buen manejo de este síndrome.

### Referencias

1. Marana Perez, A. I., Ruiz-Falco Rojas, M. L., Puertas Martin, V., Dominguez Carral, J., Carreras Saez, I., Duat Rodriguez, A., & Sanchez Gonzalez, V. (2017). Analysis of Sturge-Weber syndrome: A retrospective study of multiple associated variables. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 32(6), 363–370.
2. Nidhi, C., & Anuj, C. (2016). Sturge Weber Syndrome: An Unusual Case with Multisystem Manifestations. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 26(2), 187–192.
3. Reith, W., Yilmaz, U., & Zimmer, A. (2013). [Sturge-Weber syndrome]. *Der Radiologe*, 53(12), 1099–1103.
4. Comi, A. M., Sahin, M., Hammill, A., Kaplan, E. H., Juhasz, C., North, P., ... Roach, E. S. (2016). Leveraging a Sturge-Weber Gene Discovery: An Agenda for Future Research. *Pediatric Neurology*, 58, 12–24.
5. Ishikawa, H., Ii, Y., Niwa, A., Matsuura, K., Maeda, M., & Tomimoto, H. (2017). A case of 55-year-old man with first-ever generalized seizure diagnosed with Sturge-Weber syndrome type III by characteristic MRI findings. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology*, 57(5), 214–219.
6. Bosnyak, E., Behen, M. E., Guy, W. C., Asano, E., Chugani, H. T., & Juhasz, C. (2016). Predictors of Cognitive Functions in Children With Sturge-Weber Syndrome: A Longitudinal Study. *Pediatric Neurology*, 61, 38–45.
7. Kaseka, M. L., Bitton, J. Y., Decarie, J.-C., & Major, P. (2016). Predictive Factors for Epilepsy in Pediatric Patients With Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*, 64, 52–58.
8. Higueros, E., Roe, E., Granell, E., & Baselga, E. (2017). Sturge-Weber Syndrome: A Review. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 108(5), 407–417.
9. Zallmann, M., Leventer, R. J., Mackay, M. T., Ditchfield, M., Bekhor, P. S., & Su, J. C. (2018). Screening for Sturge-Weber syndrome: A state-of-the-art review. *Pediatric Dermatology*, 35(1), 30–42.
10. Comi, A. (2015). Current Therapeutic Options in Sturge-Weber Syndrome. *Seminars in Pediatric Neurology*, 22(4), 295–301.
11. Huang, L., Couto, J. A., Pinto, A., Alexandrescu, S., Madsen, J. R., Greene, A. K., ... Bischoff, J. (2017). Somatic GNAQ Mutation is Enriched in Brain Endothelial Cells in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*, 67, 59–63.
12. Martins, L., Giovani, P. A., Reboucas, P. D., Brasil, D. M., Haiter Neto, F., Coletta, R. D., ... Kantovitz, K. R. (2017). Computational analysis for GNAQ mutations: New insights on the molecular etiology of Sturge-Weber syndrome. *Journal of Molecular Graphics & Modelling*, 76, 429–440.
13. Nakashima, M., Miyajima, M., Sugano, H., Iimura, Y., Kato, M., Tsurusaki, Y., ... Matsumoto, N. (2014). The somatic GNAQ mutation c.548G>A (p.R183Q) is consistently found in Sturge-Weber syndrome. *Journal of Human Genetics*, 59(12), 691–693.
14. Iimura, Y., Sugano, H., Nakajima, M., Higo, T., Suzuki, H., Nakanishi, H., & Arai, H. (2016). Analysis of Epileptic Discharges from Implanted Subdural Electrodes in Patients with Sturge-Weber Syndrome. *PloS One*, 11(4), e0152992.
15. Juhasz, C., Hu, J., Xuan, Y., & Chugani, H. T. (2016). Imaging increased glutamate in children with Sturge-Weber syndrome: Association with epilepsy severity. *Epilepsy Research*, 122, 66–72.

16. Jordan, P. R., Iqbal, M., & Prasad, M. (2016). Sturge-Weber syndrome type 3 manifesting as “Status migrainosus”. *BMJ Case Reports*, 2016.
17. Siri, L., Giordano, L., Accorsi, P., Cossu, M., Pinelli, L., Tassi, L., & Striano, P. (2013). Clinical features of Sturge-Weber syndrome without facial nevus: Five novel cases. *European Journal of Paediatric Neurology*, 17(1), 91–96.
18. Poliak, N., & Rainey, A. (2017). Concurrent Sturge-Weber syndrome, facial infantile hemangioma, and cutis marmorata telangiectatica congenita. *Cutis*, 100(4), 252–254.
19. Waelchli, R., Aylett, S. E., Robinson, K., Chong, W. K., Martinez, A. E., & Kinsler, V. A. (2014). New vascular classification of port-wine stains: improving prediction of Sturge-Weber risk. *The British Journal of Dermatology*, 171(4), 861–867.
20. Dymerska, M., Kirkorian, A. Y., Offermann, E. A., Lin, D. D., Comi, A. M., & Cohen, B. A. (2017). Size of Facial Port-Wine Birthmark May Predict Neurologic Outcome in Sturge-Weber Syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 188, 205–209.e1.
21. Kubicka-Trzaska, A., Karska-Basta, I., Oleksy, P., & Romanowska-Dixon, B. (2015). Management of diffuse choroidal hemangioma in Sturge-Weber syndrome with Ruthenium-106 plaque radiotherapy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*, 253(11), 2015–2019.
22. Saeed, M. A., Hilal, K., & Chand, P. (2017). Bilateral intracranial calcifications with bilateral facial cutaneous naevus: Sturge Weber syndrome. *BMJ Case Reports*, 2017.
23. Luat, A. F., Behen, M. E., Chugani, H. T., & Juhász, C. (2018). Cognitive and motor outcomes in children with unilateral Sturge-Weber syndrome: Effect of age at seizure onset and side of brain involvement. *Epilepsy & Behavior*, 80, 202–207.
24. Sudarsanam, A., & Ardern-Holmes, S. L. (2014). Sturge-Weber syndrome: from the past to the present. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, 18(3), 257–266.
25. Kavanaugh, B., Sreenivasan, A., Bachur, C., Papazoglou, A., Comi, A., & Zabel, T. A. (2016). [Formula: see text]Intellectual and adaptive functioning in Sturge-Weber Syndrome. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 22(6), 635–648.
26. Balkuv, E., Isik, N., Canturk, I. A., Isik, N., & Basaran, R. (2014). Sturge-weber syndrome: a case report with persistent headache. *The Pan African Medical Journal*, 18, 87.
27. Gittins, S., Steel, D., Brunklaus, A., Newsom-Davis, I., Hawkins, C., & Aylett, S. E. (2018). Autism spectrum disorder, social communication difficulties, and developmental comorbidities in Sturge-Weber syndrome. *Epilepsy & Behavior*, 88, 1–4.
28. García Jiménez, J., Zubimendi Pérez, S., Navarrete Páez, M., & Gutiérrez-Rojas, L. (2013). Síntomas psicóticos en la enfermedad de Sturge-Weber. *Psiquiatría Biológica*, 20(3), 44–46.
29. Koenraads, Y., van Egmond-Ebbeling, M. B., de Boer, J. H., Imhof, S. M., Braun, K. P. J., & Porro, G. L. (2016). Visual outcome in Sturge-Weber syndrome: a systematic review and Dutch multicentre cohort. *Acta Ophthalmologica*, 94(7), 638–645.
30. Javaid, U., Ali, M. H., Jamal, S., & Butt, N. H. (2018). Pathophysiology, diagnosis, and management of glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. *International Ophthalmology*, 38(1), 409–416.
31. Lambiase, A., Mantelli, F., Mannino, G., & Recupero, S. M. (2015). An unusual case of acute glaucoma in Sturge-Weber syndrome. *European Journal of Ophthalmology*, 25(6), e103-5.
32. Garro, S. J., & Bradshaw, W. T. (2014). Sturge-Weber syndrome: a case study. *Advances in Neonatal Care: Official Journal of the National Association of Neonatal Nurses*, 14(2), 96–102.
33. Whitehead, M. T., & Vezina, G. (2015). Osseous intramedullary signal alteration and enhancement in Sturge-Weber syndrome: an early diagnostic clue. *Neuroradiology*, 57(4), 395–400.
34. Pinto, A. L., Chen, L., Friedman, R., Grant, P. E., Poduri, A., Takeoka, M., ... Sahin, M. (2016). Sturge-Weber Syndrome: Brain Magnetic Resonance Imaging and Neuropathology Findings. *Pediatric Neurology*, 58, 25–30.
35. Cagneaux, M., Paoli, V., Blanchard, G., Ville, D., & Guibaud, L. (2013). Pre- and postnatal imaging of early cerebral damage in Sturge-Weber syndrome. *Pediatric Radiology*, 43(11), 1536–1539.
36. Kossoff, E. H., Bachur, C. D., Quain, A. M., Ewen, J. B., & Comi, A. M. (2014). EEG evolution in Sturge-Weber syndrome. *Epilepsy Research*, 108(4), 816–819.
37. Offermann, E. A., Sreenivasan, A., DeJong, M. R., Lin, D. D. M., McCulloch, C. E., Chung, M. G., & Comi, A. M. (2017). Reliability and Clinical Correlation of Transcranial Doppler Ultrasound in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*, 74, 15–23.e5.
38. Uchiyama, Y., Nakashima, M., Watanabe, S., Miyajima, M., Taguri, M., Miyatake, S., ... Matsumoto, N. (2016). Ultra-sensitive droplet digital PCR for detecting a low-prevalence somatic GNAQ mutation in Sturge-Weber syndrome. *Scientific Reports*, 6, 22985.

39. Kac, M. J., Nagao, K., Kac, S. I., & Ventura, M. P. (2015). Bilateral Sturge-Weber Syndrome and glaucoma controlled with Ahmed valve implant. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. scielo .
40. Wu, Y., Yu, R., Chen, D., Xu, L., Zhu, L., Li, M., ... Guo, W. (2017). Early Trabeculotomy Ab Externo in Treatment of Sturge-Weber Syndrome. *American Journal of Ophthalmology*, 182, 141–146.
41. Wygnanski-Jaffe, T., Spierer, A., Melamed, S., & Ben-Zion, I. (2015). The effect of oral propranolol on intraocular pressure in infants with Sturge-Weber syndrome glaucoma. *European Journal of Ophthalmology*, 25(2), 134–136.
42. Thapa, R., & Shields, C. L. (2013). Oral propranolol therapy for management of exudative retinal detachment from diffuse choroidal hemangioma in Sturge-Weber syndrome. *European Journal of Ophthalmology*, 23(6), 922–924.
43. Kaplan, E. H., Kossoff, E. H., Bachur, C. D., Gholston, M., Hahn, J., Widlus, M., & Comi, A. M. (2016). Anticonvulsant Efficacy in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*, 58, 31–36.
44. Sugano, H., Nakanishi, H., Nakajima, M., Higo, T., Imura, Y., Tanaka, K., ... Arai, H. (2014). Posterior quadrant disconnection surgery for Sturge-Weber syndrome. *Epilepsia*, 55(5), 683–689.
45. Comi, A. M. (2015). Chapter 11 - Sturge-Weber syndrome. In M. P. Islam & E. S. B. T.-H. of C. N. Roach (Eds.), *Neurocutaneous Syndromes* (Vol. 132, pp. 157–168). Elsevier.
46. Kaplan, E. H., Offermann, E. A., Sievers, J. W., & Comi, A. M. (2017). Cannabidiol Treatment for Refractory Seizures in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*, 71, 18–23.e2.
47. Nomura, S., Shimakawa, S., Fukui, M., Tanabe, T., & Tamai, H. (2014). Lamotrigine for intractable migraine-like headaches in Sturge-Weber syndrome. *Brain & Development*, 36(5), 399–401.
48. Sinawat, S., Auvichayapat, N., Auvichayapat, P., Yospaiboon, Y., & Sinawat, S. (2014). 12-year retrospective study of Sturge-Weber syndrome and literature review. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*, 97(7), 742–750.
49. Pilli, V. K., Behen, M. E., Hu, J., Xuan, Y., Janisse, J., Chugani, H. T., & Juhasz, C. (2017). Clinical and metabolic correlates of cerebral calcifications in Sturge-Weber syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 59(9), 952–958.
50. De la Torre, A. J., Luat, A. F., Juhász, C., Ho, M. L., Argersinger, D. P., Cavuoto, K. M., ... Loeb, J. A. (2018). A Multidisciplinary Consensus for Clinical Care and Research Needs for Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*, 84, 11–20.
51. Paz C, Varela X, Kleinsteuber K, Córtes R, Avaria M. (2016). Revisión del estado epiléptico convulsivo pediátrico y su manejo antiepiléptico. *Rev Med Chile*.144, 83-93.

*Consideraciones Éticas*

*Se obtuvo consentimiento informado por parte de la madre del paciente para el reporte de este caso clínico.*

*Conflicto de Intereses*

*Los autores declaran no presentar conflictos de interés.*

# Síndrome de Fahr Secundario a Hiperparatiroidismo Primario e Isquemia Cerebral: A Propósito de un Caso.

## *Fahr Syndrome Secondary To Primary Hyperparathyroidism And Cerebral Ischemia: A Case Report*

F.J. Ros-Forteza, MD, Ph.D

### Resumen

El síndrome de Fahr (SF) es una entidad neurodegenerativa rara, caracterizada por calcificaciones cerebrales principalmente en los ganglios de la base (GB). Aunque su presentación más común son los trastornos del movimiento, cognición, comportamiento y epilepsia, en los últimos años van apareciendo casos de enfermedad cerebrovascular (ECV) relacionados con esta entidad. Se presenta un paciente de 59 años que presentó 2 accidentes isquémicos transitórios (AITs), el 1º de 5 minutos, de alteración del habla, que pasó desapercibido, y el 2º de 45 minutos, 2 semanas después, de alteración del habla, pérdida de fuerza muscular y sensación de hormigueo en el hemicuero izquierdo. La tomografía computarizada cerebral y resonancia magnética revelaron calcificaciones sugestivas de Síndrome de Fahr y se encontró una causa tratable (hiperparatiroidismo primario con hipovitaminosis D). El paciente fue tratado con aspirina, atorvastatina y colecalciferol sin recurrencia vascular y los niveles de la vitamina D y PTH se normalizaron. Aunque la asociación entre ECV en el joven y el síndrome de Fahr no ha sido todavía determinada, la ocurrencia de estos casos nos lleva a sospechar que la ECV isquémica podría formar parte de la historia natural de esta entidad. Siendo la prevalencia del SF desconocida, alertamos a los clínicos para tener presente la ECV como forma de presentación de esta entidad. Se revisa la asociación del SF a la ECV isquémica (sin inclusión de la enfermedad aneurismática).

**Palabras clave:** Síndrome de Fahr. Hiperparatiroidismo primario. Isquemia cerebral.

### Abstract

Fahr's syndrome (FS) is a rare neurodegenerative condition, characterized by cerebral calcifications mainly in the basal ganglia. Although its most common presentation are the disorders of movement, cognition, behavior and epilepsy, in recent years cases of cerebrovascular disease (CVD) related to this entity have been appearing. We report a 59-year-old male patient who presented 2 transitory ischemic attacks (TIAs), the 1st of 5 minutes, of speech alteration what happened unnoticed, and the second of 45 minutes, 2 weeks later, of speech alteration, loss of muscle strength and tingling sensation in the left side of the body. Brain computed tomography and magnetic resonance imaging revealed calcifications suggestive of FS and a treatable cause was found (primary hyperparathyroidism with hypovitaminosis D). The patient was treated with aspirin, atorvastatin and colecalciferol without vascular recurrence and the levels of vitamin D and PTH normalized. Although the association between CVD in young people and SF has not yet been determined, the occurrence of these cases leads us to suspect that ischemic CVD could be part of the natural history of this entity. Being the prevalence of FS unknown, we alert clinicians to keep CVD in mind as a form of presentation of this condition. We review the association between FS and ischemic CVD (without inclusion of aneurysmal disease).

**Keywords:** Fahr's syndrome. Primary hyperparathyroidism. Cerebral ischemia.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 2, 2019

### Introducción

El síndrome de Fahr (SF) es una entidad neurodegenerativa rara, caracterizada por calcificaciones cerebrales principalmente en los ganglios de la base (GB). Aunque su presentación más común son los trastornos del movimiento, cognición, comportamiento y epilepsia, en los últimos años van apareciendo casos de enfer-

medad cerebrovascular (ECV) relacionados con esta entidad. Se presenta el caso de un paciente joven con SF secundario a hiperparatiroidismo primario con hipovitaminosis D que presentó AITs de repetición y se revisa la asociación del SF a la ECV isquémica (sin inclusión de la enfermedad aneurismática).

### Caso Clínico

Paciente masculino de 59 años de edad, previamente autónomo. Presentó 2 accidentes isquémicos transitorios (AITs), el 1º de 5 minutos, de alteración del habla, que pasó desapercibido, y el 2º de 45 minutos, 2 semanas después, de alteración del habla, pérdida de fuerza muscular y sensación de hormigueo en el hemicuerpo izquierdo, sin pérdida de conciencia, ni síntomas autonómicos, ni alteraciones esfinterianas, sin infección previa o antecedentes tóxicos. Antecedentes personales: ex-fumador hasta hace 17 años, dislipidemia, hipotensión arterial y nódulos benignos de tiroides (biopsia). Antecedentes familiares negativos. Medicación habitual: pregabalina 25 mg y atorvastatina 10 mg.

Hemodinámicamente estable: tensión arterial 100/51 mmHg y frecuencia cardíaca 64 lpm. ACP: normal. Abdomen normal e sin edemas en extremidades inferiores.

Examen neurológico normal, MMSE 30, sin parkinsonismo. ABCD2 score 4.

Investigación efectuada: Tomografía computada (TC) y resonancia magnética (RM) craneales (Fig. 1 y 2) sugestivas de SF. Rx tórax normal.

Análisis: calcio 10.54 mg/dl (8.8-10), fósforo 2.14 mg/dl (2.3-4.7), PTH 180.7 pg/mL (15-68), vitamina D 12 ng/ml (30-100); urea y creatinina, magnesio, fosfatasa alcalina, transaminasas y proteínas totales: normales. Gasometría normal. Orina: sin hipercalciuria. VSG, PCR, D-dímeros, pruebas de coagulación, proteína S, C y AT III: normales. Marcadores tumorales negativos. Perfil tiroideo y lipídico, vitamina B12, ácido fólico y ácido úrico: normales. Serología negativa (brucelosis, herpes, Epstein Barr, hepatitis, HIV 1 y 2), excepto TBC (contacto previo). Autoinmunidad negativa. ECG: RS con 69 lpm. Ecocardiograma transtorácico y transesofágico: normales. Doppler carotídeo-vertebral: normal. Holter 24 h: extrasístoles supraventriculares, sin arritmia, sin pausas. Estudio genético negativo (SLC20A2, XPR1, PDGF-b y PDGFR-b).

El paciente fue medicado con omeprazol 20 mg, AAS 100 mg, atorvastatina 10 mg y colecalciferol (vitamina D3) 22.400 UI por mes. A los 3 y 6 meses, no presentó recurrencias vasculares, la vitamina D y PTH normalizaron y la RM craneal estaba sobreponible.

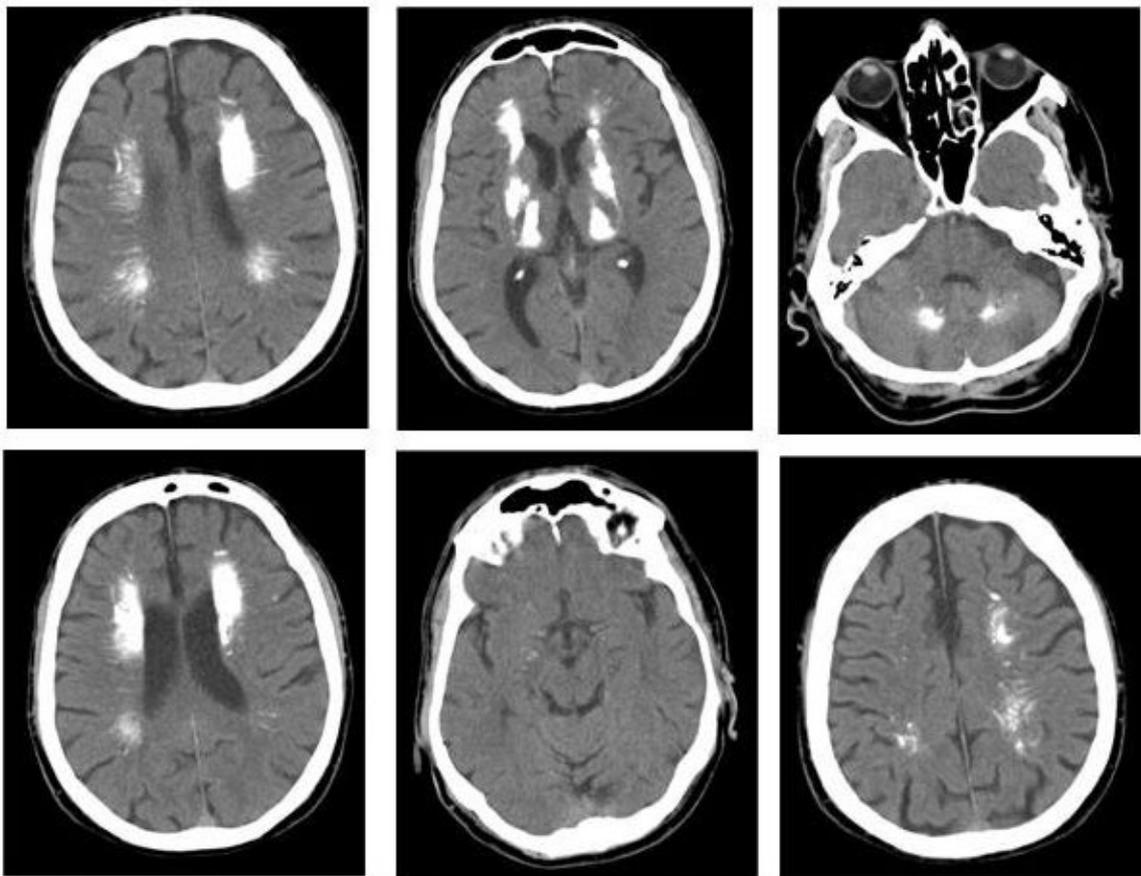


Fig 1. TC craneal: extensas calcificaciones cerebrales y cerebelosas bilateralmente, simétricas. Localización predominante en los núcleos lenticulares, coronas radiatas, tálamos y núcleos dentados. Imagen sugestiva de Síndrome de Fahr.

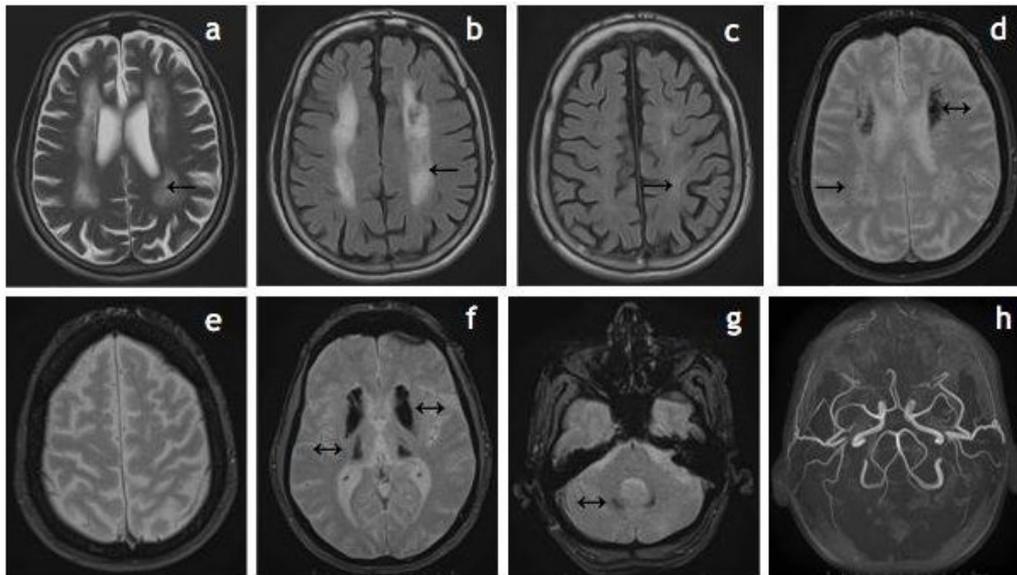


Fig 2. RM craneal: a) T2 axial; b-c) FLAIR axial; d-f) T2\* axial supratentorial; g) T2\* axial infratentorial; h) Angio-RM 3D. Hiperseñal difuso de la SB (→) a nivel de las coronas radiatas y centros semiovais asociándose también calcificaciones (↔) en los ganglios de la base, tálamos y núcleos dentados. En T2\* se observan también calcificaciones corticales a nivel frontal y parietal.

## Discusión

Enfermedad de Fahr (EF) y Síndrome de Fahr (SF) son intercambiables. Sin embargo, ha sido argumentado que la EF debería ser reservada para/y, de hecho, quizás reemplazada por Calcificación Cerebral Familiar Primaria (CCFP), mientras el SF debería ser usado únicamente para las causas secundarias.<sup>1</sup>

Las causas incluyen: endocrinopatías (hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, pseudopseudohipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo), vasculitis (LES), enfermedad mitocondrial, infecciones (brucelosis, virus Epstein-Barr, HIV), otras enfermedades hereditarias (neuroferritinopatía, osteodisplasia poliquística lipomembranosa con leucoencefalopatía esclerosante, síndrome Cockayne, síndrome Aicardi-Goutieres, proteinosis lipídica), radioterapia, quimioterapia, intoxicación por monóxido de carbono.<sup>1,2</sup>

La forma familiar primaria aparece en un 60 % de los casos siendo incluidas varias mutaciones genéticas (SLC20A2, XPR1, PDGFB).<sup>2</sup>

La presentación clínica es variable, la mayoría de individuos permanecen asintomáticos. Forma severas pueden presentarse tardíamente con psicosis progresiva, demencia, alteraciones de la marcha, enfermedad de los GB, y alteraciones sensitivas. La ECV aunque es más rara, en los últimos años van apareciendo casos en la literatura.

La distribución típica de las calcificaciones es en GB, tálamos, núcleos dentados y sustancia blanca subcortical.

Existen 4 criterios diagnósticos para la EF: 1. Alte-

ración genética detectada: herencia AD o AR con historia familiar positiva. 2. Edad de presentación típica 40-60 años. 3. Distribución típica de las calcificaciones cerebrales con progresión. 4. Excluidas causas secundarias.<sup>1</sup>

No existe tratamiento específico, salvo en las formas secundarias y el pronóstico es habitualmente bueno. En nuestro caso, no hubo historia familiar, el estudio genético fue negativo, la edad de presentación fue típica, existían calcificaciones cerebrales y cerebelosas típicas y leucoaraiosis grado II Fazekas. La leucoaraiosis también ha sido descrita en la revisión de Elisabetta Savino et al. 2016, aunque los pacientes eran portadores de factores de riesgo vascular. En la revisión de Shafaq Saleem y cols. pueden aparecer lesiones hipertensas en T1 y T2 debido a gliosis reactiva o degeneración tisular dentro de las áreas calcificadas.<sup>3</sup> Además en T2 y FLAIR se observan hiperintensidades en los centros semiovais (las cuales no son vistos en la TC craneal) que se correlacionan bien con los hallazgos clínicos. Estas hiperintensidades podrían representar un proceso metabólico o inflamatorio subagudo, que podrían conducir a la calcificación a su debido tiempo.<sup>4</sup>

En nuestro paciente fue encontrada una causa tratable, hiperparatiroidismo primario con hipovitaminosis D. Fueron normalizadas las alteraciones metabólicas con tratamiento médico aunque la RM cerebral permaneció sobreponible. No existen datos en la literatura sobre la evolución de las calcificaciones en el SF. A pesar del riesgo de infarto cerebral (ABCD2 score 4), el paciente fue tratado a tiempo con antiagregación sin recurrencia vascular.

La patogenia de la sintomatología clínica de nuestro paciente probablemente fue una disminución transitoria del flujo sanguíneo cerebral relacionada con la calcificación de vasos sanguíneos que comprometió la elasticidad arterial; en un caso de SF con micro-infartos subcorticales fue asimismo comprometida la respuesta vasomotora observada en el SPECT con acetazolamida.<sup>5</sup>

Basado en estudios de anatomía patológica, las calcificaciones de la EF son principalmente observadas en las paredes de los vasos capilares, arteriolas, venas pequeñas y espacios perivasculares,<sup>6</sup> predisponiendo a la isquemia en los vasos afectados. Por otra parte, los astrocitos reactivos y microglia acumulados alrededor de los depósitos de calcio, indican un leve proceso inflamatorio continuo. Asimismo, se observó microangiopatía en la biopsia cutánea de un paciente con mutación PDGFB, que muestra áreas engrosadas y fragmentadas en la lámina basal. Estos cambios pueden contribuir a la estenosis vascular y causar hipoperfusión cerebral, esta última fue detectada en los GB por SPECT así como también fue detectada una reducción masiva del metabolismo de glucosa mediante PET.<sup>7</sup>

En relación a la presentación de AITs, uno de los primeros casos publicados fue el trabajo de Bartecki BF et al con presentación de episodios intermitentes de hemiparesia derecha y mutismo en un varón de 39 años con EF (calcificaciones en los GB y cerebelo).<sup>8</sup> Posteriormente en el estudio de Lopes-Villega y col., pudieron correlacionar los hallazgos clínicos con la localización de las calcificaciones y así de 18 pacientes con SF, 4 (22.2%) de ellos tuvieron AIT's con calcificaciones en el globo pálido (1 mujer de 56 años y 2 mujeres de 65 años), y en el putamen (un varón de 71 años), de causa desconocida.<sup>9</sup> Otro caso fue de una disartria transitoria en un paciente varón de 71 años con HTA de inicio reciente, posiblemente por una EF primaria (calcificaciones en los núcleos dentados, tálamos, sustancia blanca y córtex).<sup>10</sup>

Respecto al ictus isquémico, hay más casos publicados. Fue diagnosticado un infarto isquémico agudo en el brazo posterior derecho de la cápsula interna en un paciente varón de 36 años con EF (calcificaciones en los GB, cápsulas internas, tálamos, sustancia blanca subcortical y cerebelosa profunda, y núcleos dentados), forma esporádica.<sup>11</sup> También se ha publicado un caso clínico de SF (calcificaciones en los GB, tálamos y núcleos dentados) asociado a microinfartos subcorticales en paciente con epilepsia e HTA previas, con crisis epiléptica a la admisión, concluyendo que la pérdida de reactividad vascular podría haber jugado su papel.<sup>5</sup>

Una forma menos habitual de presentación, fue el caso de una paciente mujer de 65 años con cefalea y hemiplejía izquierda debido a un infarto isquémico agudo y SF (calcificaciones en GB y hemisferios cerebelosos) con estudio metabólico normal.<sup>12</sup>

Además, otro caso de un paciente varón de 57 años con germinoma hipofisario conocido, que presentó una amaurosis en el ojo derecho y hemiparesia izquierda de predominio crural. La TC reveló calcificaciones en GB y la RM craneal confirmó cambios isquémicos en región parietal superior derecha, obstrucción de la arteria carótida interna derecha y colateralización de la ACM.<sup>13</sup> También, una paciente mujer de 72 años con paraparesia espástica asimétrica de inicio agudo con infarto isquémico agudo en el córtex motor izquierdo con calcificaciones en los GB relacionadas con la EF.<sup>14</sup> Asimismo, otro caso de un paciente varón de 56 años con ictus isquémico agudo localizado en los GB y regiones periventriculares portador de la mutación del gen SLC20A2, secundario a la CCFP (calcificaciones en los GB, núcleos caudados, tálamos, sustancia blanca subcortical y cerebelo).<sup>7</sup> Otro caso de una paciente mujer de 53 años con ictus isquémico agudo del territorio parcial de la ACM izquierda con investigación etiológica negativa, excepto la asociación con EF (calcificaciones en los GB y tálamos).<sup>15</sup> Igualmente, una paciente mujer de 68 años con hemiparesia izquierda transitoria de 5 minutos, que al sexto día desarrolló un infarto cerebral y al décimo día un infarto agudo de miocardio. Era portadora de HTA e hipoparatiroidismo iatrogénico con ictus isquémico en el hemisferio izquierdo e infarto de miocardio en el pasado. La TC reveló calcificaciones en núcleos subcorticales, hemisferios cerebelosos y cortex occipital características de SF y fue además diagnosticada de una estenosis del 90 % ACI derecha.<sup>16</sup>

Asimismo, una paciente mujer de 76 años con HTA y hipercolesterolemia poligénica que a las 72 h. agravó su estado neurológico presentando disartria y hemiplejía derecha resultado de un infarto agudo en corona radiata y núcleo lenticular izquierdos con calcificaciones bilaterales en globo pálido y pulvinar en la TC, típicas de EF.<sup>17</sup> Otro paciente varón de 51 años, con antecedentes de HTA, diabetes mellitus tipo 2 y epilepsia, que desarrolló crisis hipertensiva y una paresia facial central derecha con hemiparesia derecha de instalación súbita y posteriormente estado de mal convulsivo. La TC reveló un infarto temporal izquierdo y calcificaciones de SF, fue encontrada una hipocalcemia severa e hipovitaminosis D, el paciente fue tratado con anticoagulante, antiagregante, calcio, colecalciferol y levetiracetam con normalización del metabolismo fosfocálcico y recuperación de las crisis y del ictus.<sup>18</sup>

### Conclusión

Aunque la asociación entre ECV en el joven y el síndrome de Fahr no ha sido todavía determinada, la ocurrencia de estos casos nos lleva a sospechar que la ECV isquémica podría formar parte de la historia natural de esta entidad. Siendo la prevalencia del SF desconocida, alertamos a los clínicos para tener presente la ECV como forma de presentación de esta entidad.

## Referencias

1. Perugula ML, Lippmann S. Fahr's Disease or Fahr's Syndrome?. *Innov Clin Neurosci* 2016;13:45-6.
2. Pistacchi M, Gioulis M, Sanson F, Marsala SM. Fahr's syndrome and clinical correlation: a case series and literature review. *Folia Neuropathol* 2016;54:282-294.
3. Saleem S, Aslam HM, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A et al. Fahr's syndrome: literature review of current evidence. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013;8:156.
4. Govindarajan A. Imaging in Fahr's disease: how CT and MRI differ?. *BMJ Case Report* 2013;1-2.
5. Nishimoto T, Oka F, Ishihara H, Shinoyama M, Suzuki M. Idiopathic basal ganglia calcification associated with cerebral microinfarcts: a case report. *BMC Neurology* 2018;18:42.
6. Kimura T, Miura T, Aoki K, Saito S, Hondo H, Konno T et al. Familial idiopathic basal ganglia calcification: Histopathologic features of an autopsied patient with an SLC20A2 mutation. *Neuropathology: official journal of the Japanese Society of Neuropathology* 2016;36:365-71.
7. Zhang X, Ma G, Zhao Z, Zhu M. SCL20A2 mutation presenting with acute ischemic stroke: a case report. *BMC Neurology* 2018;18:11.
8. Bartecki BF, Kamienowski J. Transient focal ischemia in Fahr's disease. *Neurol Neurochir Pol* 1979;13:443-7.
9. Lopez-Villegas D, Kulisevsky J, Deus J, Junque C, Pujol J, Guardia E, Grau JM. Neuropsychological Alterations in Patients With Computed Tomography-Detected Basal Ganglia Calcification. *Arch Neurol* 1996; 53(3):251-6.
10. Asensio Moreno C, Arias Jiménez JL, Aramburu Bodas O, Ortega Calvo M, Pérez Cano R. Accidente isquémico transitorio asociado a síndrome de calcinosis cerebral. *An Med Interna* 2008; 25:33-5.
11. Yang C-S, Lo C-P, Wu M-C. Ischemic stroke in young patient with Fahr's disease: a case report. *BMC Neurology* 2016; 16:33.
12. Sarkar DN, Sarkar D, Zahin AKM, Ohab MA, Miah MS, Haque MM. Fahr's Syndrome: A rare case- Presented as Acute Ischaemic Stroke. *Medicine Today* 2017; 29(1):45-6.
13. Claussen MC, Hassanpour K, Jenewein J, Boettger S. Familial Idiopathic Basal Ganglia Calcification (Fahr's Syndrome): Initial Clinical Neuropsychiatric Presentation without Corresponding Neurological Deficit. *International Neuropsychiatric Disease Journal* 2017; 9:1-5.
14. Sgulò FG, di Nuzzo G, de Notaris M, Seneca V, Catapano G. Cerebrovascular disorders and Fahr's disease: Report of two cases and literature review. *Case Reports/J of Clin Neurosci* 2018; 50:163-164.
15. Ribeiro AM, Paulino M, Pidal A, Palricas A, Piñeiro S, Silva AA. Fahr's disease and stroke. *International Journal of Clin N Neurosci and Mental Health* 2018; 5 (Suppl 1).
16. Kulczyński M, Marciniec M, Tomaszewski M, Widłak K, Papuć E, Rejdak K. Transient ischemic attack of the brain as the first link in a decompensatory event chain of cerebro- and cardiovascular incidents in a 68-year-old female patient with radiological features of Fahr's syndrome – a case report. *Journal of Education, Health and Sport* 2018;8:535-540.
17. Migliano MT, Bergolari F, Donati D, Cesa F, Spampinato MD, Puddu GM, Muscari A, Trevisani F, Gramenzi A. Fahr's Disease and Cerebrovascular Disease: A Case Report and a Literature Review. *Austin J Clin Neurol* 2018; 5:1132.
18. Doghmi N, Elkoundi A, Belghiti A, Baite A, Haimour C. Accident vasculaire cérébral ischémique révélant un syndrome de Fahr. *Pan African Med J* 2018;30:259.



Revista  
de Ecuatoriana  
de Neurología