

Rev Mex Neuroci ahora en CONACyT

Noviembre-Diciembre
Volumen 17, Año 2016 Número 6

Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.



Revista Mexicana de Neurociencia 2016; 17(6): 1-132

Órgano Oficial de Difusión de la AMN



Academia
Mexicana de
Neurología, A.C.

www.revmexneuroci.com / ISSN 1665-5044

Contenidos

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Esclerosis múltiple: situación actual y tendencias futuras

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

Asociación entre anticuerpos séricos y manifestaciones neurológicas del síndrome de Sjögren primario

Lenguaje y funciones ejecutivas en niños con factores de riesgo para el trastorno disocial

La utilidad del electroencefalograma clínico para evaluar al paciente con depresión

Relación entre las funciones ejecutivas y los procesos de decodificación grafema-fonema en Educación Primaria

Neuroasociaciones del consumo de bebidas endulzadas

REVISIONES

La autopercepción en el caso de la parálisis del sueño: Un estado de conciencia dentro del sueño MOR

Deterioro cognitivo y demencia de origen vascular

Nuevas estrategias farmacológicas para el manejo del insomnio: Suvorexant, un antagonista de los receptores a orexinas

Neuropsicología del acoso escolar: Función mediadora de la conducta prosocial

REPORTES DE CASO

Infecciones respiratorias de repetición como complicación de la enfermedad de Fahr

Anticuerpos anti-NMDA asociados a encefalitis por virus herpes simple tipo 1 en pediatría: Reporte de un caso

Contents

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Multiple sclerosis: current situation and future trends

ORIGINAL CONTRIBUTIONS

Association between antibodies and neurologic manifestations of Primary Sjögren Syndrome

Language and executive functions in children with risk factors for disocial disorder

The usefulness of clinical electroencephalography to evaluate the patient with depression

Relationship between executive functions and processes of decoding grapheme-phoneme in elementary school children

Neuroassociations of the consumption of sweetened drinks

REVIEWS

Self-perception in the case of sleep paralysis : A state of consciousness within the dream MOR

Cognitive impairment and vascular dementia

New pharmacological strategies for the management of insomnia : Suvorexant, one receptor antagonists orexin

Neuropsychology of bullying: mediating role of prosocial behavior

CASE REPORTS

Recurrent respiratory infections as a complication of Fahr's disease

Anti-NMDA antibodies associated with herpes simplex virus type 1 encephalitis in pediatrics: Case report

Guía de práctica clínica

Oscar Fernández,¹ Carlos Cuevas,² Raúl Arcega,³ Lilia Núñez-Orozco,⁴ Humberto Carrasco-Vargas,⁵ Laura Ordoñez-Boschetti,⁶ Juan Manuel De La Maza,⁷ Sergio Sauri-Suárez,^{4,8} Georgina Arrambide,⁹ Ofelia Padilla,¹⁰ Carlos Blaisdel,¹¹ Sandra Quiñones,⁴ Raúl Carrera²

¹ Servicio de Neurología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga, Málaga, España.

² Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México.

³ UMAE Puebla, IMSS, México.

⁴ Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, México.

⁵ Hospital Central Militar Especialidades, México.

⁶ Hospital Ángeles de las Lomas, México.

⁷ Hospital San José, México.

⁸ Hospital General de Zona IMSS 197, México.

⁹ Colegio de Barcelona.

¹⁰ Centro Médico de Occidente IMSS, México.

¹¹ Hospital Ángeles Villahermosa, México.

Esclerosis múltiple: situación actual y tendencias futuras

Multiple sclerosis: current situation and future trends

Resumen

En este artículo se describen las propuestas sobre diversos aspectos de interés actual en la esclerosis múltiple, derivadas de la reunión de especialistas mexicanos en 2013 basada en una revisión detallada de la literatura por grupos de trabajo y discusión plenaria. Se intenta dar respuesta a cuestiones relativas a los criterios clínicos para decidir el seguimiento observacional, el tratamiento médico del síndrome clínico aislado, un inicio de tratamiento racional en la esclerosis múltiple recurrente-remitente, los criterios clínicos para evaluar la evolución de la esclerosis múltiple recurrente-remitente, la falla terapéutica y los criterios para escalar tratamiento.

Palabras clave

Esclerosis múltiple, falla terapéutica, síndrome clínico aislado, tratamiento escalonado

Abstract

In this article it is described the proposals on various aspects of current interest in multiple sclerosis, which were derived from a scientific meeting with Mexican specialists in 2013 and based on a detailed review of the literature by working groups and plenary discussion. This article intends to provide answer to clinical questions relating with the criteria for deciding the observational monitoring and clinical follow-up, medical treatment of clinically isolated syndrome, a rational treatment initiation of relapsing-remitting multiple sclerosis, clinical criteria to evaluate the evolution of relapsing-remitting multiple sclerosis, therapeutic failure and the criteria for step-by-step treatment.

Keywords

multiple sclerosis, therapeutic failure, clinically isolated syndrome, step-by-step therapy.

Correspondencia:

Dr. Oscar Fernández.
Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga, Servicio de Neurología,
Avda. Carlos Haya, S/N; 29010
Málaga, España.
Correo electrónico: ofernand@hch.sas.cica.es

Introducción

En los últimos años se han producido avances importantes en el diagnóstico, evaluación, predicción pronóstica y, sobre todo, tratamiento de la esclerosis múltiple (EM). Esto hace que haya diversos campos en los que se requiere de una revisión de la situación actual y de las perspectivas futuras para facilitar a los clínicos una guía sobre la conducta a seguir ante éstos pacientes. En un ámbito internacional, hay varios consensos publicados al respecto en América Latina,¹ Alemania,² España,³ y otros países.⁴⁻⁷ Sin embargo, no se adaptan bien a la realidad mexicana, por lo que se hace necesario establecer unas pautas que permitan reducir la variabilidad en la actuación clínica. En este contexto, fue celebrado en Los Cabos, México (23-25 de agosto de 2013) una reunión de expertos mexicanos para debatir las

cuestiones más controvertidas y los paradigmas de tratamiento ajustadas a la realidad nacional. Se seleccionaron cinco grandes temas de interés y se formó un grupo de expertos para el análisis de cada uno de ellos. En cada ámbito se plantearon las cuestiones consideradas de mayor interés y se realizó una búsqueda bibliográfica detallada, específica para cada una. Los expertos evaluaron el nivel de la evidencia disponible y la resumieron para presentarla como guía para los clínicos, señalando también aquellos aspectos en los que la información existente es todavía insuficiente para poder hacer recomendaciones. Para la elaboración del consenso se utilizó la técnica de grupo nominal. Se consideró que existía un consenso cuando el acuerdo llegaba al menos al 95% de los participantes.

A) Criterios clínicos para decidir el seguimiento observacional o el tratamiento médico del síndrome clínico aislado.

1. Definición de síndrome clínico aislado.

- Presentación mono o multifocal.
- Riesgo de conversión en esclerosis múltiple definida.

El síndrome clínico aislado (SCA) es el primer síntoma de una EM. Especificando un poco más, podemos definir el SCA como un primer evento neurológico agudo o subagudo bien definido, consistente con una desmielinización (*por ejemplo, neuritis óptica, síndrome medular, síndrome del tallo, etc.*). En un sentido un poco más amplio, que especifica duración, etiología y exclusión de otros trastornos, podemos definir el SCA como un primer episodio sintomático del tipo observado en la EM que dura entre 24 horas y hasta tres semanas en ausencia de fiebre e infecciones, sin evidencia de encefalopatía aguda y causado por inflamación o desmielinización en una o múltiples áreas del sistema nervioso central. La inclusión en

la definición de la posibilidad de afección inicial de una o múltiples áreas, lleva a dividir el SCA, según su topografía en:

a) Monofocal, es decir, un solo signo o síntoma neurológico, por ejemplo, un ataque de neuritis óptica.

b) Multifocal, es decir, más de un signo o síntoma, por ejemplo, un ataque de neuritis óptica acompañada de paresia unilateral.

Tras la aparición de un SCA, es de gran importancia poder prever en cada paciente el riesgo de conversión en una EM definida (EMD). Este es sin lugar a dudas el mayor reto al que se enfrenta el clínico cuando evalúa a un paciente con SCA, definir si puede desarrollar EM a futuro. En forma general se ha determinado que, cuando el SCA se acompaña de lesiones cerebrales detectadas en la resonancia magnética (RM) (*criterios de McDonald*),^{8,9} existe un

alto riesgo de un segundo evento neurológico y, por tanto, un diagnóstico de EMD es más probable. En cambio, cuando el SCA no se acompaña de lesiones en la RM, existe menor riesgo de desarrollar EM en un determinado período de tiempo (*que se estima en cinco años*), excepto en situaciones clínicas especiales de acuerdo con el juicio clínico. En la **Tabla 1** se presenta una estimación del riesgo de conversión en función de los signos de RM.

Pacientes que pueden tener lesiones en T2 en la primera RM al sufrir el primer ataque	60 %
Pacientes con RM anormal que desarrollan una EMD en cinco años	65 % - 90 %
Pacientes con RM normal que desarrollan una EMD en cinco años	3 % - 20 %

Tabla 1. Riesgo de conversión de SCA a EMD, según la presencia de lesiones en la RM^{8,9}

2. Herramientas de apoyo diagnóstico: Resonancia magnética.

Los criterios de McDonald para el diagnóstico de la EM fueron revisados en 2010 por Polman y cols.^{8,9} En esta revisión se especifica que para establecer un ataque clínico debe haber evidencia clínica objetiva de una lesión (SCA) y que se necesita demostrar la diseminación en tiempo y en espacio (*DIT* y *DIS*). Diversos estudios [ETOMS (*Early Treatment of Multiple Sclerosis*),¹⁰ CHAMPS (*Controlled High Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study*),¹¹ BENEFIT (*Betaferon in Newly Emerging Multiple Sclerosis For Initial Treatment*),¹² PreCISe (*early glatiramer acetate treatment in delaying conversion to clinically definite multiple sclerosis in subjects Presenting with a Clinically Isolated Syndrome*)¹³ han establecido criterios que se consideran relevantes

en la RM para establecer el diagnóstico definitivo de EM, particularmente en casos con SCA:

- Más de nueve lesiones en T2.
- Más de una lesión que capte gadolinio.
- Presentación multifocal.
- Brote grave.
- Persistencia de actividad inflamatoria detectada en la RM.

Se ha demostrado que la aplicación de los criterios de McDonald publicados en 2010 para evaluar las imágenes de RM en el diagnóstico de EM en pacientes que presentan un SCA⁹ tiene sensibilidad de 66% y especificidad de 88%. Sin embargo, los datos de América Latina indican una sensibilidad de 84% y especificidad de 80%, con una precisión de 82%. Estos resultados pueden contribuir a validar los criterios a nivel internacional.¹⁴

Los criterios de Swanton son útiles para valorar la diseminación en espacio (*DIS*). Requieren la demostración de una lesión en T2 en 2 de las 4 áreas siguientes del sistema nervioso central: periventricular, yuxtacortical, infratentorial, médula espinal. No se exige que haya captación de gadolinio para establecer la *DIS*.¹⁵ Posteriormente aparecieron los criterios del estudio MAGNIMS que establecen la *DIS* a partir del SCA más la RM, si existe una lesión asintomática con captación de gadolinio o no, como evidencia de diseminación en tiempo (*DIT*).¹⁶

3. Herramientas de apoyo diagnóstico: Líquido cefalorraquídeo.

El análisis del líquido cefalorraquídeo (*LCR*) puede utilizarse también como herramienta en el estudio del SCA y su progresión. El *LCR* se considera positivo cuando hay un índice elevado de inmunoglobulinas (*IgG*) y dos o más bandas oligoclonales, con lo que se puede confirmar la síntesis intratecal de *IgG*.

El análisis del *LCR* es útil para el diagnóstico diferencial. Sin embargo, es de destacar que el *LCR* no se tiene en cuenta en los criterios de McDonald, ni se evalúa tampoco en los criterios del MAGNIMS. Deberá considerarse la posibilidad de establecer un consenso respecto a su uso.

4. Herramientas de apoyo diagnóstico: Potenciales evocados.

Los potenciales evocados no se consideran tampoco en los criterios de McDonald. Sin embargo, parece claro que son de utilidad en la evaluación clínica en la práctica diaria. La presencia de tres o más potenciales alterados puede ser considerada indicativa de un alto riesgo de conversión.¹⁷

5. Tratamiento.

A la hora de decidir la necesidad de tratamiento, se pueden aplicar los criterios estándares de McDonald actualizados en 2010. Sin embargo, el experto puede utilizar también otros criterios clínicos para abordar el tratamiento, por ejemplo la severidad del ataque, la forma de presentación multifocal, la carga de la enfermedad en la RM, el ataque clásico o típico, el daño cognitivo o factores relacionados con el paciente.

B) Criterios para un inicio de tratamiento racional en la esclerosis múltiple recurrente-remitente.

En este ámbito se plantean cuatro cuestiones de interés para englobar la forma de iniciar un tratamiento de la EM y qué razonamientos utilizamos para la elección del medicamento más favorable. Una dificultad que se presenta en ciertos países, como México, es que un mismo clínico puede utilizar razonamientos diferentes ante los pacientes del hospital público o en la consulta privada cuando el paciente dispone de seguro de gastos médicos. Por esta razón, es muy importante que vía un consenso se puedan definir pautas internacionales de manejo. Aquí se ha intentado describir de manera general la forma racional de abordar la elección del tratamiento inicial.

1. Inicio del tratamiento con los diversos interferones: Acetato de glatirámico y los bioequivalentes de cada uno de ellos.

Según la evidencia disponible, no parece haber diferencias significativas de eficacia entre los diversos interferones (IFN) y el acetato de glatirámico (GA) (básicamente en cuanto a tasa de recaídas a dos años), por lo que éste factor no discrimina en la decisión. Sin embargo, se desaconsejan los cambios horizontales de IFN a GA. Los factores que se tienen en cuenta en esta situación son, pues, las preferencias del propio paciente, así como la tolerancia y la adherencia que el paciente pueda tener a cada fármaco. En este aspecto, es importante proporcionar al paciente

la cantidad de medicación adecuada para no dar la impresión de que se tiene una postura permisiva respecto a que el paciente haga variaciones respecto a la pauta de uso prescrita. Otra cuestión a tener en cuenta es que la elección debe hacerse según la disponibilidad que haya de cada fármaco, pero hay que evitar cambiar de un preparado a otro. Por otro lado, por el momento no disponemos de evidencia suficiente para recomendar el uso de un bioequivalente como tratamiento de inicio o tratamiento de mantenimiento.

Conclusiones:

Eficacia similar de IFN y GA, evitar el cambio horizontal, individualizar por conveniencia para el paciente (adherencia y tolerancia) y, en México, por disponibilidad en la institución. Son necesarios estudios clínicos en bioequivalentes.

2. Inicio del tratamiento con fingolimod, teriflunomida, y posibilidades de ácido fumárico y laquinimod.

La situación actual en México se caracteriza por la disponibilidad de fingolimod y recientemente de teriflunomida, así como próximamente dimetilfumarato, ya contando con fingolimod principalmente en algunas instituciones de seguridad social y en casos de disponibilidad de seguro de gastos médicos. Fingolimod requiere una monitorización más estrecha, aunque en apariencia

puede tener mayor eficacia. Teriflunomida podría equipararse a los IFN y al GA en cuanto a la eficacia para la reducción en la tasa de recaídas. El dimetilfumarato en proceso de autorización; no obstante, en México se destaca la impresión de que la seguridad de teriflunomida tiene limitaciones; con este fármaco se insiste mucho a los pacientes en la necesidad de utilizar un método de anticoncepción eficaz. Esto hace que la edad y el deseo de concepción sean herramientas a tener en cuenta en la decisión de uso del fármaco. En el caso de dimetilfumarato, las cifras de eficacia en el estudio fundamental de registro son muy altas (*de más del 80% según datos de RM*).

Finalmente, en el caso de laquinimod, la eficacia es más baja en la reducción de la tasa de brotes. En la publicación de referencia sobre el fármaco, no se usa como variable de valoración primaria la tasa de recaídas, sino la pérdida de tejido cerebral. Esto puede ser útil al momento de tomar decisiones de inicio de tratamiento basándonos en la discapacidad inicial y el componente predominante de la enfermedad (*inflamación/degeneración*).

Conclusiones:

Dimetilfumarato y teriflunomida son opciones de tratamiento eficaces, con un perfil de seguridad reservado en el caso de teriflunomida y a tomar en cuenta la edad y género del paciente. Fingolimod también con una buena eficacia y seguridad. Laquinimod inferior a los IFN- β en tasa de brotes y superior en cuanto a la reducción de la progresión medida por EDSS pero sin disponerse aún en México.

Momentos de inicio del tratamiento: cuando se confirma una EM recurrente-remitente (EMRR).

Individualizar el tratamiento (*edad, posibilidades de acceso, otras enfermedades, etcétera*). Tener en cuenta el papel de la experiencia local.

3. Inicio del tratamiento con anticuerpos monoclonales disponibles.

Natalizumab y alemtuzumab pueden utilizarse en pacientes que no responden a los fármacos de primera línea. En México, pueden usarse en

pacientes con una enfermedad altamente activa desde el inicio, para lo cuales es necesaria una definición operativa de la misma.

Encambio, rituximabaunconmenor recomendación actualmente en EM pero sí en los casos de clínica de neuritis óptica y mielitis, neuromielitis óptica con una gran carga lesional en médula y marcadores específicos (*anti-NMO que confirme enfermedad de Devic*) en el bien entendido de que la NMO y su espectro con marcador positivo NMO no es EM sino otra enfermedad distinta.

Finalmente, por lo que respecta a ocrelizumab y ofatumumab, no puede adoptarse una postura ya que por el momento falta evidencia aún para sustentar un tratamiento para EM.

Conclusiones:

Alemtuzumab: puede usarse inicialmente, incrementándose la experiencia de su utilidad en México, y en caso de falla terapéutica.

Rituximab: la evidencia sugiere no usarlo, aunque puede emplearse en casos específicos de forma individualizada.

Natalizumab: puede usarse como tratamiento inicial en casos de EMRR altamente activa, según una definición operativa; también puede usarse en caso de falla terapéutica a medicamentos de primera línea.

4. Inducción y mantenimiento en pacientes recién diagnosticados de esclerosis múltiple recurrente-remitente.

Para la inducción, se puede usar mitoxantrona en casos muy específicos, aunque la postura general es no emplearla, teniendo en cuenta la evidencia existente respecto a su toxicidad. Sí hay evidencia, en cambio, para respaldar el uso en primera línea de ciclofosfamida para la inducción, si no hay otras opciones. Natalizumab no produce inducción. Con este fármaco, hay que prever un uso que no va a ser ilimitado, y por consiguiente hay que tener previsto cuál será la estrategia de seguimiento.

Conclusiones:

Ciclofosfamida es una opción para el tratamiento inicial y como inducción.

El uso de natalizumab puede utilizarse por más de 28 infusiones. Debería preverse a priori una opción de continuación de acuerdo a resultado de virus JC y determinación de anticuerpos neutralizantes así como una estratificación de riesgo para leucoencefalopatía multifocal progresiva.¹⁸

Alemtuzumab pudiera ser una tercera opción cuando se usa inicialmente.

C) Criterios clínicos para evaluar la evolución de la esclerosis múltiple recurrente-remite.

1. ¿Es la EDSS útil para evaluar la evolución de la esclerosis múltiple recurrente-remite?

La EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)¹⁹ es la escala más ampliamente utilizada en ensayos clínicos y también en la práctica diaria. Su uso permite obtener resultados equiparables, pero puede requerir el uso de escalas complementarias para una mejor evaluación de los pacientes.

Las principales desventajas de la EDSS son las siguientes:

1. Existen amplias diferencias inter-observador.
2. Su uso requiere una capacitación del evaluador.
3. No tiene en cuenta la fatiga porque no hay ningún aspecto de la escala que la valore.
4. Califica con poco peso las funciones cognitivas, que pueden ser más discapacitantes que las motoras.
5. Aunque califica ocho sistemas funcionales, la puntuación se basa primordialmente en la marcha, lo cual implica un sesgo.

A pesar de ello, es la escala que permite comparar la situación de un paciente con la de otro, ya que es muy ampliamente utilizada, por lo que es conveniente mantener su uso.

2. ¿Existen otras escalas útiles para evaluar la evolución clínica de la esclerosis múltiple recurrente-remite?

Existen otras diversas escalas de valoración clínica, tal como se indica en la *Tabla 2*. Algunas de estas escalas, como la MSFC (*Multiple Sclerosis Functional Composite*) y la escala de severidad de la EM, tienen un planteamiento muy amplio y abarcan multitud de aspectos. Sin embargo, también las hay que se centran en ciertas cuestiones más específicas dentro de la evolución clínica de la EM.

1. MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) Compuesto Funcional de la EM
2. MSSS (Multiple Sclerosis Severity Scale) Escala de severidad de la EM
3. Scrips Neurologic Rating Scale
4. Escala de empeoramiento en EM
5. Escala de severidad de la fatiga
6. Escala de Ashworth - Espasticidad
7. MSQoL - Calidad de vida
8. Escala de Tinetti - Equilibrio y marcha

Tabla 2. Escalas de evaluación de la evolución clínica de la EMRR, aparte de la EDSS

La MSFC²⁰⁻²² tiene una aplicación cada vez más amplia. La designación que se propone en español es la de Compuesto Funcional de la EM, aunque también se la ha denominado Escala Funcional Compuesta para la Evaluación de la EM.

A diferencia de la EDSS que solamente incluye el primero de ellos, esta escala incluye tres aspectos primordiales que la hacen muy válida:

- a. Evaluación de la marcha con la prueba de los 7 metros.
- b. Evaluación de la motilidad de las extremidades superiores con la prueba de los 9 hoyos (*no incluida en la EDSS*).
- c. Evaluación de la cognición con el PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*). Su principal fortaleza es metodológica porque utiliza la normalización para dar igual peso a la función motora de brazos, piernas y cognitiva, pero la desventaja es la complejidad del PASAT, lo cual crea una postura negativa tanto del médico como del paciente.

Otra escala general propuesta ya desde hace tiempo es la MSSS (*Multiple Sclerosis Severity Scale*) o Escala de Severidad de la EM.²³ Utiliza un algoritmo que se basa en la medición de la discapacidad con la EDSS pero lo combina con la duración de la enfermedad para hacer un índice de la severidad.

Es una medida con una mayor sensibilidad a la progresión. En la *Figura 1* se muestra la tabla con la que se evalúa la severidad. Su uso puede tener gran interés en el seguimiento, ya que combina la puntuación en la escala de discapacidad de la EDSS con el tiempo de evolución, para valorar de forma numérica y gráfica la severidad.

Algunos síntomas de la EM tienen tal importancia que justifican el empleo de escalas de evaluación específicas. Entre ellas se encuentra la de Ashworth^{24,25} que evalúa la espasticidad. Esta escala es ampliamente utilizada ya que se centra en uno de los signos de mayor frecuencia.

Valora específicamente el tono muscular y la resistencia al movimiento. Su empleo facilita también la evaluación de los tratamientos

utilizados para el control de este síntoma, que tarde o temprano aparece en la EMRR.

Otra escala de especial utilidad es la MSQoL (*Multiple Sclerosis Quality of Life*) o Escala de Calidad de Vida en la EM.^{26,27} Tiene diversos componentes y resume fundamentalmente los aspectos de salud física, limitaciones funcionales debidas a problemas físicos, bienestar emocional, limitaciones funcionales debidas a problemas emocionales y energía. Es un poco amplia, pero como va dirigida exclusivamente a EM puede ser de utilidad y recomendable.

3. ¿Cómo evaluar la evolución de la esclerosis múltiple en el aspecto neuropsicológico?

Es sabido que muchos pacientes, incluso desde el principio presentan problemas en este campo, que no se evalúa adecuadamente en la escala de discapacidad general.

El principal instrumento para evaluarlo es la Batería de Rao,²⁸ que ha sido validada en Argentina y ha sido objeto de un estudio multicéntrico con una amplia participación. El instrumento incluye cuatro elementos: prueba selectiva de la memoria, prueba de recuerdo espacial, fluidez verbal, PASAT.

El uso generalizado de esta batería permitiría uniformizar la evaluación de este aspecto insuficientemente considerado.

4. ¿Cuál es la importancia de la evaluación de la evolución con los estudios de imagen?

La RM de cráneo y de médula tiene como principales indicaciones el empeoramiento clínico inesperado del paciente, así como la evaluación de la carga de la enfermedad al inicio de un tratamiento o la sospecha de un diagnóstico secundario. Dado que la presencia de nuevas lesiones en la RM sin traducción clínica es un criterio de evolución, puede recomendarse la realización de RM de encéfalo y médula espinal con una periodicidad de cada 6 meses a un año independientemente de la

evolución clínica, cuando exista la disponibilidad del estudio. Este estudio será importante al momento de decidir si existe falla de tratamiento, como se discutirá más adelante

Conclusiones:

La evaluación de la evolución de la EM se lleva a cabo con las siguientes pruebas:

- EDSS (indispensable).
- MSFC (muy recomendable).
- Escala de severidad de la EM (recomendable).
- Batería de Rao (muy recomendable).
- Resonancia magnética de encéfalo y médula espinal simple y con gadolinio, FLAIR incluido (indispensable).

	0	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	EDSS
1	0.57	2.44	4.30	5.87	7.08	7.93	8.64	9.09	9.35	9.50	9.63	9.74	9.84	9.90	9.94	9.97	9.98	9.98	9.99	9.99
2	0.53	2.01	3.69	5.24	6.46	7.27	7.96	8.58	8.95	9.18	9.38	9.59	9.79	9.88	9.93	9.97	9.99	9.99	9.99	9.99
3	0.45	1.77	3.34	4.82	6.00	6.81	7.54	8.14	8.55	8.83	9.07	9.35	9.63	9.77	9.86	9.92	9.97	9.98	9.98	9.99
4	0.35	1.45	2.87	4.27	5.41	6.24	6.98	7.65	8.12	8.42	8.70	9.08	9.47	9.68	9.80	9.88	9.95	9.98	9.98	9.99
5	0.30	1.28	2.60	3.90	4.95	5.79	6.58	7.26	7.75	8.08	8.38	8.83	9.32	9.60	9.76	9.86	9.95	9.98	9.98	9.99
6	0.25	1.13	2.33	3.54	4.55	5.38	6.14	6.81	7.33	7.66	7.98	8.50	9.08	9.45	9.68	9.81	9.93	9.97	9.97	9.99
7	0.24	1.04	2.10	3.17	4.13	4.96	5.75	6.46	6.98	7.32	7.65	8.24	8.91	9.33	9.59	9.76	9.90	9.95	9.95	9.99
8	0.21	0.94	1.92	2.93	3.81	4.57	5.36	6.10	6.61	6.95	7.32	7.97	8.71	9.21	9.55	9.74	9.89	9.96	9.96	9.99
9	0.21	0.88	1.76	2.65	3.45	4.17	4.93	5.64	6.14	6.50	6.90	7.65	8.53	9.09	9.47	9.70	9.87	9.95	9.95	9.99
10	0.19	0.78	1.53	2.34	3.10	3.79	4.55	5.28	5.77	6.14	6.58	7.39	8.31	8.92	9.34	9.61	9.83	9.94	9.94	9.99
11	0.17	0.71	1.40	2.13	2.82	3.46	4.21	4.94	5.42	5.82	6.30	7.18	8.15	8.79	9.24	9.52	9.78	9.92	9.92	9.98
12	0.15	0.64	1.28	1.98	2.64	3.25	3.94	4.63	5.13	5.54	6.03	6.92	7.93	8.63	9.13	9.43	9.71	9.88	9.88	9.97
13	0.13	0.57	1.14	1.80	2.44	3.05	3.70	4.38	4.91	5.32	5.80	6.74	7.83	8.55	9.03	9.34	9.65	9.85	9.85	9.96
14	0.11	0.49	1.03	1.70	2.33	2.91	3.55	4.26	4.82	5.23	5.70	6.55	7.59	8.34	8.86	9.20	9.57	9.82	9.82	9.95
15	0.10	0.45	0.99	1.64	2.26	2.82	3.44	4.14	4.68	5.09	5.51	6.33	7.41	8.17	8.70	9.11	9.51	9.78	9.78	9.94
16	0.09	0.38	0.85	1.42	1.99	2.56	3.17	3.86	4.41	4.81	5.18	6.00	7.14	7.97	8.54	9.04	9.57	9.75	9.75	9.94
17	0.05	0.32	0.76	1.28	1.77	2.30	2.95	3.65	4.17	4.55	4.94	5.74	6.89	7.77	8.38	8.99	9.58	9.79	9.79	9.96
18	0.04	0.26	0.66	1.12	1.57	2.09	2.70	3.37	3.89	4.27	4.62	5.43	6.62	7.54	8.23	8.94	9.49	9.78	9.78	9.96
19	0.05	0.28	0.63	1.00	1.39	1.89	2.50	3.19	3.72	4.12	4.49	5.35	6.59	7.51	8.22	8.98	9.42	9.81	9.81	9.96
20	0.05	0.26	0.59	0.94	1.29	1.71	2.29	2.99	3.51	3.93	4.30	5.15	6.43	7.45	8.23	8.98	9.43	9.80	9.80	9.95
21	0.05	0.30	0.66	1.02	1.39	1.77	2.34	2.97	3.43	3.83	4.21	5.09	6.35	7.33	8.08	8.87	9.39	9.77	9.77	9.96
22	0.04	0.23	0.54	0.90	1.28	1.66	2.20	2.82	3.29	3.69	4.09	5.04	6.35	7.35	8.10	8.84	9.42	9.73	9.73	9.95
23	0.05	0.27	0.58	0.91	1.26	1.64	2.19	2.78	3.21	3.69	4.19	5.16	6.47	7.46	8.20	8.87	9.43	9.75	9.75	9.95
24	0.05	0.24	0.52	0.86	1.25	1.63	2.15	2.71	3.09	3.52	4.01	5.03	6.36	7.38	8.15	8.81	9.39	9.74	9.74	9.96
25	0.05	0.23	0.47	0.77	1.15	1.56	2.05	2.53	2.84	3.21	3.74	4.88	6.26	7.24	8.00	8.73	9.35	9.75	9.75	9.98
26	0.05	0.20	0.45	0.76	1.17	1.58	2.08	2.64	2.99	3.40	3.95	5.02	6.39	7.44	8.21	8.89	9.48	9.80	9.80	9.96
27	0.05	0.22	0.48	0.78	1.15	1.56	2.03	2.56	2.91	3.29	3.86	4.93	6.33	7.38	8.14	8.91	9.56	9.85	9.85	9.98
28	0.04	0.17	0.40	0.74	1.16	1.52	1.88	2.39	2.76	3.04	3.46	4.54	5.99	7.07	7.90	8.75	9.45	9.80	9.80	9.98
29	0.03	0.18	0.47	0.80	1.19	1.51	1.79	2.27	2.68	3.01	3.41	4.35	5.68	6.76	7.66	8.62	9.38	9.75	9.75	9.96
30	0.01	0.13	0.45	0.82	1.19	1.45	1.69	2.23	2.75	3.13	3.50	4.35	5.61	6.66	7.54	8.47	9.27	9.67	9.67	9.91

Años

Figura 1. Escala de Severidad de la EM. Tomado de Roxburgh y cols.²²
(Reproducido de ²²)

D) Falla terapéutica en esclerosis múltiple.

Se entiende por falla terapéutica la situación clínica en la cual no se alcanzan los objetivos del tratamiento que consisten en:

1. Reducir la frecuencia de recaídas.
2. Reducir la actividad y la carga lesional en la RM.
3. Disminuir la progresión de la discapacidad.
4. Prevenir el daño axonal y la atrofia cerebral.

Estos criterios no están especificados en referencias previas y son una propuesta que puede resultar de utilidad. Las descripciones publicadas clasifican la falla terapéutica como primaria o secundaria. La falla primaria se da en aquel paciente en quien la evolución de su enfermedad no se ve afectada desde el principio, mientras que la secundaria es la del paciente en quien la enfermedad se estabiliza inicialmente y luego muestra progresión en la escala EDSS.²⁹

1. ¿Puede saberse si un paciente con esclerosis múltiple se verá beneficiado o no con el tratamiento de primera línea? Una vez iniciado el tratamiento, ¿Por qué se suspende?

Lamentablemente no disponemos de marcadores que permitan predecir si habrá respuesta a un tratamiento. Sin embargo, los estudios de vigilancia y seguimiento de pacientes aportan cierta información. Así, en un estudio de seguimiento de 96 meses en alrededor de 100 pacientes tratados con IFN 30 se puso de manifiesto que la mayoría de los abandonos del tratamiento que se producen en el periodo inicial se deben a efectos indeseables de la medicación (*tras una mediana de tiempo de 13 meses*) y no a una falla terapéutica. El resto de pacientes siguen presentando problemas clínicos y progresión, pero la falla terapéutica que lleva a abandonar el tratamiento se produce aproximadamente tras una mediana de 35 meses. Además, esto está en relación con el tratamiento utilizado. Así, los IFN de baja frecuencia se asocian a un mayor índice de recaídas y una falla terapéutica más frecuente.

Por otro lado, en el estudio CLIMB (Comprehensive Longitudinal Investigation of Multiple Sclerosis at the Brigham and Women's Hospital)³¹ se observó que, en un seguimiento de alrededor de tres años, 70% de los pacientes se mantienen sin recaídas, mientras que el 30% presentan brotes, aun recibiendo el tratamiento adecuado.

En ese mismo estudio se compararon diversos parámetros para tratar de definir si había alguna diferencia entre los dos grupos de pacientes, respondedores y no respondedores. Se evaluó la edad, el momento de inicio de la enfermedad, la duración de la enfermedad y el tratamiento, la EDSS, etc. que no mostraron diferencias significativas.

En cambio, sí fue estadísticamente significativo el número de lesiones con captación de Gadolinio en la RM en el momento del diagnóstico, con una media \pm desviación estándar (rango) de 0.33 ± 0.99 (0-8), frente a 1.93 ± 2.85 (0-10) en respondedores ($n = 106$) y pacientes con falla terapéutica ($n = 28$), respectivamente ($p = 0.0001$).

Así pues, la carga lesional al inicio es un factor importante para tratar de predecir si el paciente va a responder o no al tratamiento.

Algunas revisiones presentan datos de la experiencia mundial en cuanto a los factores asociados a la falla terapéutica, es decir, el riesgo de una enfermedad activa y progresiva desde el momento del diagnóstico.^{32,33} En la *Tabla 3* se presenta un resumen de los factores identificados.

2. ¿Influye el tratamiento inicial en el número de pacientes con falla del tratamiento?

El algoritmo de García Merino ilustra adecuadamente la realización del escalamiento terapéutico (*Figura 2*).³⁴

Severidad de los brotes	<ul style="list-style-type: none"> • > 1 ataque moderado o severo • Se requiere uso de esteroides y hospitalización • Efecto severo en actividades de la vida diaria • > 1 sistema funcional afectado • Afección motora o cerebelosa severa
Recuperación de los brotes	<ul style="list-style-type: none"> • Incompleta
Resonancia de cerebro	<ul style="list-style-type: none"> • >2 Lesiones con captación de gadolinio nuevo • >2 lesiones hipointensas en T1 • >2 Lesiones en médula espinal • Atrofia cerebral presente
Edad mayor	
Sexo masculino	
Americanos-Africanos	
Frecuencia de recaídas	<ul style="list-style-type: none"> • Alta frecuencia de recaídas en los primeros 2 a 5 años y un intervalo breve entre la primera y segunda recaída

Tabla 3. Factores asociados con un riesgo elevado de una enfermedad más activa o progresiva al momento del diagnóstico

El problema que plantea el escalamiento es generalmente determinar en qué lugar se encuentra un paciente en un determinado momento. Hay pacientes que no debutan con un SCA sino directamente con un cuadro grave y una carga lesional elevada ya en la primera RM. En un paciente de este tipo, iniciar un tratamiento de primera línea con un IFN de baja frecuencia y con dosis baja sería un error que conduciría al fracaso terapéutico.

3. ¿Cómo se define la falla terapéutica?

Se utilizan criterios clínicos, criterios de imagen o criterios combinados de ambos.

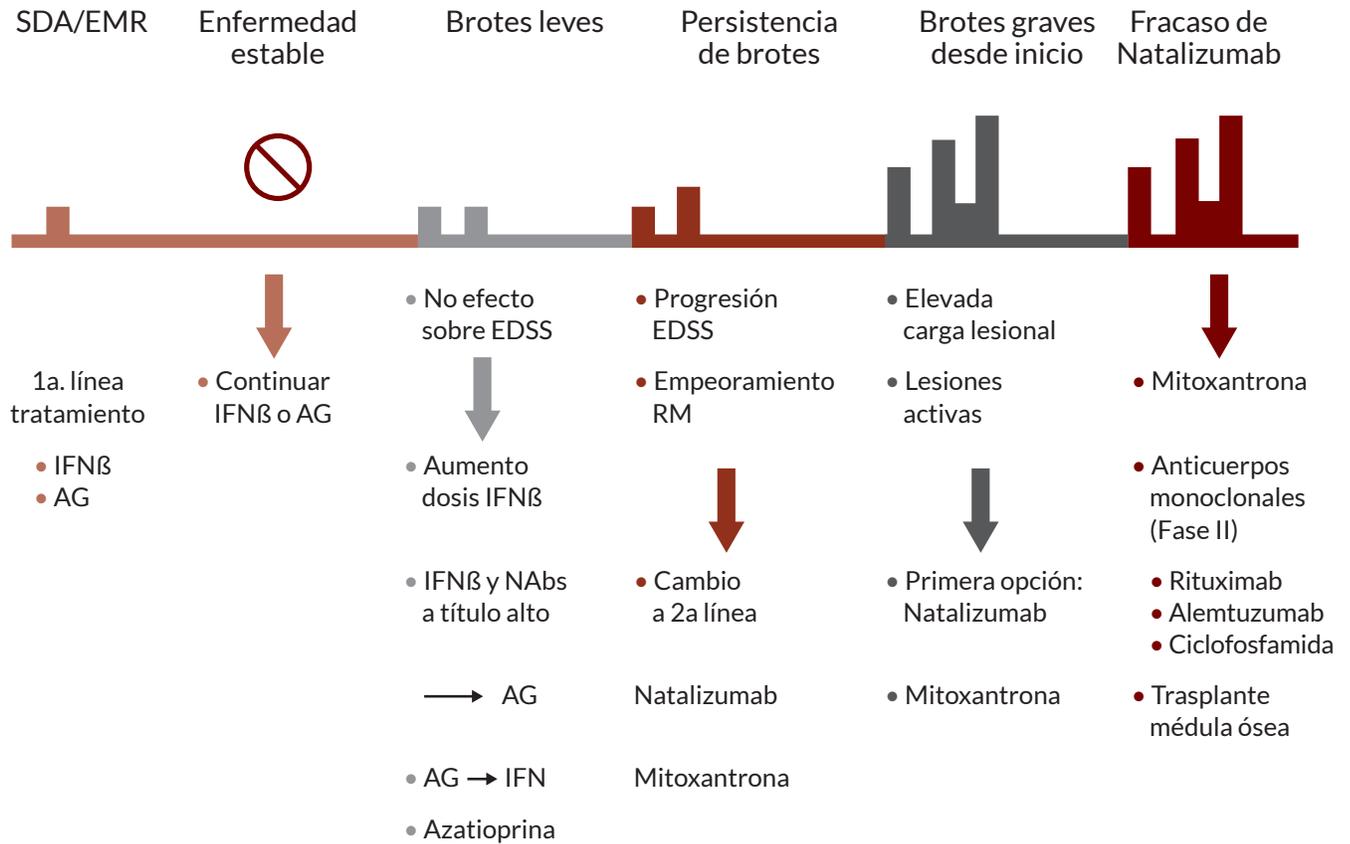
Criterios clínicos.

a) Tiempo. ¿Cuánto tiempo esperar con el tratamiento para definir una falla terapéutica? La mayoría de las revisiones coinciden en que hay que esperar entre seis meses y un año. Sabemos que los IFN de alta dosis y alta frecuencia producen sus efectos en 3 meses y que GA lo alcanza en 6 meses. Hacer el diagnóstico de falla terapéutica antes de este tiempo comportaría un sobrediagnóstico de fallas y conduciría a error.^{28,35,36}

b) Discapacidad. Escala EDSS. Los criterios descritos para identificar la falla terapéutica son el aumento de 1 punto si la escala es < 5.5 o el aumento de 0.5 puntos si la escala está entre 6 y 7, evaluada en un tiempo de 6 meses. Cuando se cumplen estos criterios, la sensibilidad es del 76.5% y la especificidad del 89% para definir la presencia de una falla terapéutica. Se intenta evitar la consideración de los supuestos “fallas terapéuticas transitorias”, que es como se designan aquellos casos en los que el paciente logra recuperarse y volver a un valor inferior en la EDSS, puesto que eso no son realmente fallas terapéuticas.^{28,33,37,38} Otro valor de corte utilizado es una puntuación inferior a 3.5.

c) Número de brotes o recaídas por año. Este criterio es difícil de aplicar porque exige conocer el número de brotes que el paciente tenía antes de que se estableciera el diagnóstico. Además, a veces no es sencillo determinar el número de recaídas porque los pacientes tienen síntomas vagos o inespecíficos que no pueden clasificarse como brotes.

ALGORITMO DE ESCALADO TERAPÉUTICO



(A. García Merino/ A. J. Sánchez)

Figura 2. Algoritmo de flujo del tratamiento. (Reproducido de 33)

El criterio utilizado es el de una frecuencia igual o mayor al número de brotes clínicamente evidentes antes de iniciar el tratamiento en un período de 2 años, o bien dos o más brotes o recaídas por año.^{29, 37,39}

Criterios de imagen.

Se aplican dos criterios:^{5,33}

a) Una RM que muestre enfermedad activa, con ≥ 2 lesiones nuevas o en aumento, con captación de gadolinio.

b) Aumento de la carga lesional en T2/FLAIR.

Sin embargo, la duda se plantea cuando se trata de un paciente con lesiones activas nuevas en las exploraciones de imagen pero sin evidencia de actividad clínica, puesto que hay que decidir si eso

se considera una falla terapéutica o solamente hay que estar a la expectativa. Existen opiniones contradictorias al respecto.

Respecto al conjunto de criterios de definición de la falla terapéutica, es importante determinar qué porcentaje de médicos los usa realmente, ya que parece que su empleo no está extendido. En una encuesta realizada a médicos para determinar qué usaban para determinar la presencia de la falla terapéutica,³⁰ el 28.6% (n=8) indicaron que tenían en cuenta la aparición de nuevas lesiones en la RM, el 35.7% (n=10) utilizaban la presencia de una nueva actividad clínica y el 35.7% (n=10) ambas cosas.

En un reciente consenso canadiense,³¹ se han definido recomendaciones de actuación de distintos grados para decidir cuándo actuar cambiando el tratamiento ante un paciente que puede presentar una falla, clasificándola por niveles de preocupación baja, media o alta.

Los autores establecen como motivo de preocupación alta la presencia de más de una recaída en el primer año de tratamiento, el que el ataque sea severo según los criterios antes comentados, o bien el que haya una recuperación incompleta a los 6 meses o un deterioro funcional. También consideran motivo de preocupación alta los criterios antes comentados de la EDSS, así como un aumento igual o superior al 100% y confirmado a los 6 meses en el tiempo que tarda el paciente en caminar 25 pies (7.5 m).

Finalmente, se contemplan también como motivo de preocupación alta respecto a la posible falla, los parámetros de RM, basándose en la presencia de 3 ó más lesiones nuevas con captación de Gadolinio o la acumulación de nuevas lesiones en T2.

Estos autores recomiendan realizar la RM a los 6 a 12 meses de iniciar el tratamiento, o en un caso clínicamente aislado si no se ha hecho. En algunos centros optan por obtener una RM de manera más frecuente.

4. Evolución tras el cambio de tratamiento.

En una revisión se ha observado que hay cambios significativos en los porcentajes de pacientes sin recaídas antes y después del cambio de tratamiento.³⁹

Se registra un aumento del porcentaje de pacientes con ausencia de recaídas tras el cambio de IFN de baja frecuencia a IFN de alta frecuencia, o a GA (*sobre todo si es por eficacia insuficiente, pero también si es por eventos adversos*), y también tras el cambio de IFN a mitoxantrona o del de GA a IFN si es por eficacia insuficiente (*no así, si es por eventos adversos, lo cual tiene sentido, puesto que GA tiene menos efectos adversos y de carácter más local y no sistémico*).

<p>Escala de discapacidad</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de 2 puntos en la escala cuando está es < 3,5 puntos • Aumento de 1 punto si la escala está entre 4 y < 5,5 • Aumento de 0,5 puntos si la escala está entre 6-7 • En un tiempo mínimo de 6 meses.
<p>Número de brotes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Una frecuencia igual o mayor al número de brotes clínicamente evidentes antes de iniciar el tratamiento en un periodo de 2 años o... • Dos o más brotes o recaídas por año de severidad suficiente para afectar las actividades de la vida diaria, con afección motora o cerebelosa, multifocales o con poca o nula respuesta al tratamiento con esteroides.
<p>Criterios de imagen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Una resonancia magnética que revele enfermedad activa, con ≥ 2 lesiones nuevas o en aumento, con captación de gadolinio, o bien aumento de la carga lesional en T2 /FLAIR

Tabla 4. Criterios de falla terapéutica en esclerosis múltiple, 2013

Conclusión:

Es importante considerar los factores de riesgo para falla terapéutica que se hayan identificado, antes de iniciar el tratamiento. Partiendo de estos factores, se podrá definir si se puede tratar al paciente con opciones de aumento de tratamientos de primera línea o hay que pasar directamente a los de segunda línea. Las recomendaciones que cabe plantear tras la revisión de las publicaciones existentes se resumen en la *Tabla 4*.

Tienen especial interés los parámetros evaluados durante el primer año de tratamiento que permiten predecir la respuesta a IFN al combinar varios criterios en vez de considerarlos de forma aislada.

En el estudio de Rio y cols.⁴⁰ se observó que al combinar RM, progresión clínica y número de recaídas, la determinación del riesgo de progresión de la enfermedad o de recaída era significativamente más alto que al utilizar uno solo o dos de los criterios.

E) Criterios para escalar y combinar el tratamiento en esclerosis múltiple.

1. ¿A qué llamamos escalar el tratamiento en esclerosis múltiple?

Existen dos definiciones del escalado o escalamiento terapéutico (*ambos términos se usan en español*). Según Rieckmann, se define como una estrategia terapéutica basada en una decisión razonable en la cual un medicamento con el mejor riesgo-beneficio es iniciado y si es necesario se agregan medicamentos más potentes y con mayor toxicidad (*no necesariamente más efectivos*).⁴¹

Esta es la que es preferible aplicar, aunque también cabe optar por la de García Merino y cols., que lo definen como la utilización secuencial de medicamentos con mayor eficacia aunque también con mayor toxicidad de acuerdo a un esquema preestablecido en un intento de maximizar el equilibrio riesgo-beneficio de modo que medicamentos con mayor potencial de toxicidad queden reservados para pacientes con formas más agresivas de la enfermedad.³⁴

Los esquemas de escalamiento terapéutico tienen a su favor la evidencia de clase I para los fármacos aprobados, pero esta evidencia va disminuyendo a medida que se avanza en el escalamiento. La evidencia es mayor para los fármacos que llevan más tiempo utilizándose. Obviamente el riesgo se va incrementando a

medida que se avanza en el escalamiento hasta llegar al trasplante de médula ósea.

Otro término diferente del de escalamiento terapéutico que es importante definir, es el de inducción del tratamiento. Se trata de un abordaje más agresivo en el que inmunosupresores más potentes son utilizados al inicio de la enfermedad para atacar el proceso de la enfermedad en forma agresiva y temprana. El objetivo es realizar una especie de reajuste del sistema inmune y prevenir un daño estructural temprano.

Estos tratamientos inmunosupresores tienen un potencial riesgo de efectos adversos serios por lo que esta estrategia se reserva para pacientes con un inicio de la enfermedad muy agresivo.

2. ¿Cómo escalamos el tratamiento en esclerosis múltiple?

Se inicia con un tratamiento inmunomodulador de primera línea para posteriormente avanzar en el tratamiento si existe respuesta inadecuada. Una vez definido que existe una falla del tratamiento, el primer paso sería cambiar a otro de primera línea de mayor dosis y/o frecuencia de aplicación y posteriormente a uno de segunda línea, de una forma individualizada.

Hay muchas formas posibles de iniciar el tratamiento, pero se sugiere empezar con un tratamiento de primera línea, tal como se indica en la *Tabla 5*.

- ✓ INF β 1b s.c. o INF β 1a s.c. o i.m.
- ✓ Acetato de glatirámico (GA)
- ✓ Fingolimod
- ✓ Natalizumab en casos agresivos
- ✓ Azatioprina (*no aprobado de forma general, pero utilizado en México y otros países en primera línea cuando el paciente no dispone de otro tratamiento*)
- ✓ BG 12
- ✓ Teriflunomida

Tabla 5. Inicio con un tratamiento de primera línea

En el caso de que haya una persistencia de brotes con escasa o nula recuperación sobre el estado funcional así como una actividad por resonancia magnética (RM), las opciones son las que se indican en la *Tabla 6*. No se contemplan aquí de momento los nuevos tratamientos como dimetilfumarato (BG12) por no contar disponibilidad aún en México, ya que no hay muchas publicaciones al respecto por lo que se refiere a los cambios de tratamiento.

- ✓ Si INF- β : aumentar frecuencia o dosis
- ✓ Si INF- β de alta dosis y frecuencia: valorar cambio a GA
- ✓ Si GA: valorar cambio a INF- β
- ✓ Si fingolimod como primera línea: considerar INF- β o GA
- ✓ Si natalizumab como primera línea: considerar INF- β o GA
- ✓ Natalizumab
- ✓ Fingolimod

Tabla 6. Opciones de escalado del tratamiento en caso de persistencia de brotes con escasa o nula recuperación funcional o de actividad por resonancia magnética

En los pacientes con intolerancia a natalizumab o fingolimod o con baja respuesta terapéutica a estos fármacos, cabe optar por el uso de mitoxantrona o alemtuzumab.

Tanto en el caso de una persistencia de brotes con poca recuperación o actividad en la RM, como en el caso de intolerancia o baja respuesta a natalizumab o fingolimod, una vez lograda la remisión de la enfermedad o agotada la dosis de inmunosupresor, hay que valorar el regreso a la terapia inmunomoduladora con un agente diferente al que se utilizó al inicio.

Si no ha habido ninguna respuesta a los tratamientos previos, se valorará la posibilidad de un trasplante de médula ósea.

Existen diversos algoritmos que pueden servir de guía, como son el del consenso latinoamericano, que se inicia también con GA o IFN- β y que de hecho contempla ya el uso de rituximab (ya comentado como no indicado en EM) o alemtuzumab, a pesar de que se trata de fármacos. El algoritmo incluye también una indicación de la reducción de la evidencia y el aumento de la toxicidad que se asocian a los tratamientos que se van aplicando sucesivamente en el escalamiento terapéutico⁴² (*Figura 3*).

Otro algoritmo de interés es el publicado por Rio y cols.⁴³ que se basa únicamente en tratamientos aprobados y cita tan solo la opción de recurrir a otros tratamientos sin especificarlos (*Figura 4*).

3. ¿En quiénes escalamos el tratamiento?

Para tomar adecuadamente esta decisión, es preciso considerar siempre una línea basal antes de iniciar cualquier tratamiento, con objeto de tener una referencia con la que comparar luego, y utilizando para ello escalas objetivas y RM. Esta es la única forma de establecer si un tratamiento da o no resultado. Una vez evaluada la situación de partida, habrá que iniciar el escalamiento en los pacientes con falla terapéutica, es decir, con un empeoramiento sostenido al menos en dos evaluaciones clínicas (*que deben hacerse en 6-12 meses si se usa medicación para determinar la progresión*), o bien una falta de reducción de la

ALGORITMO DE TRATAMIENTO PARA LA EMRR Y EL SCA

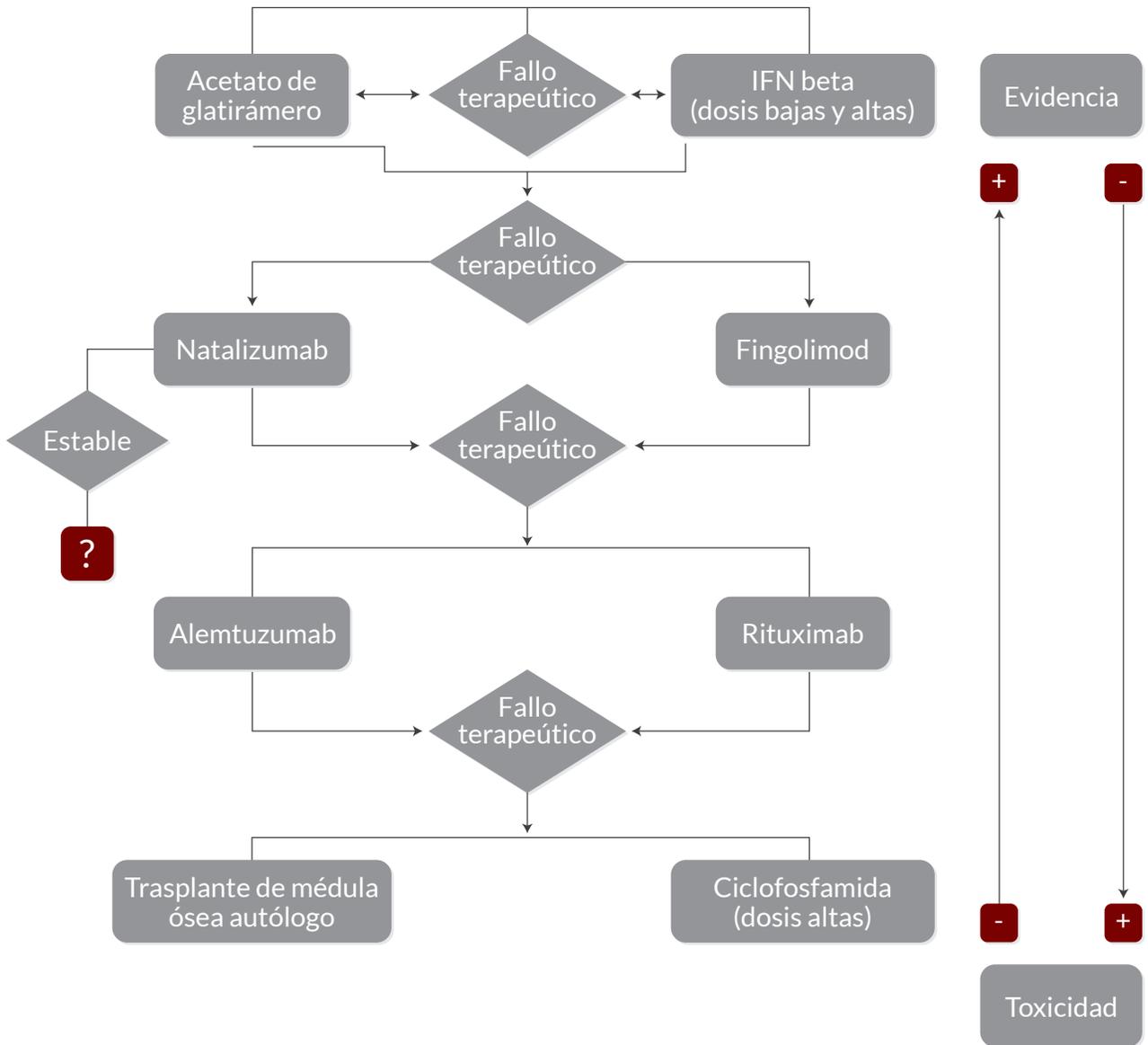
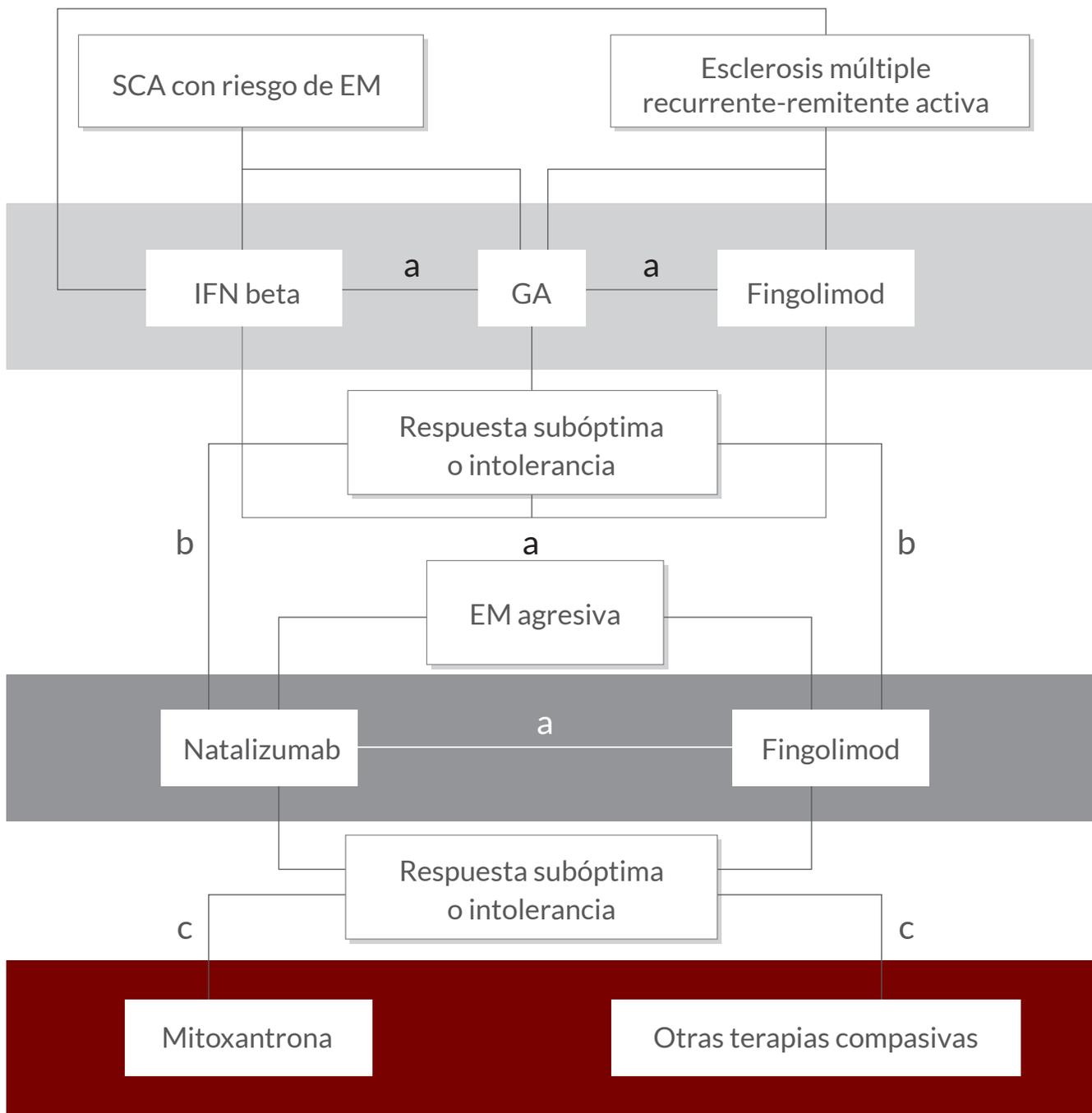


Figura 3. Algoritmo latinoamericano para el tratamiento de la EM recurrente-remitente con el empleo de fármacos modificadores de la enfermedad. Tomado de Finkelsztejn y cols.⁴¹ (Reproducido de [41])



● Tratamiento de primera línea ● Tratamiento de segunda línea ● Tratamiento de tercera línea

Figura 4. Algoritmo para el tratamiento de la EM. Tomado de Río y cols.⁴² (Reproducido de [42])

frecuencia de las recaídas, así como en los casos en los que se considera que el tratamiento no es adecuado para el paciente o cuando se demuestra actividad en la RM.

Otro motivo para iniciar el escalamiento puede ser la falta de adherencia al tratamiento por parte del paciente que ocasione deterioro clínico.

4. ¿Cómo evaluamos la respuesta después de escalar el tratamiento?

Tal como se ha indicado, es preciso realizar una evaluación estandarizada antes de pasar a un nuevo tratamiento, con objeto de establecer una línea basal con la que valorar la eficacia en el futuro. Ello se basará en el empleo de evaluaciones clínicas cuantitativas que incluyan escalas EDSS y MSFC, RM y si es pertinente potenciales evocados. Se recomienda elegir el tratamiento inicial conjuntamente con el paciente.

Una vez iniciado, se llevarán a cabo evaluaciones cada tres meses durante el primer año y después cada seis meses en los años siguientes.

La evaluación se realizará clínicamente comparando con el estado basal y si no hay evidencia de actividad de la enfermedad debe continuarse el tratamiento de primera línea.

5. ¿Cómo y en quién combinamos el tratamiento?

Las débiles evidencias disponibles no permiten recomendar el uso de combinaciones terapéuticas entre fármacos ABCR (Avonex®, Betaferón®, Copaxone®, Rebif®).

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran haber recibido compensación económica y de los gastos asociados a la transportación por parte de Merck Serono, para que la reunión de la que derivó el presente documento científico tuviera lugar.

Fuentes de financiamiento

Merck Serono proporcionó financiamiento para el desarrollo de la presente investigación documental y la preparación del escrito, sin embargo no tuvo ningún papel en la selección de la literatura, en la recolección de datos, en el análisis e interpretación de la información o en la decisión para envío a publicación. El compromiso de Merck Serono es apoyar las reuniones de carácter científico a favor de mejorar el tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple.

Referencias

1. Carra A, Macias-Islas MA, Gabbai AA, Correale J, Bolana C, Sotelo ED, et al. Optimizing outcomes in multiple sclerosis: consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in Latin America. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4: 349-360.
2. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV, Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis Society. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. Eur Neurol* 2006; 56: 78-105.
3. Garcia-Merino A, Fernandez O, Montalban X, de Andres C, Oreja-Guevara C, Rodriguez-Antiguedad A, et al. Consensus Statement on medication use in multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology's study group for demyelinating diseases. *Neurologia* 2013; 28: 375-378.
4. Bohlega S, Inshasi J, Al Tahan AR, Madani AB, Qahtani H, Rieckmann P. Multiple sclerosis in the Arabian Gulf countries: a consensus statement. *J Neurol* 2013; 260: 2959-2963.
5. Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, Khoury S, Abouzeid N, Dahdaleh M, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 611-621.
6. Yamout B, El-Salem K, Gebeily S, Khoury S, Abu Zeid N, Hamoulila K, et al. Multiple sclerosis in the Levant: a regional consensus statement. *Int J Neurosci* 2013; 124: 377-382
7. Miller RM, Happe LE, Meyer KL, Spear RJ. Approaches to the management of agents used for the treatment of multiple sclerosis: consensus statements from a panel of U.S. managed care pharmacists and physicians. *J Manag Care Pharm* 2012; 18: 54-62.
8. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127.
9. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
10. Filippi M, Rovaris M, Inglese M, Barkhof F, De Stefano N, Smith S, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1489-1496.
11. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904.
12. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370: 389-897.
13. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503-1511.
14. Patrucco L, Rojas JI, Miguez JS, Cristiano E. Application of the McDonald 2010 criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in an Argentinean cohort of patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2013; 19: 1297-1301.
15. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miszkief KA, Thompson AJ, Plant GT, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 830-833.
16. Geurts JJ, Roosen daal SD, Calabrese M, Ciccarelli O, Agosta F, Chard DT, et al. Consensus recommendations for MS cortical lesion scoring using double inversion recovery MRI. *Neurology* 2011; 76: 418-424.
17. Pelayo R, Montalban X, Minoves T, Moncho D, Rio J, Nos C, et al. Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes? *Mult Scler* 2010; 16: 55-61.
18. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1190-1197.
19. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
20. Whitaker JN, Mitchell GW, Cutter GR. Clinical outcomes and documentation of partial beneficial effects of immunotherapy for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995; 37: 5-6.

1. Rudick R, Antel J, Confavreux C, Cutter G, Ellison G, Fischer J, et al. Clinical outcomes assessment in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 40: 469-479.
2. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999; 122: 871-882.
3. Roxburgh RH, Seaman SR, Masterman T, Hensiek AE, Sawcer SJ, Vukusic S, et al. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology* 2005; 64: 1144-1151.
4. Ashworth B. Preliminary Trial of Carisoprodol in Multiple Sclerosis. *Practitioner* 1964; 192: 540-542.
5. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987; 67: 206-207.
6. Vickrey BG, Hays RD, Genovese BJ, Myers LW, Ellison GW. Comparison of a generic to disease-targeted health-related quality-of-life measures for multiple sclerosis. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 557-569.
7. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res* 1995; 4: 187-206.
8. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-691.
9. Rieckmann P, Toyka KV. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. Austrian-German- Swiss Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group [MSTCG. *Eur Neurol* 1999; 42: 121-127.
10. O'Rourke KE, Hutchinson M. Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns. *Mult Scler* 2005; 11: 46-50.
11. Gauthier SA, Glanz BI, Mandel M, Tsagkaropoulos A, Neema M, Stankiewicz J, et al. Incidence and factors associated with treatment failure in the CLIMB multiple sclerosis cohort study. *J Neurol Sci* 2009; 284: 116-119.
12. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, Prat A, Banwell B, Yeung M, et al. Treatment Optimization in MS: Canadian MS Working Group Updated Recommendations. *Can J Neurol Sci* 2013; 40: 307-323.
13. Kantarci OH, Weinschenker BG. Prognostic Factors in Multiple Sclerosis. In: Cook S, editor. *Handbook of Multiple Sclerosis*. 3 ed. ed. New York: Marcel Dekker; 2001, p. 449-463.
14. Garcia Merino A, Fernandez O, Montalban X, de Andres C, Arbizu T. Spanish Neurology Society consensus document on the use of drugs in multiple sclerosis: escalating therapy. *Neurologia* 2010; 25: 378-390.
15. Karussis D, Biermann LD, Bohlega S, Boiko A, Chofflon M, Fazekas F, et al. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol* 2006; 13: 61-71.
16. Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, Miller AE, Arnason BG, Burks JS. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. *Neurology* 1996; 46: 12-18.
17. Abad P, Nogales-Gaete J, Rivera V, Cristiano E, Hamuy F, Oehninger C, et al. LACTRIMS consensus document for the pharmacological treatment of the multiple sclerosis and its clinical variants. *Rev Neurol* 2012; 55: 737-748.
18. Rio J, Nos C, Tintore M, Borrás C, Galán I, Comabella M, et al. Assessment of different treatment failure criteria in a cohort of relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta: implications for clinical trials. *Ann Neurol* 2002; 52: 400-406.
19. Carra A, Onaha P, Luetic G, Burgos M, Crespo E, Deri N, et al. Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina. *Eur J Neurol* 2008; 15: 386-393.
20. Rio J, Castillo J, Rovira A, Tintore M, Sastre-Garriga J, Horga A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler* 2009; 15: 848-853.
21. Rieckmann P. Concepts of induction and escalation therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009; 277: S42-5.
22. Finkelsztejn A, Gabbai AA, Fragoso YD, Carra A, Macias-Islas MA, Arcega-Revilla R, et al. Latin American algorithm for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis using disease-modifying agents. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70: 799-806.
23. Rio J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 230-237.

Contribución Original

Laura Georgina Mendoza-Olivas.¹ Karina Santana-de Anda². Zaira Medina-López³. Bruno Estañol-Vidal.¹

¹Departamento de Neurología. Laboratorio de Neurofisiología. Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán.

²Hospital Ángeles del Pedregal.

³Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos" del Instituto de Salud del Estado de México.

Asociación entre anticuerpos séricos y manifestaciones neurológicas del síndrome de Sjögren primario

Association between antibodies and neurologic manifestations of Primary Sjögren Syndrome

Resumen

Introducción: El síndrome de Sjögren Primario (SSP) tiene manifestaciones extraglandulares diversas, la prevalencia de manifestaciones neurológicas es variable. Estudios previos sugieren que anti-SSA y anti-SSB están asociados a implicación del SNC, pero los resultados son controversiales.

Objetivo: Conocer si existe diferencia en los niveles de anti-SSA y anti-SSB entre pacientes con y sin manifestaciones neurológicas.

Métodos: Estudio de cohorte retrolectiva. Incluimos pacientes con diagnóstico de SSP. El tiempo cero fue la fecha de diagnóstico con seguimiento hasta la realización del estudio. Recabamos el nivel de anti-SSA y anti-SSB en el tiempo cero y documentamos el síndrome neurológico atribuible a SSP durante el seguimiento.

Resultados: Incluimos a 182 pacientes, 94.5% mujeres, de 60 ± 15.3 años. Encontramos 48 pacientes (26.3%) con alguna manifestación neurológica, la más común polineuropatía axonal sensitivo-motora distal y sólo tres pacientes con afectación del SNC. No encontramos diferencias en los niveles de anti-SSA y anti-SSB entre los pacientes con y sin afectación neurológica, pero sí en aquéllos que tenían otras manifestaciones extraglandulares no neurológicas ($p=0.03$).

Conclusión: No encontramos diferencia en el nivel de anti-SSA y anti-SSB entre los grupos de estudio, atribuible en parte a la baja prevalencia de manifestaciones neurológicas y la naturaleza retrospectiva de nuestro trabajo. Nuestras observaciones constituyen la base para estudiar el papel de anticuerpos en la génesis de las manifestaciones extraglandulares del SSP en nuestra población. Posiblemente la etnicidad juegue un papel importante.

Palabras clave

Sjögren, neuropatía, anticuerpos

Abstract

Introduction: The primary Sjögren syndrome (PSS) implies a number of extraglandular manifestations, the prevalence of neurological manifestations is variable. Previous studies suggest that anti-SSA and anti-SSB are associated with involvement of the CNS, but those results are controversial.

Objective: To test whether a difference exists in levels of anti-SSA and anti-SSB in PSS with or without extraglandular manifestations.

Methods: This is a retrospective cohort study. We examined the clinical value of anti-SSA and anti-SSB in 182 patients at the time of PSS diagnosis. We documented if they developed a neurological manifestation attributable to PSS. We then compared the level of antibodies between patients with and without neurological manifestations developed during clinical evolution.

Results: We included 182 patients, 94.5% women, aged 60 ± 15.3 years. We found 48 patients (26.3%) with a neurological complication,

the most common was axonal distal sensory-motor polyneuropathy and only three patients had CNS implication. There were no differences in the level of antibodies in patients with and without neurological manifestations. We found that anti-SSB levels were significantly higher in patients with other type of extraglandular manifestations ($p=0.03$).

Conclusions: We found no difference in antibodies levels between patients with or without neurological complications, attributable in part to the low prevalence of neurological manifestations and the retrospective nature of our work. Our observations form the basis for studying the role of antibodies in the genesis of the extraglandular manifestations of SSP in our population. Ethnicity may play an important role.

Keywords

Sjögren, neuropathy, antibodies

Correspondencia:

Zaira Medina-López

Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos" del Instituto de Salud del Estado de México. Av. Nicolás San Juan s/n Col. San Lorenzo Tepaltitlán. Toluca, Estado de México.

Introducción

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune, crónica, multisistémica, lentamente progresiva caracterizada por infiltración de células mononucleares linfocíticas y lesión progresiva de las glándulas exócrinas. Suele presentarse con xeroftalmía y xerostomía (Síndrome sicca)¹. Afecta principalmente a mujeres de la cuarta o quinta década de la vida. Puede ser primario o secundario (a otra enfermedad del tejido conectivo). La afección extraglandular se ha reportado en 33 a 55% de los pacientes, incluyendo articulaciones, pulmón, riñón y glándulas endócrinas, entre otros.^{6,7,8}

El involucro del sistema nervioso en pacientes con síndrome de Sjögren Primario (SSP) es amplio, abarca síndromes propios del Sistema Nervioso Periférico (SNP) en cada una de sus modalidades (sensitiva, motora, autonómica o combinaciones) y del Sistema Nervioso Central (SNC)³. Las neuropatías relacionadas con mayor frecuencia al SSP son polineuropatía axonal sensitiva, polineuropatía sensitivo motora y neuropatía de fibras delgadas con prevalencia del 2-60% en estudios previos^{9,10,11}.

El espectro de manifestaciones del SNC incluye lesiones desmielinizantes, afectación focal o difusa cerebral, médula espinal e incluso epilepsia y deterioro cognitivo¹². La presentación dominante en la médula es la mielitis y puede acompañarse de neuritis óptica en 10--20% de los casos^{13,14}. Otros autores han estudiado la relación de anticuerpos con manifestaciones extraglandulares sugiriendo que los pacientes con Factor Reumatoide positivo tienen mayor frecuencia de manifestaciones extraglandulares (fenómeno de Raynaud, artritis, vasculitis y afectación del SNC)¹⁵ al igual que la positividad de anticuerpos anti-SSA y anti-SSB se ha relacionado con mayor afección del SNC.¹⁶

Nuestro objetivo fue conocer si existe diferencia en los niveles de anticuerpos entre los pacientes con manifestaciones neurológicas y aquéllos que no las presentan. Esta asociación puede

ser relevante para establecer una pauta de seguimiento y exhaustividad diagnóstica ante los síntomas neurológicos asociados al espectro de manifestaciones extraglandulares del SSP.

Métodos

Se trata de un estudio comparativo de cohorte retrolectiva. El protocolo no requirió firma de consentimiento informado. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de SSP de acuerdo a los Criterios del Colegio Americano de Reumatología con expediente activo de la Consulta Externa de Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Excluimos aquéllos pacientes que no tuvieran completa la información. Definimos como tiempo cero la fecha de diagnóstico del SSP y a partir de ahí se hizo el seguimiento hasta la fecha de realización del estudio. Describimos el momento en el cual se presentó el síndrome neurológico en los siguientes periodos: menos de un año, de uno a 5 años, de 6 a 10 años y más de diez años. Se tomaron en cuenta las mediciones de anticuerpos en sangre (SSA, SSB y Factor Reumatoide) al momento del diagnóstico de SSP que se realizaron en el Instituto con la finalidad de que fueran hechas con la misma técnica (Inmunofluorescencia indirecta). Definimos como manifestación neurológica toda aquélla afección neurológica, ya sea a nivel de sistema nervioso central o periférico atribuible a SSP documentada en el expediente. Es decir, que razonablemente se hayan descartado otras causas del síndrome neurológico. De igual forma, recabamos información sobre otras manifestaciones extraglandulares no neurológicas incluyendo nefropatía, vasculitis cutánea, enfermedad pulmonar intersticial y artritis. Incluimos información sobre los estudios complementarios realizados durante el protocolo diagnóstico de las manifestaciones extraglandulares, incluyendo Velocidades de Conducción Nerviosa (VCN), Electromiografía (EMG), Imagen por Resonancia Magnética (IRM),

Biopsia de nervio y/o estudios de laboratorio, según el caso. Documentamos también el tratamiento indicado para la manifestación neurológica y su desenlace en el momento de realización del estudio. Obien, en la última cita de seguimiento documentada en el expediente, para lo cual empleamos la escala de Rankin modificada.

Análisis estadístico

Se realizó la descripción de las características generales de la población. Posteriormente dividimos a la población en dos grupos: **1)** Pacientes con manifestaciones neurológicas y **2)** Pacientes sin manifestaciones neurológicas. Se utilizó estadística paramétrica o no paramétrica de acuerdo a la distribución de los datos para la descripción y comparación de las variables de interés. Se estableció nivel de significancia estadística con un valor de $p < 0.05$ y en un análisis de segunda intención, comparamos los niveles de anticuerpos entre los pacientes que tuvieron manifestaciones extraglandulares no neurológicas y aquellos que no.

Resultados

Resultados: Revisamos los expedientes de 259 pacientes, de los cuales únicamente incluimos 182. El 94.5% (n=172) son mujeres. La edad promedio fue 60 + 15.35 años, mínima 21 y máxima 94 años. El 26.3% (n=48) tenía documentado algún síndrome neurológico atribuible al SSP, como se muestra en la **tabla 1**, la mayoría de ellos (24.7%) a nivel de SNP (n=45). Es importante resaltar que no se obtuvo confirmación diagnóstica con biopsia de piel en los pacientes con sospecha de neuropatía de fibras delgadas y tampoco encontramos pacientes con afección autonómica pura.

Sólo tres pacientes (1.64%) tuvieron manifestaciones en SNC (**tabla 1**). Ninguno de éstos tuvo Bandas oligoclonales (BOC) positivas en

Síndrome clínico	Frecuencia (%)
Sistema Nervioso Periférico	
Polineuropatía axonal sensitivo-motora	16 (8.79)
Neuropatía por atrapamiento	15 (8.24)
Neuropatía dolorosa de fibras delgadas	7 (4)
Parálisis flácida	2 (1)
Neuroopatía craneal	2 (1)
Mononeuritis múltiple	2 (1)
Sistema Nervioso Central	
Mielitis longitudinal	2 (1)
Mielitis longitudinal con desmielinización supratentorial	1 (0.5)
Lesión desmielinizante cerebral	1 (0.5)
Total	48 (26)

Tabla 1. Frecuencia de Manifestaciones Neurológicas del SSP

Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y no encontramos anticuerpos anti-NMO documentados. Una paciente tuvo diagnóstico inicial de enfermedad desmielinizante tipo Esclerosis Múltiple por los hallazgos en IRM, pero se corroboró diagnóstico de SSP por biopsia de glándula salival.

El tiempo de evolución del Síndrome de Sjögren al momento de la afección neurológica fue el siguiente: menos de un año en 8.2% (n=15), 1-5 años en 5.49% (n=10) entre 6 y 10 años en 3.84% (n=7) y después de 10 años en 8.79% (n=16).

El tratamiento de las manifestaciones neurológicas fue expectante en 36 pacientes, sólo siete pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor y cinco recibieron tratamiento sintomático. A pesar de ello, la discapacidad solamente se presentó en tres pacientes: uno con mielitis longitudinal (*mRankin* 4) y dos con neuropatía sensitivo motora (*mRankin* 3). Se realizó una comparación de los niveles de anti-SSA, anti-SSB y edad entre los pacientes con y sin manifestaciones neurológicas y no encontramos diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 2**).

Las otras manifestaciones extraglandulares fueron más frecuentes en el subgrupo de pacientes sin

afección neurológica, ya que estuvieron presentes en el 22% (n=40) y en el grupo de pacientes con afección neurológica únicamente en 11% (n=20), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0.11). Los órganos afectados con mayor frecuencia fueron: pulmón (*enfermedad pulmonar intersticial en 17 pacientes*), riñón (*Acidosis tubular renal tipo 1 en 11 pacientes*) y piel (*vasculitis cutánea en 6 pacientes*). Es importante mencionar que en dos pacientes, la acidosis tubular renal distal generó hipopotasemia severa que condicionó parálisis flácida, constituyendo la manifestación

inicial del síndrome de Sjögren. Al comparar los niveles de anticuerpos entre el grupo de pacientes con y sin afección extraglandular no neurológica, encontramos una diferencia estadísticamente significativa (p=0.03) (*Tabla 3*).

La enfermedad autoinmune asociada que se encontró con mayor frecuencia fue hipotiroidismo primario en 12% (n=22), seguido de hepatitis autoinmune en 3.84% (n=7) y cirrosis biliar primaria en 2.74% (n=5)

Variable	Total (n=182)	Sin manifestaciones neurológicas (n=132)	Con manifestaciones neurológicas (n=50)	p
Edad, años (Media + DE)	58.7 + 15.5	59.9 + 15.4	55.4 + 15.6	0.08*
Sexo (F/M)	172/10	125/7	47/3	NA
anti-SSA, †	108 (24.5-1729.4)	94 (29.7-2225)	126.2 (14.7-489)	0.75 ‡
anti-SSB †	20.8 (5.4-82.4)	18.4 (5.7-73)	73.3 (29.4-175)	0.43 ‡

* prueba t

† Mediana (Intervalo Intercuartilar)

‡ Prueba U de Mann-Whitney

Tabla 2. Comparación de pacientes con y sin manifestaciones neurológicas.

Anticuerpo	Con manifestaciones extraglandulares (n=60)	Sin manifestaciones extraglandulares (n=120)	P
anti-SSA	42.2 (7.6-2124)	19.95 (5.3-82.2)	0.03*
anti-SSB	99.45 (14.8-1390)	109.8 (35.7-2420)	0.49*

* Prueba U de Mann-Whitney

Tabla 3. Comparación de anticuerpos en pacientes con y sin manifestaciones extraglandulares no neurológicas

Discusión

A pesar de que estudios previos han descrito la asociación entre la positividad de anticuerpos e incremento en el riesgo de neuropatía,¹⁰ nosotros no encontramos diferencia en el nivel de anti-SSA y anti-SSB al momento del diagnóstico del SSP entre los grupos de estudio. Sugerimos dos posibles explicaciones para este hallazgo que contrasta con el trabajo de otros autores: **1)** La prevalencia de manifestaciones neurológicas fue menor a lo reportado y **2)** Las limitantes propias de la naturaleza retrospectiva de nuestro trabajo. Aunque la neuropatía de fibras delgadas es una de las formas descritas con más frecuencia en SSP,¹² en nuestra población fue poco frecuente, quizá por la escasa disponibilidad de la biopsia cutánea en nuestro medio. En cambio, la polineuropatía axonal sensitivo-motora y la neuropatía por atrapamiento fueron las más comunes, aunque ésta última deberá tomarse con reserva, debido a la asociación concomitante de SSP con enfermedad tiroidea autoinmune en esta población.

Encuanto a la afección del Sistema Nervioso Central, la presencia de mielopatía longitudinal y lesiones desmielinizantes nos plantean la posibilidad de que ésta forma del SSP forme parte del espectro de trastornos de Neuromielitis óptica (NMOSD por sus siglas en inglés Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder)^{15,16}. Desafortunadamente, los anticuerpos anti-NMO no estuvieron disponibles y ello constituye una limitante en el estudio diagnóstico de nuestros pacientes.

Tradicionalmente, se ha considerado que la vasculitis es la causa de la neuropatía asociada al SSP, pero estudios recientes^{10,13,14} sugieren que podría existir un espectro continuo de procesos patológicos entre las diferentes formas de neuropatía, incluyendo ganglionitis acompañada de vasculitis e infiltración por linfocitos T en el tronco de los nervios espinales, pero esos hallazgos no explican el daño al SNC. De esta manera, es posible que existan al menos dos tipos de involucro neurológico en el SSP, uno de ellos relacionado

a los anticuerpos anti-SSA y anti-SSB y el otro relacionado a los anticuerpos anti-acuaporina 4. Probablemente la etnicidad juegue un rol importante en el desarrollo de uno u otro, ya que en nuestro estudio observamos que los pacientes con afectación del SNP no tuvieron síndromes neurológicos del SNC y viceversa.

De igual manera, las manifestaciones extraglandulares no neurológicas fueron más frecuentes en quienes no tenían afectado el sistema nervioso y en este caso, los niveles de anticuerpos sí fueron diferentes entre los pacientes con otras manifestaciones extraglandulares y aquéllos que no las tuvieron.

En relación a la cronología de las manifestaciones neurológicas, es conveniente realizar las siguientes observaciones: lo más común fue la presentación de algún síndrome neurológico del SNP después de 10 años de diagnóstico y de forma poco frecuente, la manifestación neurológica constituyó el síntoma inicial, aunque en quienes fue así, el síndrome neurológico fue más grave e incluso con afectación del SNC. Existen algunos factores que no fueron evaluados en nuestro estudio, como el inicio de tratamiento inmunosupresor de forma temprana y eso constituye una limitante, ya que podría haber modificado el desarrollo de las manifestaciones extraglandulares. Desconocemos si existe afección subclínica en etapas más tempranas de la enfermedad pero es posible que nuestras observaciones constituyan la base para estudiar prospectivamente el rol de los anticuerpos en la génesis de las manifestaciones extraglandulares del SSP, sobre todo el involucro del sistema nervioso, cuyas manifestaciones clínicas son tan heterogéneas.

Conclusión

En nuestra población, no encontramos relación entre los anticuerpos séricos y las manifestaciones neurológicas del SSP. Sin embargo, sí hubo diferencia en los anticuerpos entre pacientes con otras manifestaciones extraglandulares. Los mecanismos involucrados en la fisiopatología de la afección al sistema nervioso en el SSP aún son poco claros y posiblemente también tengan relación con la etnicidad.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existió una fuente de financiamiento particular para este informe científico

Referencias

1. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:989-1010.
2. Josiah Chai, Eric L. Logigian. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Current Opinion in Neurology* 2010;23:509-513.
3. Andonopoulos AP, Lagos G, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Neurologic involvement in primary Sjögren's syndrome: a preliminary report. *JAutoimmun* 1989;2:485-5.
4. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino Montes J, GEMESS StudyGroup, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:210-19.
5. C Vitali et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.
6. Ren H, Wang WM, Chen XN, Zhang W et al. Renal involvement and follow up of 130 patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2008 Feb;35 (2):278-84.
7. Jara LJ, Navarro C, Brito ZerónMdel P, et al. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. *Clinical Rheumatology* 2007;26(10):1601-6.
8. Bernacchi E, Amato L, Paroid A, et al. Sjögren's syndrome: a retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian Group of Immunodermatology. *Clinical and ExpRheumatol* 2004;22(1):55.
9. P.P. Pavlakis, H. Alexopoulos, M.L. Kosmidis, I. Mamali, H.M. Moutsopoulos, A.G. Tzioufas, M.C. Dalakas. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: A critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms.
10. Sophie Delalande, et al. Neurologic Manifestations in Primary Sjögren's syndrome: A study of 82 patients. *Medicine* 2004;83:280-291.
11. P.P Pavlakis et al. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: a new reappraisal. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2011;82:798-802.
12. Tezcan ME, Kocer EB, Haznedaroglu S, Sonmez C, Mercan R, Yucel AA, Irkec C et al. Primary Sjögren's Syndrome is associated with significant cognitive dysfunction. *International Journal of Rheumatic Diseases*
13. Laure M, Toulgoat F, Desal H, Magot A, Hamidou M. Atypical Neurologic complications in Patients with Primary Sjögren Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* Vol. 40 Issue 4 p338-342.
14. Lin Q, Wang Q, Yunyun F, Zhang W, Xu Y, Zhang Y et al. The Clinical Characteristics of primary Sjögren's Syndrome with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in China. *Medicine* 94(28):e1145.
15. Andonopoulos AP, Lagos G, Drosos AA, Moutsopoulos HM. The spectrum of neurological involvement in Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1990;29:21-3.
16. Wingerchuk D. Diagnosis and Treatment of Neuromyelitis Optica. *The Neurologist* 2007;13:2-11.

Contribución Original

Alfredis González Hernández,¹
Jasmin Bonilla Santos,² Efraín
Amaya Vargas,¹ Dorian Yisela
Cala Martínez¹

¹Universidad Surcolombiana,
Colombia.

²Universidad Cooperativa de
Colombia, Colombia.

Lenguaje y funciones ejecutivas en niños con factores de riesgo para el trastorno disocial

Language and executive functions in children with risk factors for dissocial disorder

Resumen

Introducción: Diferentes investigaciones han indagado acerca de las características cognitivas y comportamentales de niños que presentan trastorno disocial de conducta (TDC), sin embargo, poco se ha investigado acerca de los factores de riesgo cognitivos a los que están expuestos los niños para desarrollar este trastorno, es decir, sujetos que presentan conductas disruptivas, pero no reúnen los criterios suficientes para establecer el diagnóstico de este trastorno de conducta.

Objetivo: Describir las características cognitivas de las funciones ejecutivas y lenguaje en niños y niñas con factores de riesgo para el trastorno disocial de la conducta.

Métodos: Se compararon 28 niños y 1 una niña con factores de riesgo para TDC, con respecto a un grupo de referencia sin factores de riesgo para TDC. Se aplicaron pruebas neuropsicológicas para valorar el componente ejecutivo y de lenguaje.

Resultados: Además de determinarse la presencia de factores de riesgo, los sujetos de estudio presentaron alteraciones en el componente ejecutivo, específicamente en flexibilidad cognitiva, planeación y memoria de trabajo verbal, y en lenguaje nominativo y comprensivo. Finalmente, las alteraciones en los procesos cognitivos de lenguaje y componente ejecutivo evidenciado en los sujetos del estudio concuerdan con las alteraciones reportadas en la literatura para sujetos que han desarrollado trastorno disocial.

Conclusión: Los resultados develan la necesidad de plantear estudios orientados a demostrar si las deficiencias en lenguaje y en el componente ejecutivo pueden considerarse como marcadores preclínicos del trastorno disocial.

Palabras clave.

Factores de riesgo, funciones ejecutivas, lenguaje, marcadores preclínicos, neuropsicología, trastorno disocial

Abstract

Introduction: Different researches have searched for the cognitive and behavioral characterization of children diagnosed with child conduct disorder, however it has not been searched enough about the cognitive risk factor that expose the children to suffer this disorder, however, subjects with disruptive behavior but despite of this, do not meet the criteria for being diagnosed with this disorder.

Objective: To evaluate the cognitive characteristics of the executive functions and language in children with risk factors to develop conduct disorder.

Methods: Twenty-eight boys and one girl with risk factors for conduct disorder were compared with a control group (reference group) without risk factors for this disorder. Neuropsychological test were used in order to assess the executive and language component.

Results: The presence of risk factors was determined, but also the subjects in this study presented alterations in the executive component specifically in cognitive flexibility, planning, verbal working memory and nominative and comprehensive language. The alterations in cognitive and language processes as well as executive component evidenced in the subjects are in agreement with the alterations reported in the literature for children with conduct disorder.

Conclusion: The results reveal the need to lead new studies orientated in demonstrate if the deficiencies in language and executive component might be considered as preclinical markers of the conduct disorder.

Keywords.

Conduct disorder, executive functions, language, neuropsychology, preclinical markers, risk factors

Correspondencia:

Alfredis González-Hernández.
Avenida Pastrana Borrero Neiva Carrera 1.
Correo electrónico: alfredis.gonzalez@usco.edu.co

Introducción

En la sociedad actual la violencia se ha constituido como un problema de salud pública, evidenciado en reportes como el primer informe mundial sobre violencia y salud de la OMS en el año 2000, donde 1.6 millones de personas perdieron la vida en todo el mundo por actos violentos.¹ El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales cuarta edición (DSM-IV-TR)² define al trastorno disocial como el patrón de comportamiento persistente y repetitivo en el que se violan los derechos básicos de otras personas e importantes normas sociales. Por su parte, el DSM-5³ lo engloba en los trastornos perturbadores, de conducta y del control de los impulsos.

Con respecto a la prevalencia del trastorno disocial, las investigaciones han reportado 14% en adolescentes de 12 a 16 años,⁴ y 2% en edades más tempranas.⁵ Es importante tener en cuenta algunos aspectos madurativos para el abordaje de este trastorno, ya que después de los 12 años de edad se inicia el periodo de pubertad, caracterizado por el decremento del volumen de la sustancia gris prefrontal y el incremento de la sustancia blanca mediada por la mielinización,⁶ favoreciendo mayor búsqueda de sensaciones, predisposición hacia conductas agresivas y comportamientos de riesgo⁷ e incluso desarrollo antisocial.⁸ Los trastornos de conducta se relacionan con una disfunción neuropsicológica de la corteza prefrontal, encargada de regular el control del impulsos y de las funciones ejecutivas;⁵ y una limitación en las habilidades lingüísticas que pueden reducir la capacidad de regulación social, afectando la capacidad para afrontar de forma asertiva la resolución de problemas.⁹ Por lo tanto, se concluye que las dificultades en lenguaje y función ejecutiva guardan una relación positiva con conductas disociales.¹⁰

Métodos

El presente estudio tiene un alcance descriptivo, con un enfoque cuantitativo. La selección de la muestra se realizó mediante muestreo intencional en correspondencia a los criterios de inclusión y exclusión establecidos previo a la ejecución del proyecto.

Con el fin de determinar los dominios cognitivos implicados en el trastorno disocial, se operacionalizó el concepto de factor de riesgo como la presencia de uno o dos de los criterios señalados en el DSM IV-TR para el diagnóstico de éste trastorno durante los últimos 12 meses; es decir, que los sujetos presentaran sintomatología disocial, pero no reunían los criterios suficientes para el diagnóstico definitivo. El objetivo del presente estudio fue describir las características cognitivas de las funciones ejecutivas y lenguaje en niños y niñas con factores de riesgo para el trastorno disocial de la conducta en niños de 7 a 11 años de edad escolarizados, y comparar dichas características con niños que no cumplieran con los factores de riesgo frente al trastorno disocial de conducta (TDC) asignados en el grupo de comparación, ambos grupos fueron pareados por edad y escolaridad.

Se identificaron 127 niños y se les administraron los respectivos instrumentos de tamizado; a partir de esta primera valoración 34 participantes cumplían con los criterios de inclusión para el estudio, sin embargo, se excluyeron 5 sujetos por presentar CI por debajo de los 70 puntos, quedando conformada la muestra por 29 sujetos. En el grupo de comparación se seleccionaron 40 sujetos, que no cumplían criterios para un trastorno de comportamiento o de aprendizaje; al aplicar las pruebas de rigurosidad solo 33 sujetos cumplieron con los criterios señalados.

El proyecto se acogió a los lineamientos éticos promulgados en la resolución número 8430 de 1993,¹¹ la ley número 1090 de 2006,¹² y a la declaración Helsinki.¹³ El proyecto cuenta con la

aprobación emitida por el comité de ética de la Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana.

Instrumentos de tamizado

Escala Multidimensional de la Conducta (EMC): versión estandarizada y validada en Colombia.¹⁴ Este sistema de evaluación proporciona cuestionarios validados para la identificación de características de la conducta y de la personalidad relacionada con diferentes nosologías diagnósticas del DSM-IV-TR de niños y adolescentes de 4 a 18 años. Incluye dimensiones positivas (adaptativas) y negativas (clínicas), donde se establece la severidad de los síntomas y un diagnóstico diferencial. Este instrumento fue utilizado con el objetivo de realizar el diagnóstico diferencial de los trastornos comportamentales.

Escala SNAP IV:¹⁵ escala de medición del comportamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad versión padres y docentes, se utilizó esta escala como apoyo específico para valorar la presencia de TDAH. Cuestionario para el trastorno disocial de la conducta (Checklist):² Se utilizó la versión para padres, maestros y auto informe, basados en una lista de chequeo de conductas clínicamente relevantes relacionadas con el TDC y fundamentado en los criterios A del DSM-IV-TR. Se seleccionó el instrumento con el fin de ayudar a establecer la ausencia de trastorno disocial en la muestra de estudio.

Evaluación neuropsicológica: Escala de inteligencia revisada para el nivel escolar Wisc RM:¹⁶ Constituida por doce subtests, seis en la escala verbal y seis en la escala manipulativa. Se aplicó con el fin de evaluar el cociente intelectual de los sujetos que hicieron parte de la investigación. Para el presente estudio se administraron las 12 subescalas.

Figura compleja de Rey:¹⁷ Permite la evaluación de procesos cognoscitivos, incluyendo la planeación, organización de información, estrategias de solución de problemas y habilidades perceptuales, motoras y de memoria episódica.

Test de fluidez verbal fonológica y semántica:¹⁸ Se debe producir oralmente tantas palabras como sea posible durante un minuto de tiempo, que inicien con los fonemas FAS y de acuerdo a la categoría semántica (animales).

Test de denominación del Boston:¹⁹ Consta de estímulos visuales monocromáticos, organizados en orden de dificultad que requieren un reconocimiento visual y una emisión oral. Para el presente estudio se utilizó la versión de 60 estímulos.

Token test:²⁰ Evalúa la comprensión verbal usando órdenes que aumentan su complejidad. Se utilizó la versión abreviada que consta de 36 ítems, son 20 piezas que varían entre dos formatos geométricos (círculo y cuadrado), tamaño (grande y pequeño) y colores (negro, rojo, amarillo y blanco). La puntuación máxima conseguida en el test es de 36 puntos.

Clasificación de tarjetas de Wisconsin:²¹ Se utilizó este instrumento para evaluar la flexibilidad en el cambio de estrategias cognitivas, planeación y perseveración. La prueba es aplicable a sujetos desde los 6 años y 6 meses a los 89 años. Se utilizó la versión en programa computarizados y la modalidad de 128 cartas.

Trail Making Test (TMT):²² El TMT parte A, ha sido utilizado como una prueba para medir atención sostenida. La parte B es útil para valorar la flexibilidad cognitiva y disfunción del lóbulo frontal izquierdo. Existen baremos para niños de 6-15 años.

Análisis estadístico: Las características demográficas fueron descritas teniendo en cuenta la naturaleza de las variables a partir de frecuencias, medidas de tendencia central y de variabilidad. Los contrastes entre los grupos se realizaron a través de la prueba estadística t de Student; cuando no se cumplieron estos supuestos se utilizó la U de Mann-Whitney. Para el control del error tipo I se tuvo como nivel de significación un valor alfa <0.05. El procesamiento y análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

Resultados

Después de realizar la administración de los instrumentos de tamizado y de evaluación de lenguaje y funciones ejecutivas, de los 62 sujetos con edades comprendidas entre los 7 a 11 años de edad y escolarizados participaron del estudio; 29 sujetos fueron seleccionados por presentar factores de riesgo para TDC (28 niños y 1 niña) quienes fueron comparados con 33 sujetos sin factores de riesgo para el TDC (31 niños y 2 niñas) que cumplieron los criterios de inclusión para hacer parte del estudio. La edad promedio fue de 9 ± 1 años y el de escolaridad fue de 3 ± 1 grado. Usando como referencia el coeficiente intelectual evaluado a partir del WISC RM, en la *tabla 1* se observa mayor capacidad en el índice verbal para el grupo de comparación y mejor capacidad en el índice manipulativo para el grupo de estudio. Pese a que no hubo presencia de niños con deficiencia cognitiva en esta investigación, se encontraron diferencias significativas en el grupo de comparación respecto al CI total. A su vez, en las subescalas retención de dígitos, ordenación de dibujos y claves se presentan diferencias significativas entre los grupos, evidenciando dificultades para el grupo de estudio en el componente memoria de trabajo verbal, organización perceptual y velocidad de procesamiento.

En la *tabla 2* se observa diferencia significativa en la subescala información y laberintos a favor del grupo control; subescalas relacionadas con conocimientos generales tomados por el sujeto del medio social y familiar, con la capacidad de evocar estos conocimientos y la capacidad de planeación respectivamente.

En la *tabla 3* se observa mayor frecuencia de pérdida de categoría para el grupo de estudio. En la función nominativa y comprensiva del lenguaje se encontró diferencia significativa entre los grupos en dicho componente, lo cual corrobora la presencia de déficit en el grupo de estudio cuando se realizan tareas que requieren mediación del lenguaje. El grupo con factores de riesgo frente al TDC no

existe evidencia de alteración en componentes relacionados con la atención sostenida (TMT A), sin embargo presentan deficiencias en flexibilidad cognitiva y velocidad de procesamiento medida a partir del TMT B. La habilidad visoespacial y visuoespacial valorada a partir de la figura compleja de Rey, muestra un mejor desempeño en el grupo de referencia respecto al grupo de estudio. Respecto al test de Wisconsin que ha sido utilizado en los diferentes estudios como medida sensible para el componente de flexibilidad cognitiva, se encontró mejor desempeño en el grupo de referencia, ya que lograron identificar más categorías, cometieron menos errores y errores no perseverativos respecto al grupo de estudio.

Discusión

El presente estudio tuvo como objetivo describir las características cognitivas del lenguaje y función ejecutiva en sujetos escolarizados de 7 a 11 años de edad con factores de riesgo para el trastorno disocial, respecto a un grupo de referencia sin factores de riesgo. En los hallazgos de la investigación se evidenciaron diferencias significativas para los procesos de funcionamiento ejecutivo, especialmente en el componente de flexibilidad cognitiva, planeación y memoria de trabajo verbal del grupo de estudio; respecto al lenguaje denominativo y comprensivo, se observó menor desempeño para el grupo de estudio comparado con el de referencia.

Los resultados obtenidos confirman lo reportado en investigaciones desarrolladas con adolescentes diagnosticados con trastorno disocial donde reportaron de igual manera afectaciones en el componente ejecutivo, lo cual podría sugerir funcionamientos inadecuados de la corteza prefrontal. Algunos estudios han descrito la probabilidad de que exista un correlato

DESCRIPTIVOS					
Subescalas/índices	Grupos	N	Media	Desviación	Valor p
				estándar	
Retención de dígitos	Estudio	29	10.4	3.0	0.00
	Referencia	33	12.5	2.7	
Ordenación de dibujos	Estudio	29	8.4	2.8	0.02
	Referencia	33	10	2.7	
Claves	Estudio	29	9.9	2.8	0.00
	Referencia	33	12	2.7	
CI Verbal	Estudio	29	87	13	0.07
	Referencia	33	93	12	
CI Manipulativo	Estudio	29	104	15	0.09
	Referencia	33	98	13	
CI Total	Estudio	29	91	13	0.04
	Referencia	33	98	12	

Tabla 1. Desempeño en Wisc RM con *t* de Student

DESCRIPTIVOS					
Subescala	Grupos	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor p
Información	Estudio	6	1	10	0.00
	Referencia	8	4	18	
Vocabulario	Estudio	7	3	12	0.25
	Referencia	7	3	13	
Diseño con cubos	Estudio	10	6	18	0.24
	Referencia	11	7	18	
Laberintos	Estudio	12	2	16	0.03
	Referencia	13	8	17	

Tabla 2. U de Mann Whitney para las subescalas del Wisc RM

DESCRIPTIVOS

Test	Grupos	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor p
FAS	Estudio	13	0	26	0.69
	Referencia	13	8	25	
Pérdida categoría FAS	Estudio	2	0	8	0.00
	Referencia	0,1	0	1	
Fluidez semántica	Estudio	19	12	37	0.24
	Referencia	21	13	30	
TMT B aciertos	Estudio	13	4	14	0.00
	Referencia	14	6	14	
TMT B tiempo	Estudio	98	67	282	0.02
	Referencia	82	34	173	
Figura de Rey copia	Estudio	29	11	33	0.04
	Referencia	31	20	36	
Token test	Estudio	44	33	56	0.01
	Referencia	50	50	61	
Denominación de Boston	Estudio	34	9	48	0.05
	Referencia	38	22	52	
Wisconsin aciertos	Estudio	39	25	87	0.00
	Referencia	69	28	104	
Wisconsin errores	Estudio	87	41	103	0.00
	Referencia	59	24	100	
Wisconsin categoría	Estudio	1	0	5	0.01
	Referencia	3	0	6	
Wisconsin Errores no perseverativos	Estudio	50	2	88	0.04
	Referencia	24	4	74	

Tabla 3. U de Mann Whitney para pruebas neuropsicológicas

neuroanatómico que explica las conductas agresivas e impulsivas de los seres humanos, caracterizado por comportamientos inadecuados, poco planificado y que frecuentemente ponen al individuo en riesgo de implicación delictiva.²³

Respecto al concepto de funciones ejecutivas se ha mencionado que engloban un amplio conjunto de funciones implicadas en la resolución de situaciones novedosas o cambiantes,²⁴ en la autorregulación que permiten el control, organización y coordinación de otras funciones cognitivas, respuestas emocionales y

comportamientos;²⁵ por tal razón los hallazgos en la presente investigación que revelan la presencia de déficit en el funcionamiento ejecutivo, impiden la autorregulación que resulta indispensable para actuar de forma reflexiva y no impulsiva, alcanzar los objetivos propuestos, adaptar los comportamientos a los cambios que pueden producirse en el entorno^{26,27} y afectan la capacidad del niño para responder de forma adaptativa al entorno ante las normas del adulto.⁵ Las funciones ejecutivas también han sido descritas como el ajuste entre el conocimiento de las normas sociales y su cumplimiento contextual;²⁸

al respecto se encontró que el grupo de estudio no presenta dificultad para comprender las normas y la ley, pero existe una disonancia cognitiva entre lo que se conoce, la forma en que se comporta y la capacidad de aprender de las consecuencias aversivas de su comportamiento disruptivo.

Un aspecto que ha sido demostrado en sujetos con personalidad antisocial es la incapacidad de aprender "*pese al castigo repetido del medio*",²⁹ aumentando la probabilidad de presentar fallas en la capacidad de tomar decisiones apropiadas considerando las consecuencias asociadas a las mismas.³⁰ En las pruebas aplicadas a la muestra de estudio se evidenciaron dificultades en flexibilidad cognitiva expresadas como una mayor cantidad de errores perseverativos, menor número de errores no perseverativos, cantidad de aciertos y menos categorías, que ratifican lo reportado por la literatura.

Se consideró realizar la valoración del lenguaje, ya que ha sido definido como el ente modulador del comportamiento estrechamente vinculado al componente ejecutivo,³¹ además porque es uno de los procesos cognitivos alterados en niños con trastornos comportamentales,^{32,33} quienes presentan déficit en la interiorización del habla y en la regulación del comportamiento.³⁴ En una investigación realizada por Anacona,³⁵ reporta que los niños y niñas con desorden de conducta muestran pobre desarrollo verbal e intelectual, tal como se encontró en los resultados del presente estudio, donde se evidenció la existencia de déficit en lenguaje denominativo y comprensivo en el grupo compuesto por niños y niñas con factores de riesgo para el TDC.

En cuanto al coeficiente intelectual, se encontró que los sujetos del estudio difieren del grupo de referencia en cuanto al desempeño en el índice verbal y el índice manipulativo; hallazgo que guarda relación con lo reportado por Urazan-Torres,³⁶ quienes estudiaron las diferencias entre los grupos de la muestra respecto al CI, y encontraron menor desempeño en los varones con trastorno disocial respecto a los varones sin dicho trastorno. Por lo tanto, los niños y

niñas identificados con factores de riesgo para TDC presentan deficiencia en los componentes cognitivos reportados en la literatura para sujetos con diagnóstico de trastorno disocial de la conducta,^{32,37,38} tales como el lenguaje y el componente ejecutivo; lo que se constituye como uno de los principales factores predictores de la aparición del trastorno y de la persistencia de la sintomatología hasta desarrollar un trastorno de personalidad antisocial.

Conclusión

Se concluye que los niños con factores de riesgo para TDC cuentan con la capacidad de comunicarse de forma fluida con respecto a niños en condiciones similares, pero presentan deficiencias en lenguaje comprensivo y nominativo y dificultades en flexibilidad cognitiva; dificultades que en el TDC pueden verse expresadas en una tendencia a reaccionar de manera impulsiva y usar la agresión. La identificación de estos déficits permite orientar las investigaciones para que indaguen acerca de la posibilidad de considerar las deficiencias en lenguaje y en el componente ejecutivo como marcadores preclínicos del trastorno disocial y por ende del trastorno de personalidad antisocial.

Finalmente se reconoce que no realizar una medición de correlatos neuroanatómicos a partir de registros neurofisiológicos que permitan visualizar la activación cerebral de áreas específicas involucradas en los procesos valorados en el estudio, se convierte en una limitante para establecer dichos correlatos que permita la ubicación o participación de estructuras específicas implicadas en este tipo de trastornos. Por otra parte, se reconoce que el tamaño de la muestra no permite realizar una generalización de los resultados. Se recomienda realizar la valoración del componente cognición social y empatía en muestras similares a partir de técnicas de biorretroalimentación.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

Colciencias, Universidad Surcolombiana y Universidad Cooperativa de Colombia, sede Neiva.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la violencia y la salud: Resumen. Washington, DC: OPS; 2002.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR. Washington DC: APA; 2000.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5. Arlington VA: APA; 2013.
4. Pineda D, Puerta IC. Prevalencia del trastorno disocial de la conducta en adolescentes, usando un cuestionario de diagnóstico epidemiológico. *Rev Neurol* 2001; 32: 612-618.
5. Sasot-Llevadot J, Ibáñez-Bordas RM, Soto-López A, Montañés-Rada F, Gastaminza-Pérez X, Alda-Díez JA, et al. Consenso del GEITDAH sobre los trastornos de conducta en niños y adolescentes. *Rev Neurol* 2015; 61: 167-82.
6. Sowell ER, Thompson PM, Leonard CM, Welcome SE, Kan E, Toga AW. Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J Neurosci* 2004; 24: 8223-31.
7. Smith X, Bechara A. Decision Making in Children and Adolescents: Impaired Iowa Gambling Task Performance in Early Adolescence. *Dev Psychol* 2011; 48:1180-1187.
8. Valdés G JL, Torrealba LF. La corteza prefrontal medial controla el alerta conductual y vegetativo: Implicancias en desórdenes de la conducta. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr* 2006; 44: 195-204.
9. Marsh E, Graham S. Clasificación y tratamiento de la psicopatología infantil. En V. Caballo, y M. Simón (dirs.), *Manual de psicología clínica infantil y del adolescente. Trastornos generales*. Madrid: Pirámide 2001.
10. Bonilla J, Guinea FS. Neurobiología y neuropsicología de la conducta antisocial. Universidad complutense de Madrid. *Psicopatología clínica, legal y forense* 2006; 6: 67-81.
11. Resolución número 8430 de 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, 4 de octubre de 1993.
12. Código Deontológico y Bioético y otras disposiciones, 1090-2006. Ley por la cual se reglamenta el ejercicio de la profesión de Psicología, 6 de septiembre de 2006.
13. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, 2008.
14. Pineda D, Kamphaus R, Mora O, Restrepo M, Puerta I, Palacio L, et al. Sistema de evaluación multidimensional de la conducta. Escala para padres de niños de 6 a 11 años, versión colombiana. *Rev Neurol* 1999; 28: 672-681
15. Scandar RO. El uso de escalas en el proceso de identificación y titulación: Especial referencia a la escala SNAP IA. Argentina; 2006.
16. Wechsler D. Escala de inteligencia revisada para el nivel escolar WISC-RM-español. México, DF: Manual moderno SA; 1980.
17. Rey A. Rey Test de copia y de reproducción de memoria de figuras geométricas complejas, Manual. Madrid: TEA; 2003.
18. Ardila A, Rosselli M, Bateman J. Factorial structure of cognitive activity using a neuropsychological test battery. *Behav Neurol* 1994; 7: 49-58.
19. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston Naming Test. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
20. De Renzi E, Vignolo LA. The Token test: a sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain* 1962; 85: 665-78.
21. Heaton R, Chelune G, Talley J, Kay G, Curtiss G. Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin Manual. Madrid: TEA; 1997.
22. Reitan RM. The trail making test. Manual for administration and scoring. Tucson, AZ, Reitan Neuropsychological Laboratory. 1986
23. Alcázar-Córcoles MA, Verdejo-García A, Bouso-Saiz JC, Bezos-Saldaña L. Neuropsicología de la agresión impulsiva. *Rev Neurol* 2010; 50: 291-299.
24. Muñoz-Céspedes JM, Tirapu-Ustárrroz J. Rehabilitación de las funciones ejecutivas. *Rev Neurol* 2004; 38: 656-663.
25. Climent-Martínez G, Luna-Lario P, Bombín-González I, Cifuentes-Rodríguez A, Tirapu-Ustárrroz J, Díaz-Orueta U. Evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas mediante realidad virtual. *Rev Neurol* 2014; 58: 465-75.

26. Trujillo, N., Pineda, D. Función ejecutiva en la investigación de los trastornos del comportamiento del Niño y del adolescente. *Rev Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* 2008; 8: 77-94.
27. García-Molina A, Enseñat-Cantallops A, Tirapu-Ustárrroz J, Roig-Rovira T. Maduración de la corteza prefrontal y desarrollo de las funciones ejecutivas durante los primeros cinco años de vida. *Rev Neurol* 2009; 48: 435-40.
28. Saver JL, Damasio AR. Preserved access and processing of social knowledge in a patient with acquired sociopathy due to ventromedial frontal damage. *Neuropsychologia* 1991; 29: 1241-1249.
29. Sanchez-Navarro J, Roman F. Amígdala, corteza prefrontal y especialización hemisférica en las experiencias y expresión emocional. *Anales de Psicología* 2004; 20: 223-240.
30. Naqvi N, Shiv B, Bechara A. The role of emotion in decision making: a cognitive neuroscience perspectiva. *Current Directions in Psychological Science* 2006; 15: 260-264
31. Luría, A. *Conciencia y Lenguaje*. Madrid: Visor Libros; 1984
32. Trujillo N, Pineda DA, Puerta IC. Alteraciones cognitivas en adolescentes infractores con trastorno disocial de diversos niveles de gravedad. *Psicología Conductual* 2007; 15: 297-319.
33. García-Villamizar D, Muñoz P. Funciones ejecutivas y rendimiento escolar en educación primaria. Un estudio exploratorio. *Revista Complutense de Educación* 2000; 39-56.
34. Rebollo MA, Montiel S. Atención y funciones ejecutivas. *Rev Neurol* 2006; 42:53-7.
35. Rey-Anaconda CA. *Trastorno disocial: Evaluación, tratamiento y prevención de la conducta antisocial en niños y adolescentes*. Bogotá: Manual Moderno SA; 2010.
36. Urazan-Torres GR, Puche-Cabrera MJ, Caballero-Forero M, Rey-Anaconda CA. Cognitive and Executive Functions in Colombian School Children with Conduct Disorder: Sex Differences. *Rev Colomb Psiquiat* 2013; 42: 324-332
37. Sánchez P, Valdés A. El menor infractor una categoría infundada en el sistema de educación especial de México. *Perfiles Educativos* 2003; 8: 71-91.
38. Arias-García N, Ostrosky-Solís F. Neuropsicología de la violencia y sus clasificaciones. *Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* 2008; 8: 95-114.

Contribución Original

Luna-Guevara Gerardo Ramiro¹

¹Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

La utilidad del electroencefalograma clínico para evaluar al paciente con depresión

The usefulness of clinical electroencephalography to evaluate the patient with depression

Resumen

Introducción: La depresión es una enfermedad de las más frecuentes, sea aisladamente o en comorbilidad con otras entidades clínicas. Es una enfermedad que generalmente pasa desapercibida tanto para los profesionales como para las familias, perjudicando los resultados en la atención al paciente y para el año 2020 será la segunda causa de incapacidad a nivel mundial.

Objetivo: En registros de electroencefalograma de pacientes con algún tipo de depresión, aplicar técnicas para extraer información pertinente y por medio de un análisis discriminante generar un pronóstico y clasificación de la sintomatología.

Métodos: Realizamos un análisis estadístico sobre el registro de electroencefalograma con 19 canales en 23 pacientes. Se realizó una extracción de características por medio de un análisis de componentes principales para cada uno de los sujetos, validando las pruebas y posteriormente por medio de un clasificador lineal obtener un pronóstico en función de los resultados obtenidos.

Resultados: Se obtuvieron los estadísticos de clasificación, funciones discriminantes lineales de Fisher, observando que existen diferencias significativas entre las dos poblaciones estudiadas y que las variables seleccionadas tienen impacto en esas diferencias, se construyó una función discriminante, para las poblaciones (sano y con depresión). La correlación canónica de 0.635 indica que de cada 100 sujetos que son clasificados, entre 67 y 68 lo son correctamente, lo cual es una tasa aceptable y confiable.

Conclusiones: Un clasificador en base a estadísticos puede ser confiable y existe un panorama abierto en cuanto a mejorar la precisión, exactitud del diagnóstico. Considerando el dominio espectral de bandas de interés.

Palabras clave

Análisis de componentes principales, análisis lineal de discriminantes, depresión, diagnóstico, electroencefalograma

Abstract

Introduction: Depression is the most common disease, either separately or in comorbidity with other clinical entities. It is a disease that generally goes unnoticed for professionals and families, hurting the patient care outcomes, being her second leading cause of disability worldwide, by 2020.

Objective: To record electroencephalogram in patients with some type of depression, apply techniques to extract relevant information and by means of a discriminant analysis to generate a prediction and classification of symptoms.

Methods: We performed a statistical analysis on the registration of electroencephalogram with 19 channels, variable, for 23 patients. Extractions of features through an analysis of components for each of the subjects was conducted in all variables validating tests and subsequently through a linear classifier obtain a prognosis on the basis of the obtained statistical

Results: We collected statistics classification, Fisher linear discriminant functions, noting that there are significant differences between the two populations studied and that the selected variables impact on those differences, was built a discriminant function, for populations (healthy and with depression). 0.635 canonical correlation indicates that on average, every 100 subjects which are classified, between 67 and 68 of these are classified correctly, which is a rate acceptable and reliable.

Conclusions: These results allow to conclude that a classifier based on statistics can be reliable and that there is a panorama open as to improve accuracy, accuracy of diagnosis. Considering the spectral bands of interest domain.

Keywords

Analysis, depression, diagnosis, electroencephalogram, linear discriminant analysis

Correspondencia:

M.C. Gerardo Luna Guevara.
Facultad de Medicina, Edificio "F", Avenida Universidad, Universidad Nacional Autónoma de México, C.U., Delegación Coyoacán, el C.P. 04510, Cd de México.
Tel. 56228222 ext. 43128.
Correo electrónico: gerlg@unam.mx

Introducción

El electroencefalograma (EEG) es el registro y la evaluación de los potenciales eléctricos producidos por el cerebro y obtenidos por medio de electrodos. El análisis de la actividad del EEG se ha logrado principalmente en entornos clínicos para identificar patologías y epilepsias desde el estudio por Hans Berger de la actividad eléctrica rítmica en el cuero cabelludo humano.¹ En el pasado, la interpretación del EEG se limita a la inspección visual por un neurofisiólogo, un individuo entrenado para hacer una distinción cualitativa entre la actividad del EEG normal y alteraciones contenidas dentro de los registros del EEG. El avance en las computadoras y las tecnologías relacionadas con ellos ha hecho que sea posible aplicar con éxito una serie de métodos para cuantificar cambios en el EEG.²

En comparación con otras señales biomédicas, el EEG es extremadamente difícil para un observador no entrenado entender la asignación espacial de funciones en diferentes regiones del cerebro. Además, el procesamiento de datos puede determinar las características reducidas del conjunto, incluyendo sólo los datos necesarios para la cuantificación, como en estudios de respuesta evocada, o extracción de la característica y reconocimiento posterior, como en la detección de pico automatizado durante el monitoreo para la actividad de ataque epiléptico. En los primeros intentos para mostrar una relación entre el EEG y el comportamiento, analizadores de frecuencia analógica se utilizaron para examinar los datos del EEG.

Entre los desórdenes médicos, la depresión es una de las más frecuentes, sea aisladamente o en comorbilidad con otras entidades clínicas.³ Es una enfermedad que, generalmente, pasa desapercibida tanto para los profesionales como para las familias, perjudicando los resultados en la atención al paciente, y esta será la segunda principal causa de incapacidad a nivel mundial, para el año 2020, apenas superada por las enfermedades cardíacas.³⁻⁴

Esta situación, considerada un problema grave de salud pública, es un asunto que, por las proporciones que puede asumir, está llevando a los especialistas, a buscar nuevas estrategias para enfrentarla y lo primero es realizar un diagnóstico preciso.

Este trabajo es un ejercicio de clasificación supervisada de patrones en el dominio del tiempo de un estudio de electroencefalografía donde se tienen dos grupos de pacientes y se conoce el diagnóstico, para el caso se tiene un grupo de control.

Una interesante aplicación de la tecnología de predicción es su potencial para uso en dispositivos que conllevan la intervención para un tratamiento adecuado y en tiempo. Análisis de componentes principales (PCA), análisis de componentes independientes (ICA) y el análisis discriminante lineal (LDA) son métodos bien conocidos para la extracción de la característica.⁵⁻⁶ La extracción de características consiste en transformar las existentes en un espacio de dimensión reducida que es útil para evitar la redundancia debido a datos multidimensionales. La descomposición en valores singulares (SVD) es una técnica de análisis multivariado de datos y los datos del EEG son muy adecuados para análisis usando SVD y PCA.⁷ Un único estudio de EEG puede generar miles de mediciones, o incluso decenas de miles de datos. Los datos del estudio de EEG se presentan con ruido y SVD puede detectar y extraer pequeños segmentos de datos ruidosos.

El objetivo general de este trabajo es aplicar el análisis PCA para realizar una clasificación de señales de EEG por medio de LDA y generar un pronóstico de la sintomatología de depresión. Los objetivos específicos son: **1)** proporcionar un perfil característico con significancia estadística que explique las diferencias y semejanzas entre pacientes con depresión y normales; **2)** construir una regla discriminante que permita realizar un diagnóstico de pacientes potenciales con depresión.

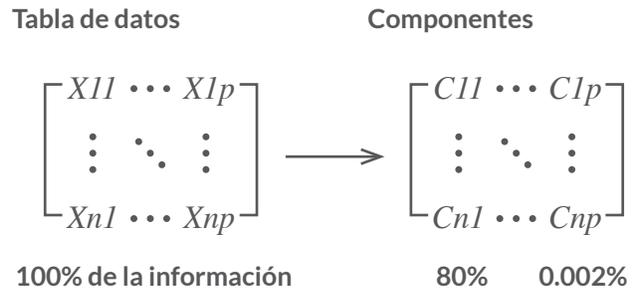
Materiales y métodos

El registro de las señales de EEG para cada sujeto se realizó con 19 canales a partir de electrodos adheridos con pasta conductora a la superficie de la cabeza. La diferencia de potencial se midió con respecto a una referencia monopolar. La señal se digitalizó con una frecuencia de muestreo de 200 Hz y conversión A/D de 16 bits, filtrada digitalmente entre 0.5 Hz y 30 Hz. Los electrodos fueron colocados de acuerdo al sistema 10-20⁸⁻⁹ (Fp1, F3, C3, P3, O1, F7, T3, T6, Fp2, F4, C4, P4, O2, F8, T4, T7, Fz, Cz, Pz). Para el análisis, se realizaron registros de 30 minutos de tiempo de actividad en reposo de 9 sujetos sanos, 14 pacientes con depresión para inicio de tratamiento médico. Los pacientes fueron diagnosticados según criterios del DSM-IV¹⁰, y criterios del CIE-10¹¹ para un diagnóstico de trastornos del humor. Los registros de EEG se realizaron en la Facultad de Medicina de la UNAM, Ciudad de México.

Previo a la fase de clasificación de las señales registradas, es necesario extraer de dichas señales la información relevante para la identificación de los patrones. Las señales de EEG registradas están constituidas por la superposición de una multitud de potenciales individuales de las células nerviosas del cerebro, información relevante más el ruido eléctrico del resto de generadores que existen en el cuerpo, movimientos musculares, electrocardiograma, artefactos, etc., así como el ruido generado por los propios instrumentos de medida. Las señales resultantes son extremadamente pequeñas y complejas con amplitudes, en torno a los 300µV (millonésimas de volt).

El análisis de componentes principales (PCA) es un método para la reducción de dimensionalidad y extracción de características. La característica en el PCA, es transformar los datos de un espacio con dimensión a un espacio de dimensiones inferiores. Esto reducirá los grados de libertad y reducirá la complejidad de espacio y tiempo. El enfoque básico en PCA es el siguiente. Primero, el vector promedio μ de dimensión d y la matriz de

covarianza Σ con dimensión $d \times d$ son calculados para el conjunto completo de datos. A continuación los vectores propios y valores propios son calculados y posteriormente los valores propios son ordenados en orden decreciente. Sean los vectores propios e_1 con valor propio k_1 , vector propio e_2 con valor propio k_2 y así sucesivamente. Subsecuentemente el valor k más grande de los vectores propios es elegido. En la práctica, esto se hace al observar el espectro de vectores propios.¹² A menudo la dimensión inherente es la del subespacio de la "señal". Las otras dimensiones son ruido. Forman una matriz de $k \times k$ cuyas columnas consisten los k vectores propios. Este análisis PCA minimiza el criterio de error cuadrático.¹³ Un esquema de la compactación de la información original por los valores singulares se muestra como sigue (*Figura 1*): La fórmula general para análisis discriminante lineal (LDA) se expone como sigue: $g(x) = W^t x + w_0$ (1)



Donde X es el vector de entrada, $W = [w_1 \dots w_n]^t$ es el vector de peso y w_0 es el valor de umbral. La ecuación (1) indica que un vector n -dimensional X se proyecta sobre un vector W y que la variable, $y = W^t X$, es proyectado en g -espacio unidimensional y clasificado c_1 o c_2 , dependiendo de si $y < w_0$; $y > w_0$. El procedimiento de diseño óptimo para un clasificador lineal es seleccionar W y w_0 que da el error más pequeño en el g -espacio proyectado. Este clasificador es un clasificador estadístico binario, que se basa en las matrices de dispersión entre y dentro de las clases. La dispersión dentro de la clase, S_{w_i} se describe como sigue:

$$S_i = \sum (x \in c_i) (x - m_i)^t$$
 (2)

$$S_w = S_1 + S_2$$
 (3)

Donde S_i es la matriz de dispersión para la clase i . La dispersión entre clases, S_B , se calcula como sigue:

$$S_B = (m_1 - m_2)(m_1 - m_2)^t \quad (4)$$

Donde m_1 y m_2 son la media de la clase c_1 y c_2 . Las ponderaciones de este clasificador se optimizan basadas en el criterio de Fisher. Estas ponderaciones tratan de maximizar la dispersión entre clases y minimizar la dispersión dentro de las clases para hacer una mejor discriminación. Por último, los pesos óptimos se calculan como sigue:

$$W = S_W^{-1} (m_1 - m_2) \quad (5)$$

Donde S_W^{-1} es el inverso de la dispersión de clase dentro y m_1 y m_2 son la media de la clase c_1 y c_2 .¹⁴⁻¹⁵

Al final del proceso se espera que cada clase tenga una distribución normal para las puntuaciones discriminantes pero con la diferencia más grande posible en las puntuaciones para las medias de las clases. Por lo que, el grado de traslape entre las puntuaciones discriminantes de las distribuciones puede utilizarse como una medida del éxito de la técnica. Las puntuaciones discriminantes se calculan mediante una función discriminante que tiene la forma:

$$D = w_1 Z_1 + w_2 Z_2 + w_3 Z_3 + \dots + w_p Z_p \quad (6)$$

Como resultado de una calificación discriminante se obtiene una combinación lineal ponderada de los predictores.¹⁶ El paquete estadístico SPSS v20.0 fue usado en todos los cálculos.

Resultados

En el estudio se tomaron 23 sujetos para realizar un pronóstico del diagnóstico. Se registraron 19 variables clasificadoras, correspondientes a los 19 canales del EEG, existen dos grupos a discriminar (sano y con depresión), se tomaron segmentos para el análisis de 512 puntos (2.56 segundos). Se consideran 14 sujetos que padecen depresión y 9 sujetos sanos para comparar y comprobar el diagnóstico.

Extracción de características: Se realizó el análisis de componentes de cada uno de los sujetos para con todas las variables. Las pruebas intermedias del PCA que se ejecutaron son: Kaiser-Meyer-Olkin, Bartlett, comunalidades y varianza total explicada, las cuales resultaron significativas y se muestra la tabla con el resumen de los componentes finales (*Tabla 1*).

Clasificación: Se realizó la prueba de igualdad de medias, lambda de Wilks, demuestra que considerando las variables explicativas de forma individual, los valores de significancia son menores al 5% para algunas variables, por lo que, componente 1, componente 2 y número de componentes resultan significativos y muestran un poder discriminante, esto corrobora que es aplicable un análisis discriminante.

Prueba test M de Box: Si bien el análisis discriminante es importante (aunque no necesario) que las matrices de covarianza poblacionales sean distintas, hay que tener en cuenta que el no cumplir con la prueba M de box ($M=1.866$, $p=0.184$) es especialmente sensible en muestras grandes y en desviaciones de la normalidad multivariante de alguna variable. Para el caso en cuestión las matrices de varianzas-covarianzas no son diferentes. En un análisis discriminante es importante que las matrices de covarianza poblacionales sean distintas. Conviene, no obstante, contrastar la igualdad de matrices de covarianzas, ya que no necesariamente el no cumplir con lo anterior tenga importancia en la vida práctica y real.¹⁷

Funciones canónicas discriminantes: Dados los valores del autovalor y la correlación canónica se concluye que existe una única función discriminante que permite de forma significativa ($p=0.002$) clasificar los sujetos en los dos grupos, sano y con depresión.

El valor de Wilks (0.597) nos ayuda a concluir que aunque la función discriminante servirá para pronosticar la pertenencia a los grupos, no todas las variables son discriminantes. Y dado que hay una cierta similitud entre los grupos y es importante

n	Comp1	Comp2	Comp3	Comp4	NumComp	Dx
1	9.288	2.053	1.565	1.039	4	1
2	8.634	5.148	1.403	1.063	4	2
3	10.496	3.839	1.557	0.777	3	2
4	8.191	3.841	1.702	1.398	4	2
5	8.326	2.729	1.842	1.274	4	1
6	9.67	3.594	1.951	1.119	4	1
7	10.316	3.093	1.455	1.07	4	1
8	13.471	2.4	0.949	0.545		1
9	9.913	4.296	1.767	0.752	3	2
10	9.505	3.667	1.845	0.843	3	2
11	13.455	2.783	0.645	0.499	4	1
12	9.956	3.972	1.406	0.775	3	2
13	9.29	1.891	1.791	1.082	4	1
14	11.337	2.786	1.537	1.039	4	1
15	9.724	3.679	2.052	0.949	3	2
16	7.315	5.849	1.851	0.714	3	2
17	7.067	4.556	2.129	1.206	4	2
18	9.458	3.007	1.453	1.012	4	2
19	9.571	3.58	1.505	0.986	3	2
20	10.979	3.046	2.024	0.884	3	2
21	8.362	4.439	1.291	0.991	3	2
22	9.093	2.474	1.558	1.179	5	2
23	13.004	2.623	1.467	1.096	4	1

Nomenclatura: Compn = enésimo componente

NumComp = número de componentes

Dx = Diagnóstico

Tabla 1. Resumen de los sujetos con sus componentes principales, número de componentes y diagnóstico.

Paso	Tolerancia	Tolerancia min	F para entrar	Lambda de Wilks
Comp1	1	1	5.079	0.797
Comp2	1	1	13.511	0.597
Comp3	1	1	1.104	0.948
Comp4	1	1	0.437	0.979
NumComp	1	1	6.124	0.766
Comp1	0.906	0.906	0.795	0.573
Comp3	0.999	0.999	0.491	0.582
Comp4	0.97	0.97	0	0.597
NumComp	0.923	0.923	1.301	0.559

Tabla 2. Variables no incluidas en el análisis.

estudiar la influencia de cada una de las variables en la función discriminante obtenida. En consecuencia se empleó el “método de inclusión por pasos” para, eliminar las no significativas en la función. (Autovalor=0.677, correlación canónica=0.635).

Construcción de la función discriminante, estadísticos por pasos: Para nuestro caso, solo se incluye el componente 2, de los comentarios al pie de la tabla de la primera tabla, la cual nos indica que se ha utilizado el valor de λ de Wilks global, el estadístico F para incorporar variables (criterio de entrada) y como estadístico para excluir variables (criterio de salida), y que el nivel de F ha sido insuficiente para continuar los cálculos, de lo que se concluye que no se han incluido todas las variables definidas para el análisis.

El contraste de la lambda de Wilks, si el p-valor es inferior a 0.05, implica aceptar que existen diferencias de comportamiento entre las medias de los grupos. Por ello, el proceso realiza el test con todas las funciones para, a continuación, ir distribuyendo en dos tablas las variables seleccionadas de las que no lo son. Los pasos seguidos para la construcción de la función y consecuentemente que variables independientes son significativas para el modelo componente 2 (F=13.511, p<0.001).

Estadísticos de clasificación: Funciones discriminantes lineales de Fisher. Teniendo en cuenta que sí existen diferencias significativas entre las dos poblaciones estudiadas y que las variables seleccionadas tienen impacto en esas diferencias, se construyó una función discriminante D, para estas poblaciones (sano y con depresión). Analizando los coeficientes de la función, se pueden hacer las siguientes inferencias sobre la relación de las variables utilizadas con las poblaciones estudiadas: el componente 2 se encuentra más relacionado con la población de sujetos sanos y que no hay variable asociada con el grupo de paciente con depresión. Utilizando los valores obtenidos de los coeficientes para la función canónica discriminante, podemos construir la función, $D = -7.052 + 4.485 \text{ Comp2}$ (Tabla 3). La correlación

Contraste de las funciones	Lambda de Wilks	Chi-cuadrado
Comp2	4.485	6.586
Constante	-7.052	-13.482

Tabla 3. Coeficientes de la función de clasificación.

canónica de 0.635 (Tabla 4), indica que en promedio, de cada 100 sujetos que son clasificados con la función discriminante construida, entre 67 y 68 de estos serán clasificados correctamente, lo cual es aceptable ya que se puede decir que la regla es confiable.

La lambda de Wilks, nos indica de que tanto, nuestra regla discriminante, puede realmente discriminar entre las dos poblaciones de estudio; entre más cercano a cero, más poder de discriminación. Nuestro valor de 0.597 indica que nuestra función discriminante sí es válida. Otro indicador de esto es el p-valor, el cual debe ser menor a 0.05 para que exista evidencia estadística de que nuestra función es válida. Como se observa, nuestra función tiene un p-valor igual a 0.002 (Tabla 4).

	Tx	Grupo de Pertenencia		Total
		1	2	
Recuento	1	7	2	9
Original	2	3	11	14
%	1	77.8	22.2	100
	2	21.4	78.6	100

a. Clasificados correctamente el 78.3% de los casos agrupados originales

Tabla 4. Resultados de la clasificación.

Discusión

Se comprobó el pronóstico del clasificador LDA con el diagnóstico hecho por el médico experto, obteniendo un valor alto de concordancia. Diagnosticar a un paciente con depresión es una tarea conjunta de observar el EEG así como su historia clínica. Un clasificador PCA-LDA determina si presenta depresión o no y proporciona una herramienta valiosa a la hora del diagnóstico realizado por el especialista.

En este trabajo, para las señales de EEG se extraen características estadísticas fundamentales, valores singulares por medio de PCA, que fueron usados para definir el perfil de un paciente. La reducción de dimensión con el PCA mejora el desempeño del LDA. El resultado de la clasificación del EEG es prometedor y una aplicación alterna es un sistema de diagnóstico automático. La técnica de LDA muestra que con una buena caracterización de la señal de EEG y reduciendo los errores externos es una técnica de clasificación comparable en eficiencia con varias técnicas empleadas en el área de inteligencia artificial, que presentan un desempeño similar o ligeramente superior como maquinas con soporte vectorial (SVM), análisis discriminante cuadrático (QDA), k-vecino más cercano (KNN) entre otros. Los resultados obtenidos de una eficiencia aproximada del 80%, *tabla 4*, es alentador y se pretende optimizar el vector característico del EEG para aumentar esta eficiencia.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Berger H. Über das Elektroenkephalogram des Menschen. Arch f Psychiat 1929; 87: 527-70.
2. Bronzino J.D. Principles of electroencephalography. The biomedical engineering handbook (2nd ed.) CRC Press LLC, Boca Raton, 2000.
3. Kaye J, Morton J, Bowcutt M, Maupin D. Depression: The forgotten diagnosis among hospitalized adults. Journal of Neuroscience Nursing 2000; 32: 9-16.
4. Organização Pan-Americana da Saúde. Organização Mundial da Saúde. Relatório Sobre A Saúde No Mundo 2001: Saúde Mental: Nova Concepção, Nova Esperança. Genebra 2001.
5. Subasi A. Automatic detection of epileptic seizure using dynamic fuzzy neural networks. Expert Systems with Applications 2006; 31: 320-328.
6. Cao LJ, Chua KS, Chong WK, Lee HP, Gu QM. A comparison of PCA, KPCA and ICA for dimensionality reduction in support vector machine. Neurocomputing 2003; 55: 321-336.
7. Subsi A, Gursoy MI. EEG signal classification using PCA, ICA, LDA and support vector machines. Expert Systems with Applications 2010; 37: 8659-8666.
8. AEEGS. American Electroencephalographic Society guidelines for standard electrode position nomenclature. J Clin Neurophysiol 1991; 8: 200-202.
9. Towle VLV, Bolaños J, Suarez D, Tan K, Grzeszczuk R, Levin ND, et al. The spatial location of EEG electrodes: locating the best-fitting sphere relative to cortical anatomy. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1993; 86: 1-6.
10. American Psychiatric Association [APA]. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th. ed. Washington DC: APA. 1994.
11. Organización Mundial de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. Rev. v.3. Washington, D.C. OPS. 1995.
12. Lotte F, Congedo M, Lécuyer A, Lamarche F, Arnaldi B. A review of classification algorithms for EEG-based brain-computer interfaces. J Neural Eng 2007; 4: R1-R13.
13. Parra LC, Spence CD, Gerson AD, Sajda P. Recipes for the linear analysis of EEG. NeuroImage 2005; 28: 326-341.
14. Acharya UR, Sree SV, Chuan-Alvina AP, Suri JS. Use of principal component analysis for automatic classification of epileptic EEG activities in wavelet framework. Expert Systems with Applications 2012; 39: 9072-9078.
15. Sabeti M, Katebi SD, Boostani R, Price GW. A new approach for EEG signal classification of schizophrenic and control participants. Expert Systems with Applications 2011; 38: 2063-2071.
16. Lehmann C, Koenig T, Jelic V, Prichep L, John RE., Wahlund LO et al. Application and comparison of classification algorithms for recognition of Alzheimer's disease in electrical brain activity (EEG). Journal of Neuroscience Methods 2007; 161: 342-350.
17. Rodriguez-Siek KE, Giddings CW, Doetkott C, Johnson TJ, Fakhr MK, Nolan LK. Comparison of Escherichia coli isolates implicated in human urinary tract infection and avian colibacillosis. Microbiology 2005; 151: 2097-2110.

Contribución original

Nuria Fernández-Herrera,
Esperanza Bausela-Herrerías ¹

¹Departamento de Psicología y Pedagogía; Área de Psicología Evolutiva y de la Educación; Pamplona, España.

Relación entre las funciones ejecutivas y los procesos de decodificación grafema-fonema en Educación Primaria

Relationship between executive functions and processes of decoding grapheme-phoneme in elementary school children

Resumen

Introducción: Las funciones ejecutivas definen al conjunto de habilidades cognitivas que permiten anticipar y establecer metas, formar planes y la habilidad de llevarlas a cabo de manera eficiente.

Objetivo: Analizar la relación que existe entre las funciones ejecutivas y la decodificación grafema-fonema.

Métodos: El presente estudio empírico, se adhiere una metodología no experimental o ex post facto. La metodología aplicada en este estudio es correlacional, ya que se estudia y se analiza si las funciones ejecutivas tienen relación con los procesos de decodificación grafema-fonema. Han participado 30 escolares de educación primaria, concretamente de 6-7 años de edad. Se aplicaron dos instrumentos; para evaluar las funciones ejecutivas y los procesos de decodificación grafema - fonema.

Resultados: Los análisis de correlación muestran que existe una asociación estadísticamente significativa con varias funciones ejecutivas, como son el control de tiempo, la planificación, la flexibilidad y la iniciación a la tarea y ciertos procesos de decodificación grafema - fonema.

Conclusiones: Las funciones ejecutivas son importantes en el desarrollo del niño, desde edad temprana y que su impacto perdura en la vida adulta y en concreto en la adquisición de la competencia lectora, básica para el acceso al currículo.

Palabras clave

Funciones ejecutivas,
Decodificación fonema-grafema,
Educación Primaria, Análisis de correlación

Abstract

Introduction: Executive functions define the set of cognitive abilities to anticipate and set goals, scheming and the ability to carry them out efficiently.

Objective: To approach the knowledge of the relationship between executive functions and the grapheme-phoneme decoding.

Methods: In this empirical study, has conducted study that a non-experimental methodology or ex post facto adheres. The methodology used in this study is correlational, as it is studied and analyzed the relation between executive functions and processes of grapheme-phoneme decoding.

Results: Thirty elementary school students have taken part in this study. They are 6-7 years old. Two instruments were applied to assess the executive functions and the process of decoding grapheme-phoneme. The analysis of correlation show that there is an association between man and women in some of the executive functions, like the control of time, planning, flexibility and the beginning of the task, related to the codification grapheme-phoneme processes.

Conclusion: Executive functions are important in the development of the child from early age, which impact in later life and at the level of acquisition of reading, basic for the access to the curriculum.

Keywords

Executive functions, Decoding grapheme-phoneme, Pupils, Primary education, Analysis of correlation.

Correspondencia:

Dra. Esperanza Bausela Herreras.
Departamento de Psicología y Pedagogía; Área de Psicología Evolutiva y de la Educación. Campus de Arrosadía.
Edificio de los Magnolios. C.P. 31006 Pamplona (Iruña).
Tel. +34 948 169857. Fax. +34 948 169169.
Correo electrónico: nurifh@hotmail.com // esperanza.bausela@unavarra.es

Introducción

Hoy en día, es evidente que las funciones cognitivas son esenciales para enfrentarse con éxito a las demandas que trae consigo el aprendizaje.¹ Según Moraine² la relación del estudiante con su entorno se vincula directamente con su proceso individual de maduración, por lo que es importante entender el desarrollo de sus funciones ejecutivas en el contexto del desarrollo de su infancia y del desarrollo de su consciencia.

Por otro lado, el inicio del aprendizaje de la competencia lectora está supeditado a la madurez de los sujetos y a su maduración psicológica³. Así, en concreto, en el ámbito de la lectura, antes de acceder a la comprensión lectora, es necesario adquirir la conciencia fonológica. El término de habilidades fonológicas se refiere al conocimiento consciente de que las palabras están compuestas de varias unidades de sonido así como a la capacidad para reflexionar sobre y manipular las subunidades del lenguaje hablado: sílabas, unidades intrasilábicas y fonemas (Treiman, 1991 y Gillam y Van Kleeck, 1996 citados en ⁴).

Nos planteamos como objetivo conocer la asociación entre el nivel de desarrollo de las funciones ejecutivas y el componente fonológico en un grupo de escolares de educación primaria, tratando de responder a la siguiente pregunta de investigación: ¿Qué relación tienen las funciones ejecutivas con los procesos de decodificación grafema-fonema en escolares de educación primaria que presentan un desarrollo típico?

Como hipótesis de trabajo nos planteamos la existencia de una asociación (correlación) estadísticamente significativa entre las funciones ejecutivas y los procesos de decodificación grafema - fonema implicados en el proceso lector en estudiantes de primer curso de Educación Primaria.

Método

Metodología

La metodología desarrollada en este estudio es no experimental o ex post facto ya que se realiza después de haber ocurrido los hechos que se desean estudiar, por lo que no se tiene control sobre las variables independientes, centrándonos en la observación de situaciones ya existentes. De corte, por tanto, empírico analítico-cuantitativo.

El diseño metodológico aplicado en este estudio es correlacional, ya que se estudia y se analiza si las funciones ejecutivas tienen relación con los procesos de decodificación grafema-fonema.

Variables de investigación

En este estudio las variables de investigación son:

- I) Variables dependientes o explicativas:
Puntuaciones obtenidas en los instrumentos de recogida de datos que permiten evaluar los constructos: (a) Funciones ejecutivas operacionalizada en: inhibición ejecutiva, control emocional, Iniciación de la tarea, Organización, Flexibilidad, memoria de Trabajo, Atención Sostenida, planificación/Priorización, Control del Tiempo y Metacognición. Y, (b) procesos de decodificación grafema-fonema operacionalizada en: Conocimiento de los sonidos de las letras; Conciencia fonológica ¿cuál es el primer sonido de la palabra?; Conciencia fonológica ¿cuál de las palabras comienza por un sonido diferente?; Decodificación de palabras sin sentido y Lectura y comprensión de un pasaje.
- II) Variables independientes o a explicar: Sexo, siendo la característica principal que diferencia a la muestra de alumnos y alumnas.

Muestra

En este estudio han participado alumnos de primero de primaria, de un colegio concertado de Pamplona, siendo 30 escolares los seleccionados por accesibilidad, con edades en torno a los 6-7 años de edad, distribuidos equitativamente en relación al sexo y contando con el consentimiento de los padres. Instrumentos de recogida de datos

Para una correcta investigación acerca de las funciones ejecutivas, la conciencia fonológica y la decodificación se han aplicado dos instrumentos de recogida de datos.

Cuestionario de funciones ejecutivas⁵

Se dispone de un instrumento no estandarizado con una evaluación no normativa refiriéndose a un cuestionario de habilidades ejecutivas⁵ para analizar las Funciones Ejecutivas de cada uno de los niños y niñas. La evaluación de las funciones ejecutivas en niños es compleja. Son funciones que están en pleno proceso de desarrollo. La entrevista con los padres, los cuestionarios para padres y profesores y la aplicación de pruebas constituyen una buena metodología de evaluación. El objetivo de la evaluación es proporcionar pautas que orienten la intervención. Para ello, no es suficiente reunir la información sino comprender el porqué de las dificultades.⁵

EGRA (Early Grade Reading Assessment)⁶

Por otro lado, contamos con un instrumento estandarizado con una normativa de evaluación, concretamente EGRA (Early Grade Reading Assessment)⁶ para evaluar la conciencia fonológica y la decodificación de los escolares de primero de primaria. Era necesario disponer de un instrumento que permitiera evaluar los primeros pasos que dan en el aprendizaje de la lectura: reconocer las letras del alfabeto, leer palabras simples y entender oraciones y párrafos (*texto vinculado*)⁷. Estas pruebas se caracterizan por la medición del tiempo de manera que si el escolar se equivoca en alguna letra o palabra, no realiza bien el fonema de la letra, se debe parar el ejercicio y anotar el tiempo que haya transcurrido mientras el escolar lee al igual que si acaba el tiempo estimado para cierta actividad y el escolar no ha llegado al final de la prueba se anotan los resultados en función de lo que haya hecho hasta ese mismo momento. En el siguiente enlace se puede encontrar el documento completo del EGRA del cual se han seleccionado las actividades oportunas para este estudio (ver página web= http://www.gobiernodecanarias.org/educacion/5/DGOIE/PublicaCE/docsup/P_NormInstrument_TDAH_DEA.pdf, consultada el 19 de septiembre de 2016).

La elección de estos instrumentos, nos permite cubrir los objetivos del estudio, otros criterios considerados han sido la accesibilidad y el conocimiento de los mismos. Además, se consideraron factibles por su brevedad en cuanto a la realización de sesiones con los escolares ajustándose a la edad y al nivel fonológico de cada uno de ellos. Por último, se trata de instrumentos que no suponen invasión ni intrusión - por parte del profesorado - al alumnado en sus actividades escolares ni en el proceso de enseñanza - aprendizaje.

Análisis de datos

El procesamiento y análisis de los datos se ha llevado a cabo mediante el programa estadístico SPSS versión 22 (*licencia facilitada por la propia institución*) y Excel. Se desarrollaron análisis descriptivos (*univariados y bivariados*) e inferenciales (*bivariados*).

Se presentan inicialmente análisis descriptivos y seguidamente análisis inferenciales considerando las hipótesis de la investigación.

Resultados

Análisis descriptivos

En un primer lugar, se presentan los análisis descriptivos univariados de las variables que participan en el estudio. En la *tabla 1*, se presentan los estadísticos descriptivos de las variables relacionadas con las funciones ejecutivas que se asocian con el proceso decodificación grafema-fonema.

Como se puede observar, la variable cuya media más baja es la Memoria de Trabajo con un valor mínimo de 0 y un máximo de 8 y cuya desviación estándar es de 2.141. La variable con mayor media es la Planificación con un valor mínimo de 1, un máximo de 7 y una desviación estándar de 1.634.

A continuación, en la *Tabla 2*, se presentan los resultados obtenidos en un instrumento no estandarizado con una normativa de evaluación, como lo es el EGRA (*Early Grade Reading*

Variables	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Inhibición Ejecutiva	0	12	3.10	3.010
Control Emocional	0	9	1.40	2.541
Iniciación de la Tarea	0	9	1.70	2.855
Organización	0	12	2.83	3.323
Flexibilidad	0	10	2.23	2.622
Atención Sostenida	0	10	1.87	2.700
Memoria de Trabajo	0	8	.97	2.141
Planificación	1	7	3.13	1.634
Control del Tiempo	0	4	1.43	1.382
Metacognición	0	10	1.80	2.882

N= 30 sujetos.

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de las variables relacionadas con Funciones Ejecutivas.

Variables	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Conocimiento de los sonidos de las letras				
Tiempo	60	60	60.00	.000
Total letras	17	76	45.27	13.204
Errores	1	8	3.27	1.799
Aciertos	11	73	42.00	14.264
Conciencia fonológica: Primer sonido de la palabra				
Puntuación	7	10	9.63	.809
Conciencia fonológica: ¿Qué palabra comienza por sonido diferente?				
Puntuación	3	10	6.43	2.029
Decodificación de palabras sin sentido				
Tiempo	56	60	59.80	.805
Total palabras	11	50	37.07	9.206
Errores	1	13	5.27	2.982
Aciertos	2	48	32.10	10.213
Lectura y comprensión de un pasaje				
Tiempo	29	60	52.07	9.920
Total palabras	15	64	58.70	11.603
Errores	0	11	1.97	2.834
Aciertos	5	64	56.73	13.908
Puntuación	1	5	3.73	1.311

N= 30 sujetos.

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de las variables relacionadas con Decodificación Grafema – Fonema.

Assessment)⁶ para evaluar la conciencia fonológica y la decodificación de los escolares de primero de primaria.

En este caso, la variable cuya media es más baja se corresponde con la actividad de lectura y comprensión, concretamente en la variable de errores cometidos. Como se puede observar, la desviación típica de esta variable 2.834, lo que indica el grado de dispersión. En cambio, la media más alta se refiere a la actividad de conocimiento de los sonidos de las letras, concretamente en la variable del tiempo debido a que todos los escolares han tardado el tiempo límite para realizar esta actividad y por tanto, su desviación es de .000 (*no hay desviación entre los participantes*).

Por tanto, en cuanto a las variables independientes o a explicar la característica principal que diferencia a la muestra de alumnos y alumnas, es el sexo. El 53.3% de los participantes son mujeres y 46.7% hombres. La muestra está equilibrada, existiendo un ligero desequilibrio en función del sexo.

Análisis bivariados

Seguidamente se analizaron las puntuaciones obtenidas por hombres y mujeres en los dos constructos objeto de estudio: funciones ejecutivas y procesos de decodificación grafema - fonema. Se desarrolló una t de student para muestras independientes con el fin de conocer si existen diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones obtenidas por hombres y mujeres.

Funciones ejecutivas y sexo

Se desarrollaron análisis descriptivos bivariados que nos permite conocer las puntuaciones medias y desviaciones obtenidas por los participantes en las distintas variables objeto de estudio en función del sexo.

En la *Tabla 3* se presentan los estadísticos descriptivos de las variables relacionadas con funciones ejecutivas en función del sexo.

Como se puede comprobar en la *Tabla 4*, existen diferencias estadísticamente significativas en

función del sexo en: Inhibición existe una diferencia de 2.08; Control Emocional 0.45; Iniciación Tarea 1.5; Organización 2.19; Flexibilidad 0.1; Atención Sostenida 2.66; Memoria de Trabajo 0.19; Planificación 0.69; Control de Tiempo 0.14 y por último, en Metacognición existe una diferencia de 0.91 entre hombre y mujer. La media más alta de las mujeres corresponde a Inhibición es de 4.21 y la media más baja corresponde a Atención Sostenida obtenida por los hombre. Se evidencia la existencia de una gran diferencia entre hombres y mujeres de 2.66 en la variable de la Atención Sostenida, así también como una mínima diferencia de .1 en la variable de la Flexibilidad entre ambos sexos.

Por otro lado, podemos afirmar que cuanto más alta es la media, más problemas se presentan en cada una de las variables así como a la inversa, la media mínima significa que existen pocas dificultades en dicha variable, ya que las escalas son clínicas. Considerando estas observaciones, podemos observar que la mujer presenta más dificultades en Planificación y el hombre en Inhibición. En cambio, en la variable que la mujer presenta menos problemas es en Atención Sostenida y el hombre en Memoria de Trabajo.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en tres variables relacionadas con las funciones ejecutivas: (i) Inhibición [$t(28)=-1.991$, $p=.056$], (ii) Organización [$t(28)=-1.875$, $p=.071$] y (iii) Planificación [$t(28)=-3.055$, $p=.005$].

Procesos de decodificación grafema - fonema y sexo

Se desarrollaron análisis descriptivos bivariados que nos permite conocer las puntuaciones medias y desviaciones obtenidas por los participantes en las distintas variables objeto de estudio en función del sexo.

En la *Tabla 4* se presentan los estadísticos descriptivos de las variables relacionadas con funciones ejecutivas en función del sexo.

Variable	Sexo	N	Media	Desviación estándar
Inhibición	Mujer	16	2.13	3.138
	Hombre	14	4.21	2.517
Control Emocional	Mujer	16	1.19	2.509
	Hombre	14	1.64	2.649
Iniciación Tarea	Mujer	16	1.00	2.422
	Hombre	14	2.50	3.180
Organización	Mujer	16	1.81	2.689
	Hombre	14	4.00	3.679
Flexibilidad	Mujer	16	2.19	2.834
	Hombre	14	2.29	2.463
Atención Sostenida	Mujer	16	.63	1.204
	Hombre	14	3.29	3.245
Memoria Trabajo	Mujer	16	.88	2.419
	Hombre	14	1.07	1.859
Planificación	Mujer	16	2.81	1.601
	Hombre	14	3.50	1.653
Control Tiempo	Mujer	16	1.50	1.461
	Hombre	14	1.36	1.336
Metacognición	Mujer	16	1.38	2.705
	Hombre	14	2.29	3.099

Tabla 3. Estadísticos descriptivos de las variables relacionadas con las Funciones Ejecutivas en función del sexo.

En cuanto al proceso de decodificación grafema-fonema también existen diferencias entre hombre y mujer. Como se observa, la puntuación media más alta se vincula con la variable de palabras leídas en la actividad de lectura y comprensión del pasaje obtenida por las mujeres; mientras que los hombres obtienen una media de 55.79. Por otro lado, la puntuación media más baja se sitúa en los errores cometidos en esta misma actividad con una media de 1.56 por parte de las mujeres, mientras que los hombres obtienen una media de 2.43.

Existen diferencias entre hombres y mujeres, siendo la mayor diferencia de 6.33 en la variable de aciertos en la actividad de Lectura y Comprensión del Pasaje y no existe diferencia en la variable del tiempo perteneciente a la actividad de conocimiento de los sonidos de las letras.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en una única variable relacionada con los procesos de decodificación grafema - fonema en la actividad de decodificación de palabras sin sentido, concretamente en la variable de los errores cometidos: [t (28)=-3.055, p=.005].

Funciones ejecutivas y procesos de decodificación grafema - fonema

A través del coeficiente de correlación de Pearson se analiza la relación de asociación entre las funciones ejecutivas y los procesos de decodificación grafema - fonema. En la **Tabla 5** se presentan los coeficientes y el grado de significación asociada. Los coeficientes obtenidos en mayor parte son moderados con una tendencia positivo-moderado y negativa - bajo.

Variables	Sexo	N	Media	Desviación estándar
CONOCIMIENTO SONIDO LETRAS				
Tiempo	Mujer	16	60.00	.000a
	Hombre	14	60.00	.000a
Leídas	Mujer	16	46.88	14.094
	Hombre	14	43.43	12.,364
Errores	Mujer	16	2.94	1.692
	Hombre	14	3.64	1.906
Aciertos	Mujer	16	43.94	15.334
	Hombre	14	39.79	13.139
CONCIENCIA FONOLÓGICA. PRIMER SONIDO				
Puntuación	Mujer	16	9.56	.892
	Hombre	14	9.71	.726
CONCIENCIA FONOLÓGICA: ¿QUÉ PALABRA EMPIEZA POR SONIDO DIFERENTE?				
Puntuación	Mujer	16	6.38	2.062
	Hombre	14	6.50	2.066
DECODIFICACIÓN PALABRAS SIN SENTIDO				
Tiempo	Mujer	16	59.75	1.000
	Hombre	14	59.86	.535
Leídas	Mujer	16	38.31	7.838
	Hombre	14	35.64	10.681
Errores	Mujer	16	4.25	2.236
	Hombre	14	6.43	3.368
Aciertos	Mujer	16	34.06	8.418
	Hombre	14	29.86	11.864
LECTURA Y COMPRESIÓN DE UN PASAJE				
Tiempo	Mujer	16	52.75	9.699
	Hombre	14	51.29	10.477
Leídas	Mujer	16	61.25	6.768
	Hombre	14	55.79	15.177
Errores	Mujer	16	1.56	1.931
	Hombre	14	2.43	3.631
Aciertos	Mujer	16	59.69	7.364
	Hombre	14	53.36	18.599
Puntuación	Mujer	16	3.88	1.204
	Hombre	14	3.57	1.453

Tabla 4. Estadísticos descriptivos de las variables relacionadas con Decodificación Grafema – Fonema en función del sexo.

Funciones Ejecutivas	2_3	3_A	3_B	5_2	5_3	5_4	6_1	6_2	6_4	6_5
CT Correlación de Pearson	.424*	-.439*	-	-	-	-.470**	.461*	-.504**	-.473**	-.448*
Sig. (bilateral)	.020	.015	-	-	-	.009	.010	.005	.008	.013
PL Correlación de Pearson	-	-	-.392*	-	-	-	.372*	-	-	-
Sig. (bilateral)	-	-	.032	-	-	-	.043	-	-	-
F Correlación de Pearson	-	-	-	-.455*	.133	-.440*	.436*	-.408*	-	-.392*
Sig. (bilateral)	-	-	-	.012	.484	.015	.016	.025	-	.032
IT Correlación de Pearson	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-.363*
Sig. (bilateral)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	.049

¹Leyenda: **F.E.**: Funciones Ejecutivas; **C.T.**: Control de Tiempo; **PL**: Planificación/Priorización; **F**: Flexibilidad e **IT**: Iniciación a la Tarea. // **M**: mujer; **H**: hombre. // **A_2_1**: tiempo utilizado en la actividad de conocimiento de sonidos de las letras; **A_2_2**: Letras leídas en la actividad de conocimiento de sonidos de las letras; **A_2_3**: Letras incorrectas leídas en la actividad de conocimiento de sonidos de las letras; **A_2_4**: Letras correctas leídas en la actividad de conocimiento de sonidos de las letras; **A_3_A**: Puntuación obtenida en la actividad de conciencia fonológica: ¿Cuál es el primer sonido de la palabra?; **A_3_B**: Puntuación obtenida en la actividad de conciencia fonológica: ¿Cuál de las palabras comienza por un sonido diferente?; **A_5_1**: tiempo utilizado en la actividad de decodificación de palabras sin sentido; **A_5_2**: Palabras leídas en la actividad de decodificación de palabras sin sentido; **A_5_3**: Palabras incorrectas leídas en la actividad de decodificación de palabras sin sentido; **A_5_4**: Palabras correctas leídas en la actividad de decodificación de palabras sin sentido; **A_6_1**: tiempo utilizado en la actividad de lectura y comprensión de un pasaje; **A_6_2**: palabras leídas en la actividad de lectura y comprensión de un pasaje; **A_6_3**: palabras incorrectas leídas en la actividad de lectura y comprensión de un pasaje; **A_6_4**: Palabras correctas leídas en la actividad de lectura y comprensión de un pasaje; **A_6_5**: puntuación obtenida en la actividad de lectura y comprensión de un pasaje.

Tabla 5. Correlaciones bivariadas Funciones Ejecutivas y procesos de Decodificación Grafema – Fonema (sólo se presentan los estadísticamente significativos).

Discusión

El principal objetivo del presente trabajo era verificar la existencia de una relación entre las funciones ejecutivas en el proceso grafema-fonema. Con este fin se ha llevado a cabo un estudio en el que se ha evaluado dos constructos (funciones ejecutivas y procesos de decodificación grafema – fonema) con diversos instrumentos en escolares de 6-7 años.

Por tanto, de acuerdo al objetivo de este estudio y la hipótesis de investigación planteada (asociación estadísticamente significativa entre las funciones ejecutivas y los procesos de decodificación grafema-fonema), los resultados obtenidos, evidencian asociaciones significativas entre las funciones ejecutivas y la decodificación grafema-

fonema. Se puede, por tanto, considerar que el funcionamiento ejecutivo - evaluado a través del cuestionario de habilidades ejecutivas para padres y profesores⁵ - es un buen predictor sobre el nivel de conciencia fonológica, evaluados con EGRA⁶ en alumnado de primero de Educación Primaria.

Los diversos coeficientes de correlación obtenidos, confirman la relación entre el funcionamiento ejecutivo y el nivel de decodificación grafema fonema alcanzado por el alumnado de primero de Educación Primaria. Las relaciones más altas y significativas se han establecido entre el control del tiempo, la planificación, flexibilidad y la iniciación a la tarea.

Además, algunas asociaciones muestran signos negativos, lo que indica que a mayor puntuación obtenida en el Cuestionario de habilidades

ejecutivas menor puntuación en EGRA y viceversa. Esto se debe a que en este cuestionario las puntuaciones más altas se asocian a mayores dificultades en el funcionamiento ejecutivo y viceversa, al contrario de lo que ocurre con el EGRA donde las puntuaciones más elevadas se asocian a mejor desempeño en la decodificación grafema-fonema.

Por tanto, los resultados obtenidos nos confirman las afirmaciones aportadas por ciertos autores, entre ellos destacamos a 7 y 8, estando confirmado la relación existente entre los dos constructos funciones ejecutivas y el proceso de decodificación grafema-fonema.

En el análisis de datos hemos observado que la Planificación es la variable predictora más significativa ya que tiene la mayor media obtenida en cuanto a las variables de puntuación total en la decodificación grafema-fonema. La menos significativa es la Memoria de Trabajo, contrario a lo que era de esperar (ver ⁹).

Paralelamente se ha costatado la diferencia entre hombre y mujeres en diferentes dimensiones, lo que no siendo objeto del estudio, merece ser destacado, por la importancia de desarrollar una educación personalizada.

Se ha constatado la importancia de evaluar el desarrollo de las funciones ejecutivas desde edades tempranas ya que las funciones ejecutivas - como hemos visto a lo largo del marco teórico - tienen una gran importancia en la educación y de acuerdo a Anderson (2002, citado en ¹⁰) no son factores a considerar en la detección y prevención de posibles alteraciones comunes en trastornos del neurodesarrollo en el escolar.

En definitiva, se podría decir que las funciones ejecutivas son las que organizan y definen la conducta en relación al medio con el que el individuo vive y es, desde la edad preescolar cuando se adquieren habilidades y conocimientos básicos referentes a atención, planificación, resolución de tareas y adquisición de algunos conocimientos,

siendo en estas edades donde se pueden evidenciar ciertos trastornos del neurodesarrollo.

Así pues, podemos afirmar que se confirmado nuestra hipótesis de investigación (hipótesis alternativa, es decir, existe relaciones significativas entre funciones ejecutivas y el proceso de decodificación grafema-fonema) y gracias a diversos autores como Moraine, hemos podido conocer de manera más específica el concepto de funciones ejecutivas² así como su asociación con la decodificación grafema-fonema (ver Jiménez ¹¹ y Canet et al.¹²).

Estos hallazgos coinciden con los obtenidos en otras investigaciones. Así, Bizama et al. (2011, citados en ⁸) en Chile, estudian la posible relación entre la conciencia fonológica y la memoria de trabajo, en alumnos/as de entre 5 y 6 años. Los resultados muestran una correlación positiva entre estas dos variables. Igualmente, Krajewski et. Al. (2008 citados en ⁸) exponen los resultados de una investigación realizada en Alemania con niños/as de entre 3 y 6 años. Éstos argumentan que el funcionamiento de la memoria de trabajo predice la variación en el desarrollo de la conciencia fonológica. En la misma línea, Boulc'h et al. (2010 citados en ⁸) argumentan - en un estudio realizado en Francia - que el funcionamiento ejecutivo es un buen predictor del desempeño lector.

De acuerdo a Bravo et al. (2001, citado en ⁸), todas las tareas para evaluar el proceso de conciencia fonológica requieren de un costo cognitivo. Es importante mantener la atención en la tarea principal así como saber inhibir o suprimir la información irrelevante de lo que estemos leyendo. Además, es necesario desarrollar con propuestas de intervención, por ejemplo, la memoria de trabajo como elemento clave de los procesos cognitivos básicos implicados en la lectura, tanto en la fase de decodificación grafema - fonema, como en la posterior fase de comprensión lectora.

En relación a los aspectos susceptibles de mejora para desarrollar en un futuro nos planteamos evaluar las funciones ejecutivas por parte de

diversos informantes (padres y maestros), utilizando, por ejemplo, el BRIEF-P¹³ (2016) recientemente adaptado al castellano por Bausela y Luque.

con palabras reales o inventadas (pseudopalabras) en las que aparezca el fonema que se quiera trabajar.

Puede ser interesante analizar la relación objeto de estudio en alumnos con Necesidades Educativas Especiales derivadas de trastornos atencionales o de aprendizaje, ya que en estos trastornos se sabe que una de las dificultades subyacentes está vinculada con las funciones ejecutivas. Finalmente, no descartamos ampliar la muestra a muestras más amplias y representativas para analizar y comparar esta asociación en función del sexo y del nivel educativo de los participantes.

Las dificultades en los procesos de decodificación grafema-fonema son muy comunes en el alumnado. Además, cuando estamos enseñando el proceso de reconocimiento de grafemas y fonemas es muy importante saber elegir y utilizar la metodología apropiada para cada momento (logográfica, alfabética y ortográfica). Es muy importante crear un buen clima en el aula para el proceso de enseñanza-aprendizaje. Por ello, a continuación, planteamos una serie de pautas a desarrollar por parte de los docentes para trabajar los decodificación grafema-fonema con alumnos de 6-7 años: (i) Respetar el ritmo de cada uno. (ii) Motivar al alumno hacia el aprendizaje. (iii) No ridiculizar al alumnado ni que los alumnos realicen gestos negativos hacia ciertos alumnos. (iv) Ofrecer refuerzos positivos y no negativos. (v) Incentivar la participación en el aula. (vi) Trabajar mediante proyectos o trabajos que fomenten la motivación en los alumnos. (vii) Motivarlos en la lectura y escritura como por ejemplo, haciendo intercambio de cartas con otros escolares de otros centros. (viii) Trabajar con canciones, rimas, adivinanzas, cuentos... (ix) Proporcionar la corrección inmediata de los errores, dando pautas claras y concretas para corregir las dificultades e implicar al alumno en la corrección de sus propios errores. (x) Proporcionar modelos detallados de la tarea que se quiere conseguir. (xi) Trabajar la discriminación auditiva de dicho fonema en palabras trabajadas oralmente o mediante láminas. (xii) Realizar juegos mentales

Conclusión

Las funciones ejecutivas son importantes en el desarrollo del niño, desde edad temprana y su impacto perdura en la vida adulta, en este caso, a través de la competencia lectora. Asimismo, la evaluación a través de cuestionarios formato heteroinforme⁵ se convierte en una forma eficaz y rápida para identificar precozmente a los escolares con posibles dificultades en las funciones ejecutivas en los contextos en los que se desarrolla. La detección precoz de dificultades en las funciones ejecutivas permite anticipar y/o prevenir el riesgo de presentar futuros problemas en el aprendizaje de la lecto-escritura. Para finalizar destacar que a pesar de la asociación contrastada entre las funciones ejecutivas y los procesos cognitivos implicados en la lectura, se necesitan evidencias empíricas que analicen el impacto que tienen las intervenciones instruccionales en las funciones ejecutivas y su asociación con los procesos de decodificación grafema-fonema.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Castillo, P., Gómez, E. y Ostrosky, F "Relación entre las Funciones Cognitivas y el Nivel de Rendimiento Académico en Niños", *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 9(1), 41-54, (2009).
2. Moraine, P "Las funciones ejecutivas del estudiante", Madrid: Narcea. (2014).
3. González, M. y Delgado, M "Rendimiento en lectura e intervención psicoeducativa en Educación Infantil y Primaria", *Revista de Educación*, (344), 227-228, (2007).
4. Márquez, J. y De la Osa, P "Evaluación de la conciencia fonológica en el inicio lector", *Anuario de Psicología*, 34 (3), 357-370, (2003).
5. Dawson, P. y Guare, R "Cuestionario de habilidades ejecutivas para padres y profesores (adaptado por Bausela, prensa)". En P. Dawson y R. Guare, *Executive skills in children and adolescents. A practical guide to assessment and intervention*. Second Edición. Nueva York: The Guildford Press, (2010).
6. Artilles, C. y Jiménez, J. E "Normativización de instrumentos para la detección e identificación de las necesidades educativas del alumnado con trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH) alumnado con dificultades específicas de aprendizaje (DEA)", *Canarias: Gobierno de Canarias, Consejería de Educación, Cultura y Deportes*, (2011).
7. Yoldi, A "Las funciones ejecutivas: Hacia prácticas educativas que potencien su desarrollo". *Páginas de Educación*, 8 (1), 72-98, (2015).
8. Martínez, J "Relación entre funciones ejecutivas, conciencia fonológica y lectura inicial, en el alumnado de 1º curso de Educación Primaria", *Revista Educación y Futuro Digital*, 10, 65-80, (2014).
9. Abad, L., Ruiz, R., Moreno, F., Sirena, M.A., Cornesse, M., Delgado, I.D. y Etchepareborda, M.C "Entrenamiento de funciones ejecutivas en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad", *Revista de Neurología*, 52(1), 77-83, (2011).
10. Lozano, A y Ostrosky, F "Desarrollo de las Funciones Ejecutivas y de la Corteza Prefrontal", *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencia*, 11(1), 159-172, (2011).
11. Jiménez, J "Manual para la evaluación inicial de la lectura en niños de educación primaria, (2009). "Recuperado de <http://www.asandis.org/doc/prueba-de-lectura-inicial-EGRA-USAID.pdf> el 15 de septiembre de 2016".
12. Pineda, D.A "La función ejecutiva y sus trastornos", *Revista de Neurología*, 30(8), 764-768, (2000).
13. Gioia, G. A., Espy, K. A. e Isquith, P. K. (2016). *BRIEF-P. Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva-Versión Infantil*. (E. Bausela y T. Luque, adaptadoras). Madrid: TEA Ediciones.

Contribución original

Jorge Raúl Palacios Delgado¹,
Víctor Ramírez Amaya², Hebert
Luis Hernández Montiel¹ y
Miriam Aracely Anaya Loyola².

¹Maestría en Neurometabolismo,
Clínica del Sistema Nervioso, Facultad
de Medicina, Universidad Autónoma
de Querétaro;

²Maestría en Nutrición Humana,
Maestría en Neurometabolismo y
Laboratorio Multidisciplinario de
Investigación Biomédica Avanzada,
Facultad de Ciencias Naturales,
Universidad Autónoma de Querétaro.

Palabras clave

Consumo de refresco,
neuroasociaciones, redes
semánticas y obesidad

Neuroasociaciones del consumo de bebidas endulzadas

Neuroassociations of the consumption of sweetened drinks

Resumen

Introducción: Uno de los factores de riesgo de obesidad es el consumo de azúcar en las bebidas, particularmente en los refrescos. Se considera que su consumo se asocia con sobrepeso e incrementa el riesgo de presentar diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. **Objetivo:** El objetivo de la presente investigación obtener las asociaciones neurocognoscitivas del consumo de refresco.

Métodos: Participaron 100 personas, 33% fueron hombres y 67% mujeres, de 17 a 68 (media de 29.75, DE= 12.19) años, de la Ciudad de México, el Estado de México y de Querétaro, México. Para obtener las asociaciones neurocognoscitivas del consumo de refresco se utilizó la técnica de redes semánticas naturales.

Resultados: El 38% de la muestra reportó consumir refresco de sabor, el 36% refresco de cola y el 12% algún refresco bajo en calorías. Los resultados muestran que se produjeron un total de 955 palabras definidoras que constituyen el tamaño total de la red. Las definidoras positivas fueron “refrescante”, “sabor”, “dulce”, “quita sed” y “frío”. Las definidoras negativas para fueron “azucarado”, “dañino”, “obesidad”, “diabetes” y “costoso”. La red de palabras asociadas hacen referencia a “fiesta”, “color”, “agua”, “dinero” y “consumo”. Por último, las palabras neutras expresadas fueron “automóvil”, “libro”, “silla”, “perro” y “mesa”.

Conclusiones: Cada una de las asociaciones del consumo de refresco se caracteriza por una combinación de diferentes pensamientos, sentimientos, situaciones y contextos presentes durante el consumo de este tipo de bebida endulzada. Contar con esta red de asociaciones permitirá por una parte desarrollar instrumentos psicométricos y tareas neuropsicológicas a partir de estímulos relevantes que evocan el consumo del refresco y por otra, reconocer la necesidad de implementar programas de intervención neurocognitiva para disminuir su consumo.

Abstract

Introduction: One of the risk factors for obesity is the consumption of sugar in beverages, particularly in soft drinks. This consumption is associated with overweight and increases the risk of diabetes and metabolic syndrome.

Objective: The objective of this research was to evaluate neurocognitive associations with soda consumption. A total of 100 persons participated in the study, 33% men and 67% women, aged 17 to 68 years (mean 29.75, SD = 12.19), inhabitants of The Mexico City, the State of Mexico and Queretaro. The natural semantic networks technique was used to obtain neurocognitive associations of soda consumption.

Results: In all, 38% reported consumption of soda flavor, 36% cola beverages and 12% of low-calories beverages. A total of 955 words constitute the size of the total network Positive definers for soft drinks were “refreshing”, “flavor”, “sweet”, “thirst quencher” and “cold”. Negative definers were “sweet”, “harmful”, “obesity”, “diabetes” and “costly”. Network of associated words refers to “party”, “color”, “water”, “money” and consumption. Finally, the neutral words expressed are “car”, “book”, “chair”, “dog” and “table”.

Conclusion: The association with soft drinks consumption is characterized by a combination of different thoughts, feelings, situations and contexts present during consumption of this type of sweetened drink. By having this network into account it will be possible, on one hand, to develop psychometric instruments and neuropsychological tasks from relevant stimuli that elicit the consumption of soft drinks, and on the other hand, it will be possible to recognize the need to implement neurocognitive intervention programs to reduce this consumption.

Keywords

Consumption of soda, neurocognitive associations, semantic networks and obesity.

Correspondencia:

Jorge Raúl Palacios Delgado
Circuito Gorriones #16, el Canto, Zibatá, Municipio del Marqués, Querétaro, México.
Teléfono: (01) 442207 8517
Correo electrónico: drjpalacios81@gmail.com

Introducción

La Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT, 2012) realizada en México,¹ indica que el 35% de adolescentes entre 12 y 19 años de edad presentan sobrepeso u obesidad. Uno de los factores de riesgo de obesidad es el consumo de azúcar en las bebidas, particularmente en los refrescos.² Se considera que los refrescos promueven la obesidad por la cantidad de energía que incrementa la ganancia de peso³ y su consumo se asocia con sobrepeso, obesidad, incrementa el riesgo de presentar diabetes tipo 2 y síndrome metabólico.⁴ El sobrepeso como la obesidad parten de una etiología multifactorial, resultado de la interacción de factores biológicos,⁵ socioculturales⁶ e individuales,^{7,8,9} que varían con cada persona, pero que interactúan mutuamente de tal manera que cada factor tiene su relativa importancia.

Considerando que el consumo de bebidas endulzadas va en aumento en México, es necesario identificar los precursores de su consumo, para lo cual se requieren estudios que evalúen las particularidades del consumo de refresco y su significado vinculado a consecuencias secundarias por su consumo. Una de las aproximaciones que permitan conocer las asociaciones del consumo de refresco, es mediante su abordaje a través de las redes semánticas,¹⁰ que basan sus principios en la memoria semántica, entendida como un red de interconexiones entre varios conceptos y sus definidoras. Esta técnica se basa en modelos cognitivos¹¹ y permite obtener asociaciones cognitivas y afectivas, necesarias para describir con precisión la composición y estructura de la red semántica de un concepto en particular, con base en los datos generados por un grupo de sujetos.¹²

Las redes semánticas ofrecen una gran posibilidad de aplicación debido a su versatilidad y además se puede combinar con otros métodos utilizados con la misma finalidad, así como con la elaboración de instrumentos culturalmente relevantes.^{13,14} Desde esta perspectiva, la cultura guía la información semántica que es aprendida e impacta en como ésta

es usada y organizada.^{15,16,17} El contenido semántico incluye las interconexiones entre conceptos que provienen de asociaciones culturales en el cual las funciones ejecutivas pueden estar interactuando, es decir, que las diferencias culturales se relacionan con el procesamiento de categorías semánticas ubicadas en giro angular, en la región frontal medial y la ínsula.¹⁸ Asimismo, las estructuras del cerebro asociadas al uso de significados y el procesamiento de palabras se encuentran en regiones de la corteza prefrontal ventrolateral.¹⁹ Además se ha encontrado que el comportamiento de consumo se encuentra asociado con funcionamiento ejecutivo, particularmente en la región orbitofrontal.^{20,21}

Por otra parte, si partimos de que el consumo de refresco incide en los problemas de sobrepeso y obesidad en México, identificar las asociaciones semánticas es un primer acercamiento para conocer nuevos precursores del consumo de refresco en diferentes muestras de nuestro país. Por lo anterior, se decidió realizar la presente investigación con el objetivo de obtener las asociaciones neurocognoscitivas del consumo de refresco.

Materiales y métodos

Participantes

Participaron en el estudio 100 personas seleccionadas mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia, de los cuales 33% fueron hombres y 67% mujeres, con un rango de edad entre 17 y 68 años, con una media de 29.75 (DE= 12.19) años, con una media de años, de la Ciudad de México, el Estado de México y de Querétaro, México. El 38% reportó consumir refresco de sabor, el 36% refresco de cola y el 12% algún refresco de tipo Light.

Diseño del estudio

Para la presente investigación se realizó un estudio de campo con un diseño de investigación

no experimental de corte transversal y de tipo descriptivo.²²

Instrumento

Para evaluar el significado psicológico del consumo del refresco se utilizó una versión modificada de la técnica de redes semánticas naturales¹⁰, por medio de la cual se obtuvo la representación semántica del concepto. Se pidió a los participantes que respondieran a una pregunta como estímulo, con por lo menos cinco palabras definidoras del concepto de refresco para lo cual podían utilizar sustantivos, adjetivos o adverbios. El concepto a definir se dividió en tres estímulos de palabras positivas, negativas y neutras del refresco. Con las respuestas obtenidas al estímulo de refresco dividido en tres tipos de palabras (positivas, negativas y neutras) se obtuvieron los valores para el tamaño de red, el peso semántico, el núcleo de la red y el índice de consenso grupal con la finalidad de obtener la asociación semántica del consumo de refresco propio de la cultura mexicana.

Procedimiento

La información se obtuvo a lo largo de un mes, lapso durante el cual se llevó a cabo la investigación. El cuestionario se aplicó a los participantes dentro del campus universitario, en zonas como la biblioteca, cafetería, espacios abiertos o bien utilizando a grupos escolares para tal fin en un tiempo aproximado de 10 minutos. Se les explicó que el cuestionario era para conocer su opinión sobre el consumo de refresco.

Con respecto a las consideraciones éticas del estudio, a todos los participantes se les aclaró que la información era anónima, para lo cual se les solicitó que respondieran de forma sincera, explicándoles que sus respuestas se utilizarían para fines de investigación, se les garantizó la confidencialidad de los datos proporcionados y se resolvieron las dudas que tuvieran. Se utilizó el consentimiento informado de los participantes y de las autoridades escolares. El protocolo de investigación fue establecido de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud, en su apartado sobre investigación en seres humanos.²³

Resultados

Para obtener la riqueza semántica del concepto refresco se elaboraron cuatro listados de las palabras (positivas, negativas, asociadas y neutras) que mencionaban los participantes. Los resultados muestran que se produjeron un total de 955 palabras definidoras que constituyen el tamaño total de la red. Se observó que el consumo de refresco presentó una riqueza semántica de 354 palabras positivas, 392 palabras negativas, 156 palabras asociadas y 53 palabras neutras. El índice de consenso grupal fue de 37 para las palabras positivas, 41 para las palabras negativas, 16.3 para las palabras asociadas y de 6 para las palabras neutras.

Para determinar el peso semántico del concepto refresco, se consideró a partir de la frecuencia de respuesta por tipo de palabra estímulo (positivas, negativas y neutra). Posteriormente se calculó el núcleo de red que se obtiene al asignar el 100% a la definidora con la frecuencia (peso semántico) más alta, calculándose los porcentajes de las subsecuentes definidoras a partir de este valor.

Considerado los datos obtenidos a través de la técnica de redes semánticas naturales aplicado a la muestra, se encontró que utilizando las 10 palabras con mayor peso semántico, su valor del núcleo de la red, así como la distancia semántica entre los elementos que componen el núcleo de la red, los participantes utilizan un conjunto de definidoras positivas para el refresco como refrescante, sabor, dulce, quita sed y frío, el nodo central para este tipo de estímulo es refrescante con el 100% y los nodos periféricos son rico y energía con una distancia semántica de 73.8 cada uno (*Ver Tabla 1*).

En la *Tabla 3*, se muestran las definidoras negativas para el refresco que lo asocian con azucarado, dañino, obesidad, diabetes y costoso. El nodo central para el estímulo negativo es azucarado con el 100% y los nodos periféricos son calorías y engorda con una distancia semántica de 61 y 63.4 respectivamente.

Respecto a la red de palabras asociadas del consumo de refresco, éstas hacen referencia a fiesta, color, agua, dinero y consumo. El nodo central de palabras asociadas al refresco para es fiesta con el 100% y los nodos periféricos son botella y envase con una distancia semántica de 81.3 cada quien.

Categoría	Peso Semántico	Núcleo de categoría	Distancia Semántica
Refrescante	42	100	0.0
Sabor	38	90.5	9.5
Dulce	29	69.0	31.0
Quita sed	18	42.9	57.1
Frío	14	33.3	66.7
Energizante	14	33.3	66.7
Familia	13	31.0	69.0
Fresco	12	28.6	71.4
Rico	11	26.2	73.8
Energía	11	26.2	73.8

Tabla 1. Redes semánticas positivas del refresco.

Categoría	Peso Semántico	Núcleo de categoría	Distancia Semántica
Fiesta	16	100	0.0
Color	10	62.5	37.5
Agua	8	50	50.0
Dinero	6	37.5	62.5
Consumo	5	31.25	68.8
Social	5	31.25	68.8
Tienda	5	31.25	68.8
Alcohol	3	18.75	81.3
Botella	3	18.75	81.3
Envase	3	18.75	81.3

Tabla 3. Redes semánticas asociadas del refresco.

Por último, en la **Tabla 4** se encuentran las palabras neutras expresadas para el consumo de refresco, las cuales hacen referencia con automóvil, libro, silla, perro y mesa. El nodo central es automóvil con el 100% y los nodos periféricos son lápiz, televisión y goma con una distancia semántica de 14.28 cada uno.

Categoría	Peso Semántico	Núcleo de categoría	Distancia Semántica
Azucarado	41	100	0.0
Dañino	28	68.3	31.7
Obesidad	28	68.3	31.7
Diabetes	24	58.5	41.5
Costoso	23	56.1	43.9
Enfermedad	22	53.7	46.3
Gas	22	53.7	46.3
Azúcar	18	43.9	56.1
Calorías	16	39.0	61.0
Engorda	15	36.6	63.4

Tabla 2. Redes semánticas negativas del refresco.

Categoría	Peso Semántico	Núcleo de categoría	Distancia Semántica
Automóvil	7	100	0.0
Libro	5	71.42	28.6
Silla	3	42.85	57.1
Perro	3	42.85	57.1
Mesa	3	42.85	57.1
Computadora	3	42.85	57.1
Lámpara	2	28.57	71.4
Lápiz	1	14.28	85.7
Televisión	1	14.28	85.7
Goma	1	14.28	85.7

Tabla 4. Redes semánticas neutras del refresco

Discusión

Los resultados obtenidos en la presente investigación, a partir de la riqueza semántica^{11,12,13} reportada por los participantes de 354 palabras positivas, 392 negativas, 156 asociadas y 53 neutras, muestra un panorama global de las asociaciones cognitivas, afectivas y situacionales generadas para el consumo de refresco. Se aprecia que existen definidoras clave que las personas tienen asociadas con el consumo de refresco y que son estímulos que elicitán el consumo de las personas con mayor facilidad. Lo encontrado muestra que existe una forma muy particular de asociar el consumo de refresco, de concebirlo y de vincularlo con determinantes cognoscitivos, afectivos y situacionales.

En cuanto a las asociaciones semánticas que tiene el consumo de refresco, 955 definidoras en total, éstas permiten conocer en que proporción se encuentran asociadas a estímulos negativos (41.04%), a estímulos positivos (37.06%), a estímulos asociados (16.33%) y a estímulos neutros (5.54%). Las definidoras positivas presentan de manera consistente conexiones que muestran el agrado por consumir refresco, lo que produce a las personas, lo que los hace sentir y hasta las situaciones en las cuales esta presente su consumo, como o es beber en familia, este última definidora es relevante para nuestro país ya que demuestra como la sociocultura^{15,16,17} esta presente en conductas como el consumo de refresco.

Se observa que en las definidoras negativas se encuentran asociaciones claras con las causas que tiene consumir refresco y que es una de las consecuencias asociadas con el sobre peso y la obesidad.^{3,4} También se encuentran palabras (p.e. azucarado; gas) que muestran la diferencia con otro tipo de bebidas como beber agua. Además el consumo de azúcar en los refrescos es uno de los factores de riesgo de obesidad.²

Respecto a las palabras asociadas al refresco, éstas describen por una parte, una serie de contextos y situaciones que promueven su consumo, estos contextos del consumo de refresco permiten identificar diferentes situaciones de consumo que suelen darse en contextos sociales (p.e. fiestas) o bien lugares en donde se adquieren con regularidad (p.e. tienda), de manera que beber refresco está en función de los contextos bajo los cuales se usa este tipo de bebida. Por otro lado, hay una serie de definidoras que hacen referencia a su consistencia (p.e. color, agua) y a la estructura que lo contiene (p.e. botella), estas últimas definidoras parecen encontrar su presencia en elementos de la publicidad y la mercadotecnia realizada para consumir refresco.

Por último, parece relevante destacar que las definidoras positivas, que en proporción ocupan el segundo lugar, son estímulos vinculados al sistema mesolímbico de recompensa y a la región orbital.^{20,21} Las definidoras negativas que proporcionalmente ocupan el primer lugar, parecen dar respuesta a estructuras cerebrales como la amígdala o la ínsula¹⁸ y las definidoras asociadas parecen responder a estímulos contextuales y situacionales que evocan su consumo y que son parte de la sociocultura mexicana.^{15,16,17}

Conclusión

La evaluación de neuroasociaciones del consumo de refresco por medio de las redes semánticas, permitió comprender que las personas mencionan que el refresco es positivo porque los refresca y quita la sed. Lo negativo del refresco es el contenido de azúcar, que es dañino y puede ocasionar obesidad o diabetes. La definidora asociada del refresco se encuentra en la situación en donde se consume como las fiestas. Por último, lo neutral de consumir refresco se encuentra en palabras como automóvil, un libro o una silla. Los datos obtenidos como definidoras positivas, negativas, asociadas y neutras del consumo de refresco permitirá por una parte desarrollar instrumentos psicométricos adecuados a nuestra sociocultura¹⁵ y por otra, implementar tareas neuropsicológicas a partir de estímulos relevantes que eliciten el consumo del refresco y que den cuenta de los procesos cognitivos, afectivos o motivacionales para consumir refresco, lo anterior se torna como línea de investigación a seguir en el corto plazo.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

El artículo es parte de las actividades de la Estancia Posdoctoral Vinculada al Fortalecimiento de la Calidad del Posgrado Nacional de CONACYT. El segundo autor, agradece el apoyo otorgado por el FOFIUAQ, 2015.

Referencias

1. ENSANUT. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales 2012. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública.
2. Vartanian, L, Schwartz, M, Brownell, K. Effects of Soft Drink Consumption on Nutrition and Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am Journal Public Health* 2007; 97 (4): 667- 675.
3. Gutiérrez RC, Vásquez GE, Romero VE, Troyo SR, Cabrera PC, Ramírez MO. Consumo de refrescos y riesgo de obesidad en adolescentes de Guadalajara, México. *Bol Méd Hosp Inf Mex* 2009; 66 (6): 522-528.
4. Malik V, Popkin B, Bray G, Després J, Willett W, Hu F. Sugar-Sweetened Beverages and Risk Of Metabolic Syndrome And Type 2 Diabetes. *Diab Care* (2010); 33 (11): 2477-2483.
5. Kaye, W. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Phys & Behav* 2008; 94: 121-135.
6. Garnerl D, Garfinkel P. Socio-cultural factors in the development of anorexia nervosa. *Psychol Med* 1980; 10: 647-656.
7. Elfhag K, Morey L. Personality traits and eating behavior in the obese: Poor self-control in emotional and external eating but personality assets in restrained eating. *Eating Behav* 2008; 9: 285-293.
8. Provencher V, Bégin C, Gagnon-Girouard M, Tremblay A, Boivin S, Lemieux S. Personality traits in overweight and obese women: Associations with BMI and eating behaviors. *Eating Behav* 2008; 9: 294-302.
9. Meule A, Platte P. Facets of impulsivity interactively predict body fat and binge eating in young women. *Appetite* 2015; 87: 352-357.
10. Figueroa JG, González EG, Solís VM. Una aproximación al problema del significado: Las redes semánticas. *Rev Latinoam Psic* 1981; 13 (3): 447-458.
11. Valdez MJ, Reyes LI. Las categorías semánticas y el autoconcepto. *Psic Soc Méx* 1992; 4: 193-199.
12. Valdez MJ, Reyes LI. La construcción de instrumentos de medición a partir de categorías semánticas. Un caso ilustrativo: el Autoconcepto. *Rev Psic Soc Pers* 1993; 9 (1): 57- 66.
13. Reyes LI. Las redes semánticas naturales, su conceptualización y su utilización en la construcción de instrumentos. *Rev Psic Soc Pers* 1993; 9 (1): 81-97.
14. Palacios DJ. Propiedades psicométricas del inventario de búsqueda de sensaciones para adolescentes en México (IBS-Mx). *Int Jour Psych Res* 2015; 8 (1): 46-60.
15. Markus H, Kitayama S. Culture and self: Implications for cognition, emotion and motivation. *Psychol Rev* 1991; 98 (2): 224-254.
16. Triandis H, Suh E. Cultural influences on personality. *Ann Rev Psychol* 2002; 53:133-160.
17. Matsumoto D. Culture, Context, and Behavior. *Journ Pers* 2007; 75 (6): 1285 -1320.
18. Gutchess A, Hedden T, Ketay, Aron A, Gabrieli J. Neural differences in the processing of semantic relationships across cultures *SCAN* 2010; 5: 254-263.
19. Nozari N, Thompson-Schill S. Left Ventrolateral Prefrontal Cortex in Processing of Words and Sentences. *Neurobiol Lang.* 2016; 46: 569 - 588.
20. Palacios, DJ. Las conductas de riesgo del adolescente. 1er ed. México: Centro de Investigación e Innovación Biopsicosocial, AC. 2011: 210- 223.
21. Wilson M, Gaines, Hill R. Neuromarketing and consumer free will. *Journ Cons Affairs* 2008; 42 (3): 389- 410.
22. Montero I, León O. Clasificación y descripción de las metodologías de investigación en psicología. *Revista Internacional de Psicología Clínica y de la Salud* 2002; 2 (3): 503-508.
23. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud. *Rev Salud Pública Nutr* 2003; 4(3).

Revisión

Rafael J. Salin-Pascual¹

¹Departamento de Psiquiatría y Salud Mental. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

La autopercepción en el caso de la parálisis del sueño: Un estado de conciencia dentro del sueño MOR

Self-perception in the case of sleep paralysis : A state of consciousness within the dream MOR

Resumen

Los estados de conciencia durante el dormir pueden ser herramientas útiles para entender este fenómeno, en condiciones normales y patológicas. Se presentan argumentos filosóficos sobre la conciencia, la cognición y los fenómenos específicos de la autocopia durante el sueño y la vigilia. Un fenómeno en particular, el de la parálisis del sueño es descrito como un estado de conciencia durante el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), en donde estamos con una parálisis funcional propia del sueño MOR. La parálisis del sueño es enlistada dentro de las parasomnia del sueño MOR, forma parte de la tétrada de la narcolepsia, y existe una forma idiopática primaria con una alta prevalencia a nivel familiar. En algunas personas además de la autoscopía, se agregan alucinaciones hipnagógicas y lo que se describe como “presencias”. Estos fenómenos y la dificultad para respirar que se observa en la parálisis del sueño, han hecho que se les confunda fuera y dentro del terreno médico con las pesadillas, con las cuales solo tienen un evento en común y que es la angustia onírica.

Palabras clave

Cognición, conciencia, ensoñación, parálisis del sueño, sueño

Abstract

The states of consciousness during sleep are described along the different sleep stages. It can be useful tools, to understand this phenomenon, under normal and pathological conditions. Philosophical arguments about consciousness, cognition and specific phenomena of autoscopy, during sleep and wakefulness are presented. One phenomenon in particular the sleep paralysis is described as a state of consciousness during REM sleep, where we are with a functional paralysis of all somatic muscles, except for the extrinsic muscle of the eyes. Sleep paralysis is listed within REM sleep parasomnia, and also as part of the tetrad of narcolepsy. However there are primary idiopathic forms, with a high prevalence at the family level and secondary sleep paralysis to other medical conditions as sleep apnea, epilepsy, and other sleep problems. In some people besides the autoscopy, hypnagogic hallucinations are added and what is described as “presences”. These phenomena and the difficulty of breathing seen in sleep paralysis, have to be confused inside and outside the medical field with nightmares, with which only have an event in common and that is the dream anguish.

Keywords

Cognition, consciousness, dream, reverie, sleep paralysis

Correspondencia:

Dr. Rafael J. Salin-Pascual.
Hidalgo #187, casa 7 Barrio del Niño Jesús, C.P. 14080, Tlalpan, México.
Correo electrónico: rafasalin@yahoo.com

Introducción

Las herramientas modernas, para el estudio del sistema nervioso central (SNC) han permitido que el observador se coloque a una distancia relativa con respecto al objeto que es observado: un cerebro. Este es estudiado por otros cerebros similares en el funcionamiento general, pero diferentes en muchos aspectos, por ejemplo: género, herencia, experiencia, educación y las enfermedades que la persona ha tenido a lo largo de la vida. Lo que se analiza del sistema nervioso, ahora puede ser comparado, gracias a los recursos de almacenamiento y rapidez de cálculos estadísticos, de estas nuevas tecnologías que al promediar inmensas bases de datos, con respecto a parámetros de normalidad, emiten las diferencias de las muestras, como deltas de aumento o decrementos.¹

Los empiristas se dan cuenta que pueden planear sus nuevos asaltos desde el racionalismo. Los filósofos parece que no estaban en posiciones tan polarizadas. Una serie de crisis les hicieron suponer lo contrario. Primero fue la crisis del razonamiento, cuestionada desde las posiciones, que suelen adoptar cuando están cargados de teoría. Darwin, Kant, Hume, Locke y muy al final del siglo XIX, Sigmund Freud cuestionaron la validez de la racional, como una herramienta adecuada, o por lo menos no cargada de teoría (del prejuicio de lo pensado con antelación). Pero igual destino ha seguido el empirismo, que ha sido regulado y contenido dentro de un método científico, que se basa en el rechazo de las hipótesis llamadas nulas, y sólo después de la colección de muestras numerosa, de la población en evaluación, se emite una respuesta cautelosa, ya que aún cuando la muestra sea elevada, siempre será una reducción necesaria, aunque artificial de la realidad.²

La auto-cognición es una nueva herramienta conceptual, que en mucho surge de la unión de filósofos, neurociencias clínicas. En forma muy sucinta, cognición es darme cuenta, de que me estoy percatando de mi entorno y de mi mismo,

el elemento central es el proceso de atención. Percatarme de que me observo es el ejercicio de reflexionar. En este artículo se exponen algunas de las implicaciones que tiene este concepto en el campo de la salud mental y por otro lado la descripción de un fenómeno de auto-cognición que se denomina autoscopía y más específicamente en el fenómeno de la parálisis del sueño.³

Auto-cognición

Un concepto útil y operativo de la conciencia es el darme cuenta de lo que ocurre. Esto puede ocurrir a diferentes niveles de mi entorno en el mundo. Lo que ocurre en mi país, la ciudad, la casa, mis relaciones con los elementos de mi familia extensa y nuclear. Al mismo tiempo en un nivel más íntimo y personal, es decir el percatarme de la serie de procesos mentales que utilizo, y de esta forma ejercer una serie de funciones, como es el caso de libre albedrío. Esta actividad consciente es producto de la evolución del cerebro y por lo tanto puede ser enmarcada como una actividad emergente, que al parecer requiere de una serie de funciones que se adquirieron durante la evolución de nuestra especie, una de ellas, central: el lenguaje.⁴⁻⁶

El funcionamiento del cerebro se ha ido especializando en una suerte de anticipación o predicción, de las secuencia de eventos a las que se tiene que enfrentar una animal que se mueve y que es predador, y al mismo tiempo presa de animales físicamente más poderosos. Hay especies de hidras acuáticas que presentan un grupo de células que se pueden calificar como "cerebro", solo en la fase en que este ser vivo se mueve. Una vez que se fija en una colonia de su misma especie, esas neuronas desaparecen; no las necesita. El cerebro parece evolucionar para manejar información, almacenarla y predecir, esto es, en especial relevante en el momento que el animal se desplaza. Esto explica el porque se desarrollaron una serie de programas pre-motores, que anticipan esquemas de acción motora, ante una serie de eventualidades, que según ciertos elementos de la experiencia previa, se presentan como "claves" que permiten anticipar el ataque, la huida, la inmovilidad, el mimetismo, etc. La región promotora (área 6 en la carta de

Broadman) en el lóbulo frontal, ha sido objeto de estudios en esa dirección. Se pueden resumir los hallazgos en esa área, diciendo que esta zona se activa antes de cualquier actividad motora que pueda desplegar el sujeto y que incluso, se observa una activación de esta zona, mediante evidencias de tipo electrofisiológico (registro de potenciales de acción) o de actividad metabólica, que ocurren, aún cuando no se de finalmente el movimiento, pero si la intención para ejecutarlo, esto es, se puede evaluar la intencionalidad que precede a la ejecución motora.^{7,8}

Para que el cerebro tenga ese proyecto de ejecución tiene que tener una concepción previa del propio cuerpo, y no ser la planeación del movimiento, el resultado de una información que se está apenas recabando. Por esto, la percepción se convierte en un fenómeno activo, regulado por las mismas estructuras que reciben la información y crea con todo esto, una especie de ballet motor que busca aclarar lo que se recibe, disminuyendo el ruido de fondo. A este proceso de percepción activa, Alva Noë neurofilósofo de la Universidad de California San Diego, le denominó enactivar.⁹⁻¹¹ En la neurofisiología se le llama también fenómeno de “arriba - abajo” (top-down) de la cognición, para indicar que hay procesos mentales, que se adelantan, modulan o predicen los eventos sensoriales. Ahora bien, si el cerebro se anticipa a la ejecución motora, también lo hace en cierta medida a la información propioceptiva, la cual no es determinante, para el inicio del evento motor, ya que sólo sirve para modular el programa de ejecución de tal o cual función motora.

La concepción arcaica, de que en la retina del ojo se formaba una figura invertida de lo que está frente a los ojos, como una especie de cámara fotográfica de cajón, es totalmente inexacta. La retina auto genera y activa la información sensorial, en un fenómeno totalmente diferente al de una mera reflexión de una imagen invertida. Esta estructura ectodérmica, ya está elaborando y organizando la información que transduce, con la ayuda de seis capas celulares que contienen a sus receptores, que en este caso son células especializadas que contienen

pigmentos de rodopsina en diferentes formas estructurales, que nos dan la posibilidad del color, dentro de un rango del espectro óptico humano, de luminosidad, de movimiento (cono, bastones), de manera conjunta con las células amácrinas y las horizontales, que ejercen fenómenos del tipo de inhibición centro a periferia, y llevan a dar nitidez y contornos diferenciados a lo que vemos. Además hay fenómenos de fabulación, en ellos se están removiendo los cruces de arterias y venas, además se está manipulando “el punto ciego” (sitio de entrada y salida del paquete vasculo-nervioso al globo ocular), de tal manera que al hacerlo, complementan prediciendo lo que debe de registrarse en esa parte de la retina, dependiendo de los campos visuales (recuérdese que al aprender a manejar un vehículo automotriz, una de las primeras indicaciones del instructor es el no hacer caso total a la visión lateral, que es el campo nasal ipsilateral y temporal contra lateral, porque se está utilizando el punto ciego, y no se ve enteramente lo que se supone se está detectando, por lo que se aconseja la detección visual a través de los espejos retrovisores). Además los músculos extrínsecos e intrínsecos del globo ocular están colaborando para que finalmente se ajuste la información que llegará a la cisura calcarina del lóbulo occipital. Este es uno de los ejemplos más claros de lo que se ha denominado control sensorio perceptivo de “arriba hacia abajo”.^{8,12} Las áreas occipitales de manera centrífuga, modulan y completan la información visual de manera inductiva. Lo que ahí sucede no es aún la formación de la imagen, sino un código de frecuencias, que será descifrado en las áreas secundarias o de asociación. Es importante mencionar que ahora es cada vez más claro que la información que llega a la corteza cerebral, poco tiene que ver con el código de frecuencias y el potencial del receptor. Esto es, si hay algo afuera que veo, que escucho, que huelo, pero no es exactamente lo real. Esto vuelve a colocar a la pregunta: “¿es real la realidad?” en el centro de la epistemología que incursiona en las neurociencias o neuro epistemólogos.

En la llamada “ceguera experimental” Alva Noë, nos ilustra con ejemplos, de cataratas congénitas,

del hecho de que tener ojos y retina intactos (una vez que se remueve las cataratas) no es igual a ver bien. Los jóvenes operados después de esta experiencia tienen que llevar un proceso de neuro-rehabilitación, ya que aun cuando están viendo, una vez que se remueve el cristalino opaco, no hay áreas secundarias desarrolladas.³

Una definición de la auto cognición es difícil de exponer a estas alturas, quizás más adelante podamos estructurar un concepto. Pero adelantaremos que se requiere de un nivel de conectividad de la corteza cerebral, entre si y con estructuras subcorticales, para poder tener auto conciencia. Por ejemplo en la fase del sueño delta, no hay una continuidad cortical, y tampoco hay una conciencia clara de los que hacemos, en caso de que se nos despierte en esta etapa del sueño.¹

En el niño esta condición de percatarse de si mismo aparece tardíamente, y va sufriendo una maduración ontogénica que termina en la adolescencia, en lo que popularmente se conoce como “entrar en juicio” y que se corresponde a las últimas conexiones con la corteza prefrontal.¹³

El primer paso, en esta “larga marcha hacia la madurez”, es que pueda distinguir entre él/ella y su madre, para luego integrarse al medio ambiente. En los primeros días se tiene funciones de imitación facial muy limitadas, pero coherentes, sobre todo de caras de adultos cercanos, en especial la madre o nodriza, de la cual percibe incluso olores, temperatura y palabras. A los 9 meses ya puede verse en el espejo e identificarse como él/ella mismo. También puede identificar expresiones de otros y responder a ellas. Al año, equipara el llanto de otros niños y es una señal que activa el llanto en él, es posible que el grupo de las llamadas “neuronas en espejo”, estén activas ya para estas edades. Estas son células que llevan a imitar expresiones y además a interconectarse con los otros, como animales sociales que somos. A los 18 meses ya reconoce su imagen en el espejo y puede entretenerse haciendo gestos frente a ella. A partir de los dos años se pueden seguir instrucciones y reglas de juegos colectivos elementales, aunque

sanamente no siempre se aceptan las reglas.^{13,14} A los cuatro años se percata que hay personas que opinan diferente y las acepta; después de los 5 años ya hay un buen dominio del lenguaje, que le permite generar un diálogo con si mismo. Es interesante destacar que es esta la edad en la que pueden hacer una narración en primera persona de lo que soñaron. Hasta antes de esto pueden hacer una narración pero es difícil que puedan identificar el sueño de lo que sucedió en días previos. Esto es reforzado por la prueba de la “creencia falsa” en donde se valora la capacidad para establecer una relación causa-efecto. Una persona mayor coloca una pelota en un escondite, enfrente de unos niños. Otra persona llega y mueve la pelota en una segunda posición. Al regresar la primera persona, y preguntar a los niños en donde debe de buscar la pelota, los niños menores de cuatro años dirán que en el primer sitio en donde esa primera persona la escondió. La relación es: persona con determinadas características dejó la pelota en espacio número uno, por lo tanto ahí debe de estar.¹³ La auto cognición puede ser estimulada si se pide al niño que mantenga una conversación consigo mismo, por periodos cortos, por ejemplo de 10 a 30 minutos. Esto es sin embargo difícil antes de los cinco años, algunos niños utilizan al amigo o amigos imaginarios. Las lesiones de la zona orbitofrontal, dificulta en mucho esta meta-comunicación. La auto cognición también abarca el cuerpo, aunque esto no ocurre de manera homogénea. Tenemos una noción de donde está nuestro cuerpo en el espacio y del estado de las diferentes partes del cuerpo, en especial de las que no ayudan a movernos. Este sentido especial se llama propiocepción, tiene dos modalidades: conciente e inconsciente. El primero me informa sobre el sitio en el cual coloco los dedos en las teclas, la presión que debo de ejercer en ellas. El segundo, le informa a la médula espinal de estado de semi-contracción o relajación de los músculos de mis dedos.¹⁵ La función de auto cognición esta vinculada a diversos procesos, lo mismo que puede estar afectada por varias situaciones identificadas hasta ahora: anomalías genéticas, destrucción o alteración de las vías o mapas cerebrales, desarrollo de conexiones dendríticas, conocidos en inglés como prunning; amplificación de las

señales sensoriales excesivamente; no amplificar las señales: adaptación de las señales; daño tóxico y supresión activa de la señal.^{16,17}

La necesidad de integridad cerebral para la auto cognición

La auto cognición es una propiedad emergente del cerebro humano. Los circuitos cerebrales que generan este tipo de conocimiento son múltiples y multidimensionales en sus propiedades físicas y funcionales. Esta certeza está justificada por los miles de reportes sobre accidentes en donde las víctimas sobrevivieron. Además de esos circuitos, se requiere que estos trabajen, en su estado máximo de eficacia, para la cual se requiere de una regulación o afinación de las sinapsis. Tenemos evidencias de que el sueño tiene un impacto sobre la sinaptogénesis. Este es el proceso en el que se hace nuevas conexiones entre las neuronas. Pequeños botones, llamados espículas, sufren modificaciones durante esta fase del dormir. Esta hipótesis ha sido desarrollado por el grupo de la Universidad de Madisson,^{18,19} que proponen que una de las funciones del sueño de ondas lentas, es decir la fase en donde hay menos actividad cerebral, pero sobre todo cortical, es cuando, después de una vigilia prolongada, en la que se han creado nuevas sinapsis, y un incremento de la red nerviosa. El sueño de ondas lentas, es una actividad que se observa en el EEG con ondas de 0.5 a 4.5 Hz. Esta fase del sueño, se regula en función de la calidad de la vigilia previa (hipótesis del tipo de la homeostasis: a mayor cantidad de vigilia mayor calidad de sueño, esto es aumento de ondas lentas). La vigilia está asociada a un estado de potenciación y utilización de la sinapsis, mientras que en el sueño de ondas lentas se busca una recuperación que en términos bioquímicos a nivel de la sinapsis es bajar la densidad de los receptores y recuperar su afinidad por sus ligando.³ Por lo tanto, el sueño tiene al menos una función, de regular el proceso plástico cerebral. Sin embargo, la corteza cerebral no puede estar inactiva por periodos largos, ya que se crea una dificultad en la activación ulterior. Esta sería una de las funciones del sueño de movimientos oculares rápidos o sueño MOR, activar periódicamente a lo largo del sueño (cada

90 a 120 minutos) a la corteza cerebral, que ha estado parcialmente desconectada entre si, en un estado modular, de zona activas y relativamente inactivas (cargando glucosa).

El sueño de ondas lentas o estadio III, en el ser humano tiene como una característica el poseer poca actividad mental, por lo menos al despertar a personas en esta fase del sueño, no es común que reporten estar ensoñaciones, se muestran confusos y esta es la fase en la que los niños presentan terrores nocturnos y sonambulismo. La persona puede incluso, no recordar al día siguiente que se le despertó en sueño delta. Un grupo de investigadores encontró que la corteza cerebral, parece estar fragmentada en el sueño de ondas lentas. Ellos utilizaron la estimulación transcraneal magnética, aplicada a la zona pre-motora (área 6) y la actividad EEG se registró con la técnica de alta densidad de electro encefalografía. En estado de despierto, los sujetos voluntarios estimulados, en la zona frontal generaban corrientes que llevaban a cambios a diferentes áreas de la corteza, ipsi y contralaterales, sin embargo, en sueño de ondas lentas no se da esa conectividad, el estímulo magnético transcraneal, se detiene en el sitio en donde se administra, por lo que se supone que puede estar ocurriendo una parcelación o pérdida de la continuidad cortical. En el sonambulismo pero sobre todo en los terrores nocturnos el niño de incorpora gritando, con manifestaciones neurovegetativas intensas, de tipo sudoración, palidez, midriasis, y no reconoce a sus familiares, y ante un espejo no se reconoce a si mismo, condición que refuerza la idea de al continuidad cortical como un elemento clave en la auto cognición.¹⁸ La sinapsis, el paradigma de la investigación en neurociencias clínica está dando ya paso a un concepto más holístico, el denominado conectoma, y que sería una manera organizada, en la que diferentes neuronas conforman circuitos con unas funciones específicas. Estos se pueden estudiar desde aéreas localizadas en el cerebro, hasta conexiones ipsi y contralaterales, todo lo cual nos proporciona una imagen funcional e integrativa del sistema nervioso. Una neurona y la complejidad de sus sinapsis no son aún un terreno útil para explicar los aspectos cognitivos

en la dimensión de la conducta humana, entonces el sistema de funcionamiento para cuestiones tan complejas como el auto reconocimiento debe de estar utilizando una serie de circuitos, que esperan ser descubiertos en las próximas décadas.²⁰⁻²²

Por circuitos neuronales, nos referimos a un conjunto de células nerviosas que están acopladas para una o mas funciones. El concepto de conectoma, implica unidades discretas de funcionamiento neuronal acoplado.^{21,22}

El fenómeno de la autoscopía

La experiencia de verse, ya sea en el estado de dormido o en el estado de despierto, es una experiencia inquietante, pero al mismo tiempo aleccionadora. La propuesta que se hace es que nuestra percepción de cómo somos en cuanto a lo físico, esta totalmente centrada en el funcionamiento cerebral, es decir somos, nos vemos y percibimos, como un conjunto de estados cerebrales, y con un estado de sesgo o prejuicio, hacia nosotros mismos. La auto imagen que tenemos de nosotros y de los demás no corresponde a lo que está en el exterior. Se han descrito que las experiencias de cercanía a la muerte, están acompañadas por autoscopía, similar a la que se observa en el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR).²³

La autoscopía es una percepción, en teoría de nosotros mismos, un tipo de alucinación. Pero lo que ocurre es que nos alucinamos de maneras muy diversas. La experiencia de verse fuera del cuerpo (saber que somos nosotros mismos y al mismo tiempo percibirse como un espectador, es a lo que se le conoce como autoscopía. En el sueño hay por lo menos dos tipos de estos fenómenos: (a) durante el sueño MOR y (b) fuera de este tipo de sueño. En el caso del sueño MOR la autoscopía puede estar integrada dentro del campo de lo que se esta soñando,²³ o ser parte de un fenómeno de transición entre el sueño MOR y el despertar, que llamamos parálisis del sueño.

La experiencia de verse es una experiencia muy frecuente en la mitología, tradiciones populares y

en experiencias espirituales. Una de las funciones en las cuales se reporta con más frecuencia la autoscopía es el dormir. La experiencia en este sentido es anecdótica, y no existe un método confiable que permita su estudio.²⁴

La autoscopía ha sido estudiada más como un fenómeno parapsicológico, que como la suma de los mapas que el cerebro tiene de nosotros mismos. Por ejemplo, “la experiencia de cercanía de muerte” y fenómenos de experiencias de “estar fuera del cuerpo”. Se le ha connotado como un fenómeno extraño, y también vinculado a una serie de alteraciones neuropsiquiátricas, como la epilepsia, narcolepsia y en formas de psicosis. En la narcolepsia, gran parte de los fenómenos alucinatorio tan vívidos, llamados alucinaciones hipnagógicas e hipnagógicas, son situaciones en donde la persona se visualiza intentando avisar a la persona que duerme a un lado, de lo que le sucede.^{15,25-27} Sin embargo, todas las noches tenemos fenómenos de autoscopía durante las ensoñaciones, esto es ya sea que nos veamos como nosotros mismos, o como otras personas que asumimos somos, o inclusive animales. En este contexto no nos percatamos ni tampoco hay alarma, pero es una experiencia cotidiana. Si una función de la actividad onírica es recrear realidades virtuales, ciertamente somos los protagonistas.

La experiencia que es más angustiante es la de la autoscopía en la parálisis de sueño. Situación que se presenta como parte de la narcolepsia, y de manera aislada. La experiencia es mucho muy frecuente, en personas que se acuestan después de las dos o tres de la madrugada, en donde las latencias a sueño primero y luego a sueño MOR hacen que se tenga la vivencia de la parálisis, que corresponde a la atonía muscular que se tiene en sueño MOR, mas el componente alucinatorio. El tener sueño delta, como ya se ha comentado permite bajar la intensidad de la vivencia de lo que se sueña, si por el contrario se tiene sueño MOR de una latencia muy corta, por ejemplo diez minutos después de haberse quedado dormido, la vivencia es muy intensa, al grado que se puede estar totalmente convencido que lo soñado es cierto. La autoscopía en esos casos es parcial, uno

ve su brazo, que se estira en búsqueda de la pareja, además pensamos que le vamos a pedir que nos sacuda, que nos despierte.²³

La parálisis del sueño

Esta es una condición a la cual no somos ajenos. La mayoría de los seres humanos a lo largo de nuestra vida hemos tenido esta experiencia por lo demás desagradable. Un estado de conciencia distorsionada y parálisis motora de todos los músculos del cuerpo con excepción de los que inervan los globos oculares. La sensación de opresión en el tórax se explica porque hay también una baja del tono de los músculos intercostales. Hay autoscopía, presencia de otros entes y en muchos casos fenómenos alucinatorios claros.^{28,29} La forma más frecuente de parálisis de sueño se observa asociada a la tétrada de narcolepsia, junto con los ataques de sueño, cataplexia, alucinaciones hipnagógicas e hipnapómpicas y la parálisis del sueño.³⁰ Sin embargo, y a pesar de que no está enumerada en la clasificación internacional de las alteraciones del dormir en su tercera versión (ICSD-3), ni en la clasificación internacional de las enfermedades (ICD-10), si hay una forma primaria,

sin que se presenten datos de narcolepsia y con una alta frecuencia en familiares de primera grado.^{31,32}

La llamada parálisis del sueño recurrente primaria, se ha reconocido en diferentes culturas con un componente sobrenatural. Se le considera en esta forma aislada como un tipo de parasomnia asociada al sueño MOR. En un rango de 21% a 24% hay alucinaciones hipnagógicas e hipnapómpicas. En estudios polisomnográficos se ha observado vinculados al sueño MOR, solo que disociado de su forma tradicional, porque aquí el paciente tiene una conciencia parcial, se percibe incluso tratando de despertar.

Hay evidencias históricas con respecto a que la parálisis de sueño, fue mucho tiempo confundida como un tipo de pesadilla, de hecho el cuadro de Henry Fuselli, que recibe el nombre de “nightmare”, parece corresponder a una parálisis de sueño, en donde una doncella dormida en una posición precaria (su cabeza cuelga del lecho), mientras que en su tórax descansa un íncubo, y entre las cortinas de la habitación de percibe el ingreso de una yegua con ojos desorbitados (*figura 1*).

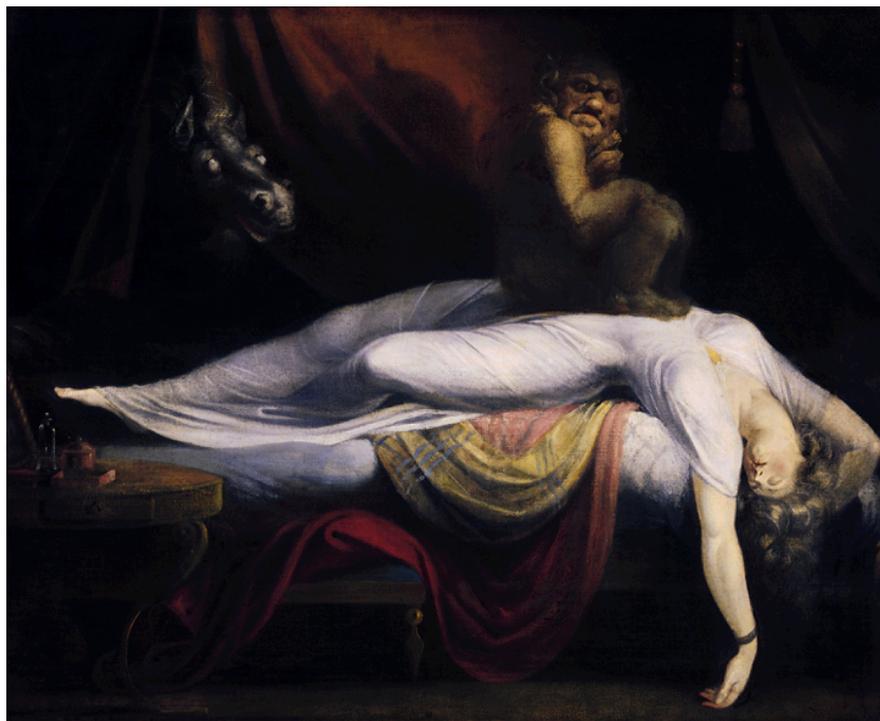


Figura 1. The nightmare Henry Fusseli

Existen otras condiciones médicas asociadas a la parálisis de sueño como son la apnea del sueño, el uso de algunos medicamentos que aumentan el sueño delta, el dormir excesivamente o fuera de horarios, como parte del estrés postraumático.^{28,31,33,34} En pacientes con uso excesivo de alcohol o cafeína, se han reportado episodios de parálisis del sueño.

Teorías biológicas sobre la parálisis del sueño

Las neuronas de la región tegmental mesencefálica, concretamente los núcleos lateral dorsal tegmental (LDT) y pedúnculo pontino tegmental (PPD), que transmiten con acetilcolina, desempeñan un papel de promotores del sueño MOR, una vez que la inhibición de neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas del puente y piso del cuarto ventrículo respectivamente, bajan su frecuencia de actividad al inicio del sueño MOR. Por esta razón se les llama REM-off. Es muy probable que al disminuir el tono inhibitorio de las neuronas REM-off, las colinérgicas de los núcleos PPT y LDT, se activen (REM-on) y estimulen una región llamada reticularis pontis oralis, y una serie de señales ascendentes (desincronización EEG, movimientos oculares, ondas ponto-geniculo-occipitales o PGO), y descendentes (Atónia muscular).¹

En la parálisis del sueño, hay una yuxtaposición de la atonía con las alucinaciones oníricas, que proporcionan una falsa señalización al paciente, de que está despierto y no se puede mover.

Algunas de las condiciones que se asocian con mayor frecuencia de parálisis primaria de sueño son:

1. Privación del dormir, en las etapas de rebote de sueño, en especial cuando se ha privado de sueño MOR por un tiempo prolongado, como puede ser el caso de los pacientes con apnea de sueño y que inician el uso de CPAP, hay un rebote de sueño MOR, porque las personas con apnea obstructiva se privan de sueño MOR por la atonía muscular.^{35,36}
2. Interrupciones múltiples del sueño. Esto es por cuestiones laborales, movimiento periódico

de las extremidades, apnea del sueño, medicamentos estimulantes.³⁷

3. Fallas en la higiene de sueño, con cambios de horarios frecuentes, residentes de especialidades médicas, empleados de transportes públicos, enfermeras, policías, etc.³⁸ En Japón hay una alta prevalencia de parálisis de sueño en este tipo de trabajadores.³⁹
4. Algunas posiciones durante el sueño, favorecen la parálisis, por ejemplo decúbito, es mucho más frecuente, sobre todo en personas con sobrepeso.³⁹
5. Asociada a problemas psiquiátricos, ataques de pánico y la más frecuente es el síndrome de estrés postraumático, en donde hay una hiperactividad noradrenérgica, de tal manera que los pacientes están teniendo una gran fragmentación del dormir y en especial del sueño MOR, si a esto se agrega un estado de somnolencia por la cronicidad del fenómeno, no es raro encontrar pacientes con esta condición que eviten dormirse para no tener pesadillas y/o parálisis del sueño.³³

El diagnóstico diferencial es con pesadillas, las cuales también ocurren durante el sueño MOR, sin embargo la temática en estas últimas es diversa y pocas veces se restringen a sensación de opresión en tórax con incapacidad de movimientos. Al despertar de una pesadilla, aun cuando se pueda tener un estado de hiperactividad neurovegetativa, no hay siempre una clara memoria del evento previo. En las parálisis de sueño, siempre hay un recuerdo del evento en detalle y de la sensación de ahogo.

Jorge Luis Borges, en una de sus conferencias sobre las pesadillas, habla de estas y de la parálisis del sueño, y sus raíces lingüísticas y de cómo en la literatura y la poesía se entremezclan parálisis de sueño y pesadillas, quizás por su común denominador: La angustia onírica: "El nombre español no es demasiado venturoso: el diminutivo parece quitarle fuerza. En otras lenguas los nombres son más fuertes. En griego la palabra es efiates: Enaltes es el demonio que inspira la pesadilla. En

latín tenemos el incubus. El ícubo es el demonio que oprime al durmiente y le inspira la pesadilla. En alemán tenemos una palabra muy curiosa: Alp, que vendría a significar el elfo y la opresión del elfo, la misma idea de un demonio que inspira la pesadilla. Y hay un cuadro, un cuadro que De Quincey, uno de los grandes soñadores de pesadillas de la literatura, vio. Un cuadro de Fussele o Füssli (era su verdadero nombre, pintor suizo del siglo dieciocho) que se llama *The Nightmare*, La pesadilla. Una muchacha está acostada. Se despierta y se aterra porque ve que sobre su vientre se ha acostado un monstruo que es pequeño, negro y maligno. Ese monstruo es la pesadilla. Cuando Füssli pintó ese cuadro estaba pensando en la palabra Alp, en la opresión del elfo. Llegamos ahora a la palabra más sabia y ambigua, el nombre inglés de la pesadilla: *the nightmare*, que significa para nosotros “la yegua de la noche”. Shakespeare la entendió así. Hay un verso suyo que dice “I met the night mare”, “me encontré con la yegua de la noche”. Se ve que la concibe como una yegua. Hay otro poema que ya dice deliberadamente “the nightmare and her nine foals”, “la pesadilla y sus nueve potrillos”, donde la ve como una yegua también. Pero según los etimólogos la raíz es distinta. La raíz sería *niht mare* o *niht maere*, el demonio de la noche. El doctor Johnson, en su famoso diccionario, dice que esto corresponde a la mitología nórdica —a la mitología sajona, diríamos nosotros—, que ve a la pesadilla como producida por un demonio; lo cual haría juego, o sería una traducción, quizá, del *efialtes* griego o del *incubus* latino”.

Conclusión

En todo lo expuesto, hay un factor común, se requiere de una conexión continua de la corteza cerebral para tener un estado de continuidad y auto-conciencia, en los fenómenos comentados: terrores nocturnos, parálisis de sueño, sensación de muerte inminente, hay un ruptura de esa continuidad. Al parecer el lóbulo frontal en la porción posterior y la anterior del parietal derecho, son claves para esto, es posible que la desconexión se de en el sueño no MOR. Por otro lado, en psiquiatría y neurología tenemos una serie de síndromes en donde hay una parcelación de la conciencia, de la integridad corporal o de estados oniroides, en donde el paciente no hace un prueba de realidad clara como es el caso de la parálisis de sueño, un fenómeno de conciencia durante el sueño MOR, al cual no se le ha dado mucha importancia clínica, quizás por ser común a los seres humanos, sin que sea una enfermedad, aun cuando en formas severas o con un frecuencia elevada, si se requiere del manejo médico, que entre otras cosas lleve a limitar la ansiedad y la sensación de perder el control sobre el dormir y el soñar.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Thompson E. Waking, dreaming, being: self and consciousness in neuroscience, meditation, and philosophy. Columbia University Press, 2015.
2. Lohmar D, Yamaguchi I. On time: new contributions to the Husserlian phenomenology of time. Springer, 2010.
3. Laureys S, Tononi, G. The neurology of consciousness : cognitive neuroscience and neuropathology. 1st edn. Elsevier/Academic Press, 2009.
4. Bagshaw AP, Rollings DT, Khalsa S, Cavanna AE. Multimodal neuroimaging investigations of alterations to consciousness: the relationship between absence epilepsy and sleep. *Epilepsy Behav* 2014; 30: 33-37.
5. Cartmill M. Do horses gallop in their sleep? Consciousness, evolution, and the problem of animal minds. *James Arthur Lect* 1996; 66: 1-23.
6. Midgley M. The myths we live by. Routledge, 2003.
7. Sahyoun C, Floyer-Lea A, Johansen-Berg H, Matthews PM. Towards an understanding of gait control: brain activation during the anticipation, preparation and execution of foot movements. *Neuroimage* 2004; 21: 568-575.
8. Plichta MM, et. al. Simultaneous EEG and fMRI reveals a causally connected subcortical-cortical network during reward anticipation. *J Neurosci* 2013; 33: 14526-14533.
9. Gallagher S, Hutto DD, Slaby J, Cole J. The brain as part of an enactive system. *Behav Brain Sci* 2013; 36: 421-422.
10. Froese T. Enactive neuroscience, the direct perception hypothesis, and the socially extended mind. *Behav Brain Sci* 2015; 38: e75.
11. Froese T, McGann M, Bigge W, Spiers A, Seth AK. The Enactive Torch: A New Tool for the Science of Perception. *IEEE Trans Haptics* 2012; 5: 365-375.
12. Chennu S, Bekinschtein TA. Arousal modulates auditory attention and awareness: insights from sleep, sedation, and disorders of consciousness. *Front Psychol* 2012; 3: 65.
13. Piaget J. The relation of affectivity to intelligence in the mental development of the child. *Bull Menninger Clin* 1962; 26: 129-137.
14. Piaget J. The future of developmental child psychology. *J Youth Adolesc* 1974; 3: 87-93.
15. Bolognini N, Ladavas E, Farne A. Spatial perspective and coordinate systems in autoscopia: a case report of a "fantome de profil" in occipital brain damage. *J Cogn Neurosci* 2011; 23: 1741-1751.
16. Kimmel M, Irran C, Luger MA. Bodywork as systemic and inter-enactive competence: participatory process management in Feldenkrais (R) Method and Zen Shiatsu. *Front Psychol* 2014; 5: 1424.
17. Liu J, Perry J. Consciousness and the self: new essays. Cambridge University Press, 2012.
18. Siclari F, Larocque JJ, Postle BR, Tononi G. Assessing sleep consciousness within subjects using a serial awakening paradigm. *Front Psychol* 2013; 4: 542.
19. Tononi G, Massimini M. Why does consciousness fade in early sleep? *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1129: 330-334.
20. Picchioni D, Duyn JH, Horowitz SG. Sleep and the functional connectome. *Neuroimage* 2013; 80: 387-396.
21. Atasoy S, Donnelly I, Pearson J. Human brain networks function in connectome-specific harmonic waves. *Nat Commun* 2016; 7: 10340.
22. Chow HM, et. al. Rhythmic alternating patterns of brain activity distinguish rapid eye movement sleep from other states of consciousness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 10300-10305.
23. Blanke O, Landis T, Spinelli L, Seeck M. Out-of-body experience and autoscopia of neurological origin. *Brain* 2004; 127: 243-258.
24. Grotstein JS. Autoscopia: the experience of oneself as a double. *Hillside J Clin Psychiatry* 1983; 5: 259-304.
25. Tadokoro Y, Oshima T, Kanemoto K. Postictal autoscopia in a patient with partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 9: 535-540.
26. Zamboni G, Budriesi C, Nichelli P. "Seeing oneself": a case of autoscopia. *Neurocase* 2005; 11: 212-215.
27. Maillard L, Vignal JP, Anxionnat R, Taillandier Vespignani L. Semiologic value of ictal autoscopia. *Epilepsia* 2004; 45: 391-394.

28. Stores G. Sleep paralysis and hallucinosis. *Behav Neurol* 1998; 11: 109-112.
29. Tagliazucchi E, Behrens M, Laufs H. Sleep neuroimaging and models of consciousness. *Front Psychol* 2013; 4: 256.
30. Kobayashi Y, et. al. [Narcolepsy manifesting initially as cataplexy and sleep paralysis: usefulness of CSF hypocretin-1 examination for early diagnosis]. *Rinsho Shinkeigaku* 2002; 42: 233-236.
31. Buzzi G, Cirignotta F. Isolated sleep paralysis: a web survey. *Sleep Res Online* 2000; 3: 61-66.
32. Dahlitz M, Parkes JD. Sleep paralysis. *Lancet* 1993; 341: 406-407.
33. Mellman TA, Aigbogun N, Graves RE, Lawson WB, Alim TN. Sleep paralysis and trauma, psychiatric symptoms and disorders in an adult African American population attending primary medical care. *Depress Anxiety* 2008; 25: 435-440.
34. Takeuchi T. [Sleep paralysis]. *Nihon Rinsho* 1998; 56: 427-432.
35. Paiva T, Attarian H. Obstructive sleep apnea and other sleep-related syndromes. *Handb Clin Neurol* 2014; 119: 251-271.
36. Morris GO, Singer MT. Sleep deprivation: the content of consciousness. *J Nerv Ment Dis* 1966; 143: 291-304.
37. Takeuchi T, Miyasita A, Sasaki Y, Inugami M, Fukuda K. Isolated sleep paralysis elicited by sleep interruption. *Sleep* 1992; 15: 217-225.
38. Penn NE, Kripke DF, Scharff. J. Sleep paralysis among medical students. *J Psychol* 1981; 107: 247-252.
39. Herman J, Furman Z, Cantrell G, Peled R. Sleep paralysis: a study in family practice. *J R Coll Gen Pract* 1988; 38: 465-467.
40. Allen D, Nutt D. Co-existence of panic disorder and sleep paralysis. *J Psychopharmacol* 1993; 7: 293-294.

Revisión

María José Muñoz-Pérez,¹
Daniela Espinosa-Villaseñor²

¹ Facultad de Medicina, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, México.

² Facultad de Psicología, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, México.

Deterioro cognitivo y demencia de origen vascular

Cognitive impairment and vascular dementia

Resumen

La enfermedad vascular cerebral son en la actualidad una de las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo, en especial en personas mayores de 60 años; aproximadamente 60% de los pacientes sobrevivientes presentan secuelas entre las que encontramos el deterioro cognitivo; sin embargo estos no son la única causa de deterioro en las personas adultas. La demencia multiinfarto, la demencia por infarto estratégico, la enfermedad de pequeños vasos son causas comunes de deterioro en las funciones mentales superiores. El deterioro cognitivo es la pérdida o disminución en alguna de las funciones mentales superiores y puede tener su origen en distintas enfermedades o puede observarse como consecuencia del envejecimiento normal del cerebro, sin embargo en ciertas ocasiones el deterioro es la antesala de una enfermedad demencial. En el caso del deterioro de origen vascular, los accidentes vasculares cerebrales son la principal causa en la pérdida de alguna función ejecutiva, en donde la memoria, la atención y el lenguaje son las afectadas con mayor frecuencia y donde además secundario a la localización de la lesión se podrán observar diferentes síndromes psiquiátricos.

Palabras clave

Demencia vascular, deterioro cognitivo vascular, enfermedad vascular cerebral

Abstract

Cerebrovascular disease is now one of the leading causes of death and disability in the world, especially in people over 60 years old. Approximately 60% of the surviving patients have some sequelae such as cognitive impairment; however these are not the only cause of deterioration in adults. Multi-infarct dementia, dementia due to strategic infarcts, small vessel disease, among others, is common causes of cognitive impairment in higher mental functions. Cognitive impairment is the loss or decrease in any of the higher mental functions; It can be caused by different diseases or can be seen as a consequence of normal aging of the brain, however at times the deterioration is the beginning of a dementing illness. In the case of deterioration of vascular origin, cerebral vascular accidents are the leading cause in the loss of any executive function, where memory, attention and language are affected more frequently and secondary to the location of the injury may observe different psychiatric syndromes.

Keywords

Cerebrovascular disease, vascular cognitive impairment, vascular dementia

Correspondencia:

Daniela Espinosa Villaseñor.
21 Sur 1103, Colonia Barrio de Santiago, C.P. 72410, Puebla, México.
Teléfono: 2299400.
Correo electrónico: daniela.espinosa@upaep.mx

Introducción

La enfermedad vascular cerebral (EVC) aguda se puede definir como un síndrome clínico caracterizado por una serie de manifestaciones neurológicas focales secundarias a la interrupción súbita del flujo sanguíneo cerebral (FSC),^{1,2} en cualquier parte del parénquima y que puede resultar en déficits sensoriales, motores, psicopatológicos y cognitivos;³ podemos clasificar a la EVC en dos tipos; el tipo isquémico y el tipo hemorrágico, el primero ocurre como consecuencia de la oclusión de una arteria cerebral que por lo general da como resultado una isquemia focal que puede darse en forma de un ataque isquémico transitorio (AIT) o como un infarto cerebral dependiendo si los síntomas remiten o no antes de las 24 horas después del inicio;⁴ el segundo ocurre por la ruptura de alguna arteria que da origen a una hemorragia en el parénquima cerebral.⁵ El tipo de EVC más frecuente es el isquémico (85%) en especial en la población de edad avanzada (mayores de 65 años).²

La EVC es actualmente la segunda causa de muerte en personas mayores de 60 años y la quinta causa de muerte en personas entre los 15 y los 59 años;⁶ Además de ser la principal causa de discapacidad no secundaria a traumatismo en adultos alrededor del mundo de todos los pacientes con EVC aproximadamente el 60% presentaran secuelas menores, y entre el 30 y 40% tendrán alguna secuela severa.^{5,7} En los ancianos, las secuelas de la EVC se asocian tanto a discapacidad física como a la aparición de síntomas psiquiátricos o algún grado de deterioro cognitivo (DC), se ha observado que hasta un 46% de los pacientes que han sufrido una EVC tienen rendimiento por debajo del promedio en las pruebas neuropsicológicas extensas.⁸

Fisiopatología de la muerte neuronal durante una EVC isquémica

Durante un infarto cerebral, ya sea de pequeña o gran extensión, las células atraviesan varias fases que de no restablecerse el flujo sanguíneo llevarán a la muerte neuronal. Es bien sabido que no toda la región que se afecta durante un infarto cerebral

sufre el mismo déficit de flujo, la zona de penumbra conserva un FSC de 15 a 35 ml/100 g/min mientras que la zona de infarto maneja de 10 a 15 ml/100 g/min; por lo tanto la gravedad del mismo disminuye desde el foco isquémico hacia la zona de penumbra, ya que esta última conserva cierto flujo sanguíneo cerebral mayor, aunque no normal (55 ml/100 g/min).^{9,10} Después de que se ha iniciado el infarto los acontecimientos bioquímicos que tienen lugar en las neuronas llevan desde la pérdida de energía ocasionada por la interrupción de la fosforilación oxidativa y un déficit de producción de trifosfato de adenosina (ATP) hasta la muerte celular.¹ Al tener una menor producción de ATP, la bomba sodio-potasio ATPasa y otras bombas que dependen de él, dejan de funcionar y consecuentemente los gradientes iónicos de membrana sufren desequilibrio, creando uno de los principales caminos de la muerte celular en el infarto isquémico. Estos cambios en los iones intra y extracelulares provocan una despolarización exagerada de las neuronas, que a su vez inducen un aumento de glutamato extracelular, lo que tiene como consecuencia la hiperexcitación de varios receptores neuronales como el N-metil-D-aspartato (NMDA) y receptores del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA); al mismo tiempo ocurre un aumento en el calcio intracelular (tanto por la hiperexcitación, como por el fallo en las bombas de iones), el sodio y agua (que llevarán eventualmente a edema citotóxico).^{9,11}

El exceso de calcio activa a la proteasas ocasionando daño al ADN y al citoesqueleto; además de peroxidasas y fosfolipasas, lo que provoca la liberación de radicales libres y lisis de fosfolípidos de la membrana celular, dañándola y llevando a la célula a una muerte por necrosis. Por otro lado el aumento en el calcio intracelular se refleja en un incremento del calcio mitocondrial y en retículo endoplasmático, lo cual desencadena la apoptosis neuronal.^{9,11,12} En una EVC isquémica, la disminución del FSC deja a las células sin sus principales sustratos de energía (oxígeno y glucosa) lo que inicia la cascada de eventos que llevarán a su muerte.

Deterioro cognitivo

El concepto de deterioro cognitivo (DC) involucra una pérdida o disminución en el rendimiento de por lo menos una de las funciones mentales superiores: memoria, atención, concentración, orientación espacial y temporal, pensamiento abstracto, planificación y ejecución, lenguaje y fluencia verbal, juicio y razonamiento, cálculo, habilidad constructiva y aprendizaje; y supone una baja con respecto al funcionamiento previo de las habilidades y capacidades aprendidas, lo que no siempre es demostrable, ya que en la práctica clínica es difícil documentar el nivel de funcionamiento previo que se tenía de las habilidades; sin embargo existen actualmente varias pruebas que pueden ayudar en el diagnóstico del DC.^{13,14}

Podemos clasificar al deterioro cognitivo como leve (DCL) y demencia; el deterioro cognitivo leve a diferencia de las demencias, involucra un déficit en la memoria que puede tener o no alteraciones en otras funciones mentales, pero que no afecta de manera importante el desempeño del paciente en su vida diaria, aunque este déficit leve puede evolucionar hacia la demencia; en algunos estudios se calcula que entre 8% y 15% de las personas con DCL evoluciona a la enfermedad de Alzheimer.^{13,15} A diferencia del DCL, la demencia está caracterizada por deterioro cognitivo persistente que sí interfiere con las actividades del individuo; tanto personales como laborales y sociales.¹⁶

A nivel mundial la prevalencia del deterioro cognitivo leve se sitúa entre el 1% y el 28.3%, dependiendo del país y en ocasiones de los métodos empleados para su medición y los pacientes reclutados, de manera similar a la demencia el DCL incrementan conforme avanza la edad; en los grupos de hasta 79 años se calcula una prevalencia de 10%, mientras que a los 89 años se encuentra hasta el 25%.¹⁷ La demencia por su parte y en la mayoría de los estudios se empieza a calcular desde los 60 años y después de esta edad su prevalencia se duplica cada 5 años; encontrándose tasas hasta del 45% en los mayores de 85 años.¹⁸ En cuanto a demencia vascular, se estima que su prevalencia es de 1.5/100,000 habitantes, siendo más frecuente en hombres y es más común en pacientes que han sufrido un infarto cerebral.¹⁹

Deterioro cognitivo vascular

Tanto el deterioro cognitivo de origen vascular (DCV), como la demencia vascular (DV), tienen su origen en las lesiones vasculares o de origen circulatorio sobre el parénquima cerebral, dentro de estas se encierran la demencia multiinfarto, la demencia post-ictus y patología vascular isquémica subcortical; sin embargo no en todos los casos se alcanza la categoría de demencia después de una EVC.^{8,20} Este tipo de deterioro comprende varios cambios cognitivos y conductuales que se relacionan a la patología vascular cerebral y se encuentra caracterizado por deterioro en las funciones mentales superiores, en especial en la atención, además de manifestaciones psiquiátricas como depresión, ansiedad, síntomas psicóticos e insomnio.² Se calcula que posterior a una EVC entre 10% y 35% de los pacientes son afectados por algún grado de deterioro cognitivo de tipo vascular durante los primeros seis meses consecutivos al evento además de las secuelas motoras.²¹

Clasificación de las demencias vasculares

Después de la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular es la segunda causa de demencia en la actualidad, se calcula que durante los tres meses siguientes a una EVC, de 20% a 30% de los pacientes son diagnosticados con demencia;²² para que sea posible establecer un diagnóstico de demencia o deterioro cognitivo vascular, se necesita establecer el déficit mediante pruebas cognitivas, tener sintomatología compatible con enfermedad vascular, comprobar la existencia de una lesión vascular por medio de historia clínica e imagen (tomografía axial computarizada o imágenes de resonancia magnética) y una relación entre ambas (*Tabla 1*).^{20,22} Se debe tomar en cuenta que las demencias vasculares también se presentan con deterioro en funciones ejecutivas, alteraciones en la marcha y signos de focalización neurológica dependiente del área afectada.²³

Existen varios síndromes que se pueden presentar como consecuencia de eventos vasculares isquémicos, resultantes de lesiones de grandes vasos o lesiones de pequeños vasos arteriales con isquemia crónica de la sustancia blanca y que van desde el deterioro cognitivo leve hasta la demencia.²⁰

- A. Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo leve o mayor.
- B. La sintomatología es compatible con una etiología vascular como lo sugiere cualquiera de los siguientes criterios:
 - a. El inicio de los déficits cognitivos presenta una relación temporal con uno o más episodios de tipo cerebrovascular.
 - b. Las evidencias del declive son notables en la atención compleja (*incluida la velocidad de procesamiento*) y en la función frontal ejecutiva.
- C. Existen evidencias de la presencia de enfermedad cerebrovascular en la anamnesis, en la exploración física o en el diagnóstico por la imagen neurológica, consideradas suficientes para explicar los déficits neurocognitivos.
- D. Los síntomas no se explican mejor por otra enfermedad cerebral o trastorno sistémico.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del trastorno neurocognitivo vascular mayor o leve, de acuerdo con el DSM-V.

Demencia multi infarto

También referida como demencia post-ictus. Este tipo de demencia fue descrita por Hachinski en la década de los setentas y es la más común de las demencias vasculares; es ocasionada por destrucción del parénquima cerebral resultante de la oclusión arterial cerebral, tanto cortical como subcortical de vasos arteriales pequeños y grandes. Por lo general la obstrucción se ubica en las grandes arterias, y es causada por trombosis aterosclerótica o embolia cardiogénica y no puede ser ligada a un vaso o grupo de vasos específicos.^{20,23-25} La presentación clínica de este tipo de demencia y su déficit cognitivo aún no están bien establecidos, aunque se puede observar un deterioro variable de las funciones ejecutivas, ya sea de manera precoz o tardía y que no es de manera uniforme, es decir, que mantiene un “patrón parchado” de acuerdo a las áreas que se van afectando, conservando ciertas funciones y teniendo un deterioro severo en otras.²³ El curso de la demencia es progresivo como en la enfermedad de Alzheimer y los efectos de los ictus son acumulativos en el deterioro.

Demencia por infarto estratégico

Este tipo de demencia está constituida por infartos en áreas específicas corticales o subcorticales relacionadas con las funciones ejecutivas y el

comportamiento.^{23,26} Este tipo de demencia tiene un inicio abrupto o con un déficit escalonado de las funciones ejecutivas; dado que en muchas ocasiones son infartos únicos, las manifestaciones motoras pueden ser de gran ayuda en la orientación del diagnóstico, tanto del infarto estratégico, como de la demencia post-infarto, sin embargo en algunos pacientes no existen otras manifestaciones más que las conductuales, en cualquier caso la obtención de imágenes por tomografía o resonancia magnética es de gran utilidad para la localización de la lesión y para descartar otras causas de demencia o cambios conductuales y cognitivos.^{23,27} De acuerdo a Hoffman y cols. los déficits cognitivos resultantes de infartos estratégicos se derivan de 5 regiones: Pre-frontal subcortical (función ejecutiva), hemisférica izquierda (afasias), hemisférica derecha (agnosias, heminegligencia y aprosodias), hipocampal límbica (déficit de memoria y trastornos emocionales) occipitotemporal (procesamiento visual complejo) y mixtos.²⁸ Así, dependiendo del área afectada, se tendrán diferentes resultados para el paciente.

Demencia por enfermedad isquémica de pequeñas arterias

En este grupo se incluyen las lesiones corticales y subcorticales secundarias a infartos lacunares, lesiones difusas en la sustancia blanca y lesiones

en la enfermedad de Binswagner.²⁹ En el aspecto cognitivo, la enfermedad de pequeños vasos se caracteriza por un déficit en la velocidad procesamiento de la información y de funciones ejecutivas con una preservación relativa de la memoria episódica; esta es una de las formas más comunes de deterioro cognitivo de origen vascular en las personas mayores y hasta el momento se cree que es secundaria a la interrupción de las vías de conducción de la sustancia blanca que conectan los procesos cognitivos.³⁰

La enfermedad de Binswagner, se compone de demencia, evidencia de enfermedad cerebrovascular (por imagen e historia clínica) y disfunción subcortical, resultante de una atrofia de la sustancia blanca secundaria a aterosclerosis, en la mayoría de los casos la aparición del cuadro clínico se observa entre los 50 a 59 años de edad y afecta por igual a hombres y mujeres; se le ha asociado a hipertensión arterial sistémica mal controlada, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica.³¹

Al inicio de la enfermedad, los síntomas suelen ser déficit neurológicos focales; en cuanto al síndrome demencial se observa enlentecimiento del pensamiento, apatía, problemas de memoria y pérdida de interés por el medio, mientras la enfermedad progresa pueden aparecer parkinsonismos y su curso aunque puede presentar leves periodos de remisión es crónico y progresivo, a pesar de esto el déficit en la memoria y el déficit intelectual no son tan afectados, lo que permite realizar un diagnóstico diferencial con la enfermedad de Alzheimer.^{29,31}

Deterioro cognitivo vascular, sin demencia post-EVC

Esta clasificación del deterioro cognitivo se refiere a aquellos pacientes que tienen deterioro cognitivo leve secundario a lesiones cerebrovasculares, pero que no cumplen con los criterios de demencia, es decir que no existe una alteración en la funcionalidad del paciente a pesar de la disminución en las funciones ejecutivas.³² Este tipo de deterioro engloba los cambios cognitivos y conductuales secundarios a sucesos vasculares cerebrales, sin embargo se diferencia de la enfermedad de

Alzheimer y de la demencia vascular por su especial déficit en la atención, acompañado de la disminución de otras funciones ejecutivas y de la aparición de manifestaciones psiquiátricas (depresión, ansiedad, síntomas psicóticos y trastornos del sueño).³³ Posterior a una EVC, se ha observado que 55% de los pacientes muestran deficiencias en al menos una función cognitiva; 51% presentan síndromes frontales y hasta el 40% tienen una disfunción cognitiva importante. Además de la disfunción cognitiva, el DC en la enfermedad cerebrovascular se ha relacionado con ciertos resultados negativos como: incremento en la mortalidad y disminución en la recuperación de las funciones.³⁴ Leśniak y cols. analizaron la frecuencia del deterioro cognitivo en pacientes post-EVC y encontraron que las funciones afectadas con mayor frecuencia fueron: atención (48.5%) lenguaje (27%) y memoria a corto plazo (24.5%).³⁵

Trastornos psiquiátricos asociados al deterioro cognitivo post-EVC

Además de los tipos de demencia, existen varios trastornos psiquiátricos que se pueden presentar después de una EVC; entre los más comunes podemos encontrar: depresión, psicosis, delirio, síndrome amnésico, ansiedad, síndrome frontal y trastorno orgánico de la personalidad;³⁴ entre ellos la depresión tiene un papel muy importante.^{36,37}

La depresión post-EVC es una de las complicaciones psiquiátricas más comunes, su prevalencia a los tres meses alcanza hasta el 33% de los pacientes y ha sido relacionada con mayor mortalidad, mayor discapacidad, mayor nivel de afección en lenguaje y mayor deterioro cognitivo, entre otros.³⁴

Evaluación y manejo del deterioro cognitivo de origen vascular

La presencia de deterioro cognitivo es muy común durante las primeras semanas que siguen a una enfermedad vascular cerebral y su detección temprana puede ayudar a ajustar el manejo de los pacientes para obtener mejores resultados, la evaluación cognitiva de los pacientes a las dos o tres semanas después del evento tiene la capacidad de predecir el funcionamiento hasta un

año después;^{38,39} además de esto, el conocimiento de la ubicación de la lesión puede contribuir al diagnóstico y por consecuencia a la intervención. Gaillard y cols. evaluaron los déficits cognitivos post-EVC, y observaron que los pacientes con infartos en territorio de la arteria cerebral media tenían mayor disfunción cognitiva.³⁸

Evaluación del deterioro

Para la evaluación del deterioro cognitivo existe diferentes pruebas que han sido estandarizadas en varios países; la Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA) creada en 1996, es recomendada para la medición rápida de deterioro cognitivo leve de diferentes etiologías, entre las que se incluyen la enfermedad vascular cerebral y otras enfermedades vasculares que afectan al parénquima cerebral; este examen evalúa atención, concentración, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, capacidades visuoespaciales, cálculo y orientación y actualmente se encuentra estandarizada para el idioma español.^{40,41}

El Mini Examen Cognoscitivo de Lobo (MEC), la versión adaptada en España del Mini Mental State Examination (MMSE) desarrollado por Folstein, es un cuestionario rápido que permite de manera general establecer el grado de funcionamiento cognitivo del paciente, además de que puede detectar la presencia de demencia y también se ha usado como método de monitoreo para el deterioro de las funciones cognitivas en adultos mayores, sin embargo se aconseja no usarlo como método diagnóstico. Este examen evalúa orientación, memoria, atención, cálculo y lenguaje; y puede emplearse como método de tamizaje para las disfunciones cognitivas.^{42,43}

El test CAMDEX en su versión más reciente (CAMDEX-R), es una evaluación que ayuda a diferenciar la enfermedad de Alzheimer de otros trastornos mentales y del deterioro normal secundario a la edad, además de establecer el diagnóstico de demencia ayuda a medir su progresión y su clasificación.^{44,45}

La Evaluación Neuropsicológica Breve en Español (NEUROPSI), inicialmente creada para población latina, es un test que valora orientación, atención,

concentración, memoria, lenguaje, escritura y lectura, percepción visoespacial y funciones ejecutivas y es capaz de detectar y diferenciar las etapas del déficit cognitivo en especial en la demencia por enfermedad de Alzheimer.⁴⁶ También existe la prueba NEUROPSI atención y memoria, la cual evalúa específicamente los diversos tipos de atención (atención selectiva, sostenida y control atencional) y memoria (memoria de trabajo, de corto y largo plazo para material verbal y visoespacial); esta prueba resulta particularmente útil en la evaluación post-EVC, ya que dos de las principales funciones ejecutivas que se encuentran alteradas en estos pacientes son la atención y la memoria.⁴⁷

La batería Luria-DNA (diagnóstico neuropsicológico de adultos) creada por Manga y Ramos, a partir del material de Luria, previamente organizado por Christensen. Es una prueba que permite evaluar y obtener un perfil psicológico en cinco áreas específicas: visoespacial, lenguaje oral, memoria, intelectual y control atencional.⁴⁸ Es considerada un test sensible, pues ayuda a detectar alteraciones en las funciones cognitivas de las zonas corticales de ambos hemisferios; además permite la comparación de un individuo contra el grupo normativo y ha resultado útil en la evaluación del deterioro cognitivo secundario a daño cerebral.⁴⁹

Manejo

Hasta el momento existen múltiples técnicas utilizadas en el tratamiento del DC después de una EVC. Actualmente se está probando la eficacia de la actovegina como intervención farmacológica en el deterioro cognitivo post-EVC. Otros fármacos neuroprotectores han sido probados, sin embargo aún no existen resultados concluyentes.⁵⁰

La rehabilitación neuropsicológica o cognitiva engloba todas las técnicas, procedimientos y uso de apoyos que se realizan con el fin de que las personas que han sufrido algún tipo de lesión cerebral, alcancen su mejor rendimiento cognitivo, tengan buena adaptación familiar, social y laboral y así puedan en medida de lo posible regresar de manera segura e independiente a sus actividades; las intervenciones están centradas en la combinación de tres elementos principales: Mejoramiento

de los componentes de las funciones ejecutivas, compensación del deterioro de las funciones ejecutivas y métodos adaptativos para aumentar la independencia del paciente.^{51,52}

La rehabilitación del deterioro cognitivo vascular es un proceso personalizado, así, para poder crear un programa adecuado de se deben tomar en cuenta las capacidades mentales previas del paciente, el grado de conciencia que tiene el enfermo sobre su propia enfermedad y el trabajo que se puede realizar en conjunto con la familia y el personal de salud. Además de esto, el neuropsicólogo debe centrarse en las necesidades personales del paciente para crear metas específicas que le permitan mayor funcionalidad.⁵³

Actualmente, existen múltiples técnicas que se pueden emplear durante el periodo de rehabilitación, los ejercicios de lápiz y papel para la estimulación de la atención y memoria acompañados de estrategias compensatorias como el uso de agendas, listas, alarmas y calendarios, entre otros. De manera reciente se han desarrollado ejercicios de estimulación/rehabilitación cognitiva diseñados para consolas de juego o tabletas, que se vuelven fáciles de usar para los pacientes al no necesitar de la escritura y permitir el ajuste del tamaño del texto o adaptarse a pantallas.^{53,54} En una revisión hecha por Lincoln y cols. en 2000 concluyeron que existe evidencia a favor del entrenamiento en cuanto a la atención, sin embargo aunque se observaron mejorías, estas no incrementan la independencia del paciente; por otra parte y de manera específica, las técnicas de atención-centrada han mostrado mayor mejoría sobre la atención post-EVC.^{52,55}

Se pueden encontrar programas de rehabilitación cognitiva ya estructurados, como el córtex y el neuro-cog. Córtex (programa para la estimulación y el mantenimiento cognitivo en demencias) fue creado por psicólogos de la asociación de familiares de enfermos de Alzheimer de Tres Cantos, Madrid y tiene como objetivo mantener y conservar las funciones cognitivas de las personas con algún tipo de demencia por el mayor tiempo posible, este programa está dirigido principalmente para profesionales que trabajan con adultos mayores,

sin embargo puede ser usado por cualquier persona encargada del cuidado de un adulto mayor dependiente; consta de un manual y 700 fichas electrónicas a color de diferentes módulos de acuerdo a la función que se desea trabajar (atención, calculo, funciones ejecutivas, gnosias, lenguaje, memoria, orientación y praxias), las fichas se distribuyen de acuerdo a dos niveles, el primero de fase leve y el segundo de fase moderada; los ejercicios contenidos en estas fichas se ha empleado por 15 años dentro de las aulas de estimulación y mantenimiento cognitivo.⁵⁶

Neuro-Cog: Plataforma de evaluación neuropsicológica y gestión clínica. Es un sistema en línea diseñado para recolectar todos los datos clínicos del paciente, partiendo desde la historia clínica hasta llegar al diagnóstico, creando además informes clínicos de manera automática y bases de datos en hojas de cálculo. Con este sistema se pueden evaluar diferentes tipos de trastornos cognitivos, entre los que se encuentran las demencias; contiene datos del proyecto test de Barcelona y puede ser usado de manera individual o en grupos.

Conclusión

Actualmente la esperanza de vida es mayor que en el pasado, cada año podemos ver incremento en el número de adultos mayores de 60 años, sin embargo con la elevación en la población de esta edad encontramos también un aumento en las enfermedades crónicas; una de ellas es el deterioro cognitivo. Algunos de los orígenes del deterioro cognitivo en esta población son las causas vasculares, la enfermedad vascular cerebral y la enfermedad de pequeños vasos, que provocan alteraciones cerebrales que afectan la función e independencia de las personas; debido a esto, el adecuado diagnóstico de este tipo de deterioro y su intervención, resulta ahora imprescindible en los servicios de salud enfocados a una conservación de la calidad de vida en una población creciente.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Arauz A, Ruíz-Franco A. Enfermedad vascular cerebral. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* 2012; 55: 11-21.
2. Luna-Matos M, Mcgrath H, Gaviria M. Manifestaciones neuropsiquiátricas en accidentes cerebrovasculares. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2007; 45: 129-140.
3. Castellanos Pineda F, Hernández Pérez JM, Zurdo M, Rodríguez Fúnez B, García Fernández C, Cueli Rincón B, Hernández Bayo JM, Bejarano Parra M, Rodríguez Manchón V. Psychopathological disorders and quality of life in patients with brain infarction. *Neurología* 2012; 27: 76-82.
4. Díez E, Del Brutto O, Alvarez J, Muñoz M, Abiusí G. Clasificación de las enfermedades Cerebrovasculares. *Acta Neurol Colomb* 2001; 17: 335-346.
5. Sánchez JR, Cruz C, Trejo JF. Tiempos críticos de trombólisis en pacientes con evento vascular cerebral isquémico en el Hospital Regional Ciudad Madero, PEMEX. *Revista De La Asociación Mexicana De Medicina Crítica Y Terapia Intensiva* 2010; XXIV: 124-131.
6. Rodríguez F, Urzúa A. Funciones superiores en pacientes con accidente cerebro vascular. *Rev. chil. neuropsicol* 2009; 4: 20-27.
7. Arias A. Rehabilitación del ACV: evaluación, pronóstico y tratamiento. *Gaceta Médica de España* 2009; 70: 25-40.
8. Fernández-Concepción O, Rojas-Fuentes J, Pando A, Marrero-Fleita M, Mesa-Barrero Y, Santiesteban-Velázquez N, Ramírez-Pérez N. Deterioro cognitivo después de un infarto cerebral: frecuencia y factores determinantes. *Rev Neurol* 2008; 46: 326-330.
9. Arango-Dávila C, Escobar-Betancourt M, Cardona-Gómez GP, Pimienta-Jiménez H. Fisiopatología de la isquemia cerebral focal: aspectos básicos y proyección a la clínica. *Rev Neurol* 2004; 39: 156-165.
10. Fernández-Gómez FJ, Hernández F, Argandoña L, Galindo MF, Segura T, Jordán J. Farmacología de la neuroprotección en el ictus isquémico agudo. *Rev Neurol* 2008; 47: 253-260.
11. Castillo J. Luces y sombras de la neuroprotección en la isquemia cerebral. *Revista de Neuro-Psiquiatría del Perú* 2001; 64: 95-122.
12. Zarco LA, González F, Casas JC. Tratamiento actual del ataque cerebrovascular isquémico (ACV) agudo. *Univ. Méd. Bogotá (Colombia)* 2008; 49: 467-498.
13. Pérez Martínez VT. El deterioro cognitivo: una mirada previsor. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2005; 21: 1-2.
14. Lobo A, Saz P, Roy JF. Deterioro cognoscitivo en el anciano capítulo 4 proyecto FIS ZARADEMP III: Incidencia de demencias (y depresión) en el anciano y estudio caso-control de casos incidentes p 99-123.
15. Serrano CM, Allegri RF, caramelli P, Taragano FE, Camera L. Deterioro cognitivo leve encuesta sobre actitudes de médicos especialistas y generalistas. *Medicina*. 2007;67:19-25.
16. Nitrini R, Dozzi SM. Demencia: Definición y Clasificación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* 2012; 12: 75-98.
17. Custodio N, Herrera E, Lira D, Montesinos R, Linares J, Bendezú L. Deterioro cognitivo leve: ¿dónde termina el envejecimiento normal y empieza la demencia?. *Anales de la Facultad de Medicina* 2012; 73: 321-330.
18. Pérez MU. Deterioro Cognoscitivo. *Revista del instituto de geriatría*. 221-228.
19. Diagnóstico y tratamiento de la demencia vascular. *Guía de práctica clínica, Guía de referencia rápida*. SEDENA, México.
20. Roman G, Pascual B. Demencia vascular y Deterioro Cognitivo de Origen Vascular. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* 2012; 12: 203-218.
21. Gómez-Viera N, Martín-Labrador M, Ferrer M, Jiménez-Paneque R, Amaro-Hernández A, Muñoz-Navarro S. Factores pronósticos de deterioro cognitivo en pacientes con infarto cerebral. *Acta Neurol Colomb* 2002; 34: 223-231.
22. American Psychiatric Association. *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders*. 5a Edición. Estados Unidos: American Psychiatric Publishing; 2013.
23. Rodríguez PL, Rodríguez D. Diagnóstico del deterioro cognitivo vascular y sus principales categorías. *Neurología* 2015; 30: 223-239.
24. Erkinjuntti T, Gauthier S. The concept of vascular cognitive impairment. *Front Neurol Neurosci* 2009; 24: 79-85.

25. Thal DR, Grinberg L, Attems J. Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain. *Exp Gerontol* 2012; 47: 816-824.
26. de Oliveira LME, Madeira D M, Alves G, Alves CE, Valente LE, Laks J, et al. Vascular dementia by thalamic strategic infarct. *Arq. Neuro-Psiquiatr* 2008; 66: 412-414.
27. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani M, Pasquier F. Posts- stroke dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 752.
28. Hoffmann M, Schmitt F, Bromley E. Vascular cognitive syndromes: relation to stroke etiology and topography. *Acta Neurol Scand* 2009; 120: 161-169.
29. Jato M. Demencia Vascular. *Alzheimer. Realidades e investigación en demencia*, Mayo-Agosto 2001 No. 20.
30. Benjamin P, Lawrence AJ, Lambert C, Patel B, Chung AW, MacKinnon AD, Morris RG, Barrick TR, Markus HS. Strategic lacunes and their relationship to cognitive impairment in cerebral small vessel disease. *NeuroImage Clinical* 2014; 4: 828-837.
31. Rodríguez L, Serra Y. Caracterización clínico-imagenológica de la enfermedad de Binswanger. *Rev cubana med* 2002; 41: 174-177.
32. Gupta M, Dasgupta A, Khwaja GA, Chowdhury D, Patidar Y, Batra A. Behavioural and Psychological Symptoms in Poststroke Vascular Cognitive Impairment. *Behav Neurol.* 2014; 2014: 430128
33. Luna-Matos M, Mcgrath H, Gaviria M. Manifestaciones neuropsiquiátricas en accidentes Cerebrovasculares. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2007; 45: 129-140.
34. Terroni LM, Sobreiro MF, Conforto AB, Adda, CC, Guajardo VD, S. de Lucia MC; Fráguas, R. Association among depression, cognitive impairment and executive dysfunction after stroke. *Dementia & Neuropsychologia* 2012; 6: 152-157.
35. Leśniak M, Bak T, Czepiel W, Seniów J, Członkowska A. Frequency and prognostic value of cognitive disorders in stroke patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 26: 356-63.
36. De la Serna PI. Trastornos psiquiátricos en los accidentes cerebrovasculares. *Revistadelasemg* 2004; 6: 419-425.
37. Gálvez JF. Aspectos neuropsiquiátricos de las enfermedades cerebro-vasculares. *rev.colomb. psiquiatr* 2007; XXXVI: 63-91.
38. Jaillard A, Sylvie G, Le Bas JF, Marc H. Predicting Cognitive Dysfunctioning in Nondemented Patients Early after Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29: 415-423.
39. Dong Y, Slavin MJ, Chan BP, Venketasubramanian N, Sharma VK, Crawford JD, Collinson SL, Sachdev P, Chen CL. Cognitive screening improves the predictive value of stroke severity scores for functional outcome 3-6 months after mild stroke and transient ischaemic attack: an observational study. *BMJ Open* 2013; 3: e003105.
40. Koski L. Validity and Applications of the Montreal Cognitive Assessment for the Assessment of Vascular Cognitive Impairment. *Cerebrovasc Dis* 2013; 36: 6-18.
41. Evaluación Cognitiva Montreal, Instrucciones para la administración y computación de resultados. MoCA Versión 12 de noviembre de 2004 © Z. Nasreddine MD, traducción al español 2006.
42. Evaluación del estado mental y emocional del adulto mayor. Organización Panamericana de la Salud. Módulos de Valoración Clínica. 52-53.
43. Lobo A1, Saz P, Marcos G, Día JL, de la Cámara C, Ventura T, Morales Asín F, Fernando Pascual L, Montañés JA, Aznar S. Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 767-74.
44. Martin R; López S. CAMDEX-R: prueba de exploración Cambridge revisada para la valoración de los trastornos mentales en la vejez: manual. Madrid: TEA Ediciones, 2003.
45. Lanfranco R, Manríquez-Navarro P, Avello L, Canales-Johnson A. Evaluación de la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana: biomarcadores y pruebas neuropsicológicas. *Rev Med Chile* 2012; 140: 1191-1200.
46. Matioli MNPS, Caramelli P. NEUROPSI battery subtest profile in subcortical vascular dementia and Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol* 2012; 6: 170-174.
47. Orozco G, Ostrosky F, Salin R, Borja K. Perfil neuropsicológico en transexuales: efecto del tratamiento de reasignación de sexo. *Rev.chil.neuropsicol* 2011; 6: 34-40.
48. Bausela E. Análisis de la estructura factorial de la batería Luria-DNA en estudiantes universitarios. *Revista de Psicodidáctica* 2007; 12: 143-152.
49. Bausela E. Evaluación neuropsicológica en población adulta; instrumentos de evaluación. *Cuad. Neuropsicol* 2008; 2: 136-149.

50. Guekht A, Skoog I, Korczyn AD, Zakharov V, Eeg M, Vigonius U. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Actovegin in Patients with Post-Stroke Cognitive Impairment: ARTEMIDA Study Design. *Dement Geriatr Cogn Disord. Extra* 2013; 3: 459-467.
51. Lorenzo J, Fontán L. La rehabilitación de los trastornos cognitivos. *Rev Med Uruguay* 2001; 17: 133-139.
52. Xu XD, Ren HY, Prakash R, Vijayadas, Kumar R. Outcomes of neuropsychological interventions of stroke. *Ann Indian Acad Neurol* 2013; 16: 319-28.
53. Mateer Ca. Introducción a la Rehabilitación Cognitiva. En Arango JC. Rehabilitación neuropsicológica. México: Manual Moderno; 2006.1-13.
54. Arroyo-Anlló EM, Díaz-Marta JP, Chamorro J. Técnicas de rehabilitación neuropsicológica en demencias: hacia la ciber-rehabilitación neuropsicológica. *Pensamiento Psicológico* 2012; 10: 107-127.
55. Lincoln NB, Majid MJ, Weyman N. Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 4CD002842.
56. Maroto MA, Blanco V, Berrocosa JL, Sanchez T, Saavedra C. *Cortex, programa para la estimulación y el mantenimiento cognitivo en demencias manual*: Madrid: TEA Ediciones, 2011.

Revisión

Rafael J Salin-Pascual¹

¹Departamento de psiquiatría y salud mental, Facultad de medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

Nuevas estrategias farmacológicas para el manejo del insomnio: Suvorexant, un antagonista de los receptores a orexinas

New pharmacological strategies for the management of insomnia : Suvorexant, one receptor antagonists orexin

Resumen

Las estrategias farmacológicas del manejo del insomnio se han centrado en dos tipos de medicamentos: aquellos que aumentan la inhibición del sistema GABA-A, como son los barbitúricos, benzodicepinas e incluso el alcohol, y aquellos que promueven la interrupción de la señal de alerta de las neuronas histaminérgicas del hipotálamo posterior. A finales del siglo XX se descubrió el sistema de neuropéptidos llamados orexinas o hipocretinas, que corresponden a un par de proteínas cuyas neuronas se localizan de manera predominante en el hipotálamo lateral. Dos años después de que fueron descritos se reportó que en el modelo de narcolepsia de perro doberman, con un patrón hereditario autosómico dominante, existe una mutación del receptor OREX-2. La narcolepsia está caracterizada por ataques de sueño de breve duración, atonía muscular súbita vinculada a aspectos emocionales, alucinaciones hipnagógicas e hipnapómpicas y parálisis de sueño. Una serie de agentes antagonistas de los receptores a orexina se ha probado como hipnóticos. Los antagonistas que se unen a uno solo de los receptores a orexinas se llaman SORAs (single orexin receptor antagonist) y los que actúan sobre los dos subtipos de receptores DORAs (dual orexin receptor antagonist). Hasta hoy se han desarrollado cuatro DORAs: suvorexant, filorexant, SB-649,898 y almorexant. En la presente revisión se exponen los posibles beneficios y riesgos de este tipo de suvorexant, que ha sido aprobado como un hipnótico en Estados Unidos y Japón.

Palabras clave

Benzodicepinas, insomnio, orexinas, suvorexant

Abstract

The pharmacological management strategies for insomnia have focused on two types of drugs: those that increase the inhibition of GABA-A system, such as barbiturates, benzodiazepines and even alcohol, and those promoting signal interruption of histaminergic neurons of the posterior hypothalamus, that are tonic wakefulness related. In the late twentieth century a system of neuropeptides orexin or hypocretin, that corresponding to a pair of proteins whose neurons are located predominantly in the lateral hypothalamus was discovered. Two years later, it was reported that in a natural model of narcolepsy Doberman dog with an autosomal dominant pattern, that there is a mutation of OREX-2 receptor. Narcolepsy is characterized by sleep attacks of short duration, sudden muscle weakness linked to emotional aspects (cataplexy), hypnagogic and hypnopompic hallucinations and paralysis sleep. A series of antagonists of orexin receptors has been tested as hypnotics. Antagonists that bind to one of the two orexin receptors are called SORAs (single orexin receptor antagonist), while there are some that acting on the two receptor subtypes, DORAs (dual orexin receptor antagonist). Until today there have been four DORAs: suvorexant, filorexant, SB-649.898 and almorexant. In the present review the potential benefits and risks of this type of suvorexant, which was recently approved as a hypnotic exposed in the United States and Japan.

Keywords

Benzodiazepines, insomnia, orexins, suvorexant

Correspondencia:

Dr. Rafael J Salin-Pascua.
Departamento de psiquiatría y salud mental, Facultad de medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

Introducción

En la última clasificación de las alteraciones del dormir (International Classification of Sleep Disorders, 2014), en lo referente a la “*alteración por insomnio crónico*”, se ha tenido especial interés en restringir todos los subtipos de insomnio en base a las siguientes consideraciones clínicas: que las dificultades para iniciar o mantenerse dormido estén presentes por lo menos tres veces por semana, en un lapso mínimo de tres meses. Estas dos modificaciones han reducido el porcentaje de personas con insomnio crónico, homogenizar los subtipos posibles de insomnio, mismos que llevaban a una heterogeneidad en cuanto a posibles explicaciones y mecanismos etiológicos, al mismo tiempo que esto ha permitido explorar posibles mecanismos fisiopatológicos comunes, como pueden ser la hiperactividad de los sistemas de alertamiento o despertar.^{1,2}

La reacción del despertar y la reacción de alertamiento son dos procesos que tienen prioridad desde el punto de vista de la supervivencia de los individuos. En ellos, intervienen una serie de estructuras del encéfalo que se distribuyen en el tallo cerebral y el diencefalo.³⁻⁵ Así, las estructuras con predominio de neuronas monoaminérgicas, como son el locus coeruleus (LC) (norepinefrina), rafe dorsal (RD) (serotonina), y estructuras del mesencefalo (ventral tegmental anterior y sustancia negra) (dopamina), intervienen en el mantenimiento de la vigilia atenta. Mientras que otras como el hipotálamo lateral (orexinas), hipotálamo posterior

(histamina), intervienen en el mantenimiento tónico del estar despierto y los núcleos de la transición entre el puente y la protuberancia (tegmental pedúnculo pontino y ventro lateral pedúnculo pontino), (acetilcolina) en la reacción del despertar, que además conlleva el vencer la inercia de la transición de sueño a vigilia que se manifiesta por somnolencia (*tabla 1*). Es claro que otras estructuras con otros sistemas de neurotransmisión, como son los amino ácidos excitatorios y neuropéptidos, también intervienen en estos mecanismos de vigilia, y que responden a eventos precisos del medio ambiente externo o interno al individuo.

Las estrategias farmacológicas para el manejo del insomnio crónico, se han centrado en la potenciación mediante drogas del efecto somnogénico o hipnótico (*tabla 2*). Históricamente se pueden rastrear estrategias analgésicas e hipnóticas con las infusiones de derivados de la papaver somniferum (por ejemplo morfina, codeína) o de la reserpina y de otros preparados basados en la herbolaria. El alcohol etílico presente en todas culturas, ha sido empleado con finalidades ansiolíticas e hipnóticas. La primera sustancia introducida específicamente como medicamento sedante y un poco más tarde como hipnótico fue el bromuro. De 1853 hasta 1900, los únicos fármacos sedantes-hipnóticos disponibles eran el hidrato de cloral, el paraldehído, el uretano y el sulfonal. En 1903 se empezó a utilizar el primer barbitúrico, el barbital, y en 1912 el fenobarbital.⁶

Existen evidencias abrumadoras de que los agonistas de los receptores a benzodiazepinas, localizados en los receptores a GABA-A son eficaces para el

Mantenimiento tónico	Histamina	Hipotálamo posterior
	Orexinas - hipocretinas	Hipotálamo lateral
Mantenimiento - Alerta	Norepinefrina	Locus ceruleus
	Dopamina	
	Serotonina	Área ventral tegmental
Reacción de despertar	Acetilcolina	Rafe dorsal
	Neuropéptidos	Núcleos pedúnculo pontinos y lateral tegmental dorsal. ACTH y hormona estimulante de la ACTH (CRH).

Tabla 1. Mecanismos del despertar

Medicamento	Categoría	Sistemas de neurotransmisión afectados-
Suvorexant	Antagonista de los dos receptores a orexina	Orexinas (hipocretinas)
Ramelteon	Agonista de receptores a melatonina	Melatonina. Aumenta la señal GABA
Zolpidem Zaleplom Zopiclona Eszopiclona	Agonistas no benzodiazepínicos de los receptores GABA-A	GABA
Mirtazapina	Antidepresivo liberador de norepinefrina y serotonina, antagonista de histamina y serotonina (5-HT _{2A})	Serotonina e histamina
Estazolam Bromacepam Clonacepam Alprazolam Triazolam	Benzodiazepinas	GABA
Trazodona	Antidepresivo	Serotonina
Quetiapina	Neuroléptico atípico	Histamina
Olanzapina	Neuroléptico atípico	Serotonina e histamina
Doxepina	Antidepresivo tricíclico	Histamina, serotonina

Tabla 2. Mecanismos de medicamentos utilizados en insomnio

manejo del insomnio. La idea sobrevalorada de que se tienden a abusar como drogas recreacionales en el contexto en el que un médico las prescribe, no está fundamentada. Sin embargo, si existe un abuso de estas sustancias restringida a los llamados poli adictos, que emplean estos compuesto o el alcohol, para contrarrestar efectos secundarios de los estimulantes, drogas primarias de abuso. Es este subgrupo de pacientes que han creado una mala imagen de la prescripción racional de las benzodiazepinas.^{7,8}

Las benzodiazepinas producen una mejoría de los síntomas nocturnos del insomne, al mismo tiempo que una mejor calidad de vigilia. En la conferencia que se llevó a cabo en los Institutos Nacionales de Salud en el año 2005, se concluyó que los agonistas de los receptores a benzodiazepinas (BZD), son las únicas

sustancias con evidencias científicas adecuadas para su empleo en el insomnio crónico. Existe un efecto objetivo en laboratorio de sueño en donde aumenta el tiempo total de sueño, y disminuyen la latencia al inicio de sueño.⁹ Sin embargo, en etapas iniciales suprimen el sueño No-MOR, y a la larga se puede desarrollar tolerancia al efecto hipnótico, sobre todo si se emplean sin el apoyo de estrategias no farmacológicas para el manejo del insomnio crónico, como es el caso de las reglas de higiene de sueño, reestructuración cognitiva respecto al insomnio y terapia cognitivo conductual centrada en insomnio crónico.^{2,10}

Algunos otros agentes aprobados para el empleo en el insomnio crónico son los antidepresivos doxepina y Mirtazapina,¹¹ los agonistas de la melatonina,¹²⁻¹⁴ y el antagonista de orexinas suvorexant; los cuales aún

están con reservas, porque apenas han iniciado sus estudios controlados y la prueba del tiempo, que se refiere a estudios de seguimiento y metanálisis.^{15,16} Algunos otros fármacos utilizados en el manejo del insomnio crónico provienen de grupos como antiepilépticos del tipo de la gabapentina, lamotrigina, gaboxadol, y antipsicóticos atípicos como la olanzapina y quetiapina,¹⁷ estos últimos están indicados en problemas de insomnio crónico secundario a condiciones neuropsiquiátricas.⁸

Orexinas

En 1998 dos grupos de investigadores por separado, descubrieron un tipo de neuropéptidos que eran producidos por las neuronas del hipotálamo lateral. El grupo de la clínica Scripps, les denominó hipocretinas, por su localización en el hipotálamo lateral y su similitud estructural con la hormona secretina (liberada en el tracto gastrointestinal).^{18,19} En Texas el segundo grupo detectó a esos neuropéptidos, que vincularon a la regulación alimenticia y les denominaron orexinas. Este par de neuropéptidos resultaron ser los mismos, con un efecto sobre cultivo de células hipotalámicas de tipo excitatorio. En el curso de los años que siguieron a su descubrimiento se han vinculado a la regulación del ciclo sueño-vigilia, a conducta alimentaria y regulación de energía, actividad motora, conductas de búsqueda de recompensa. En especial, se detectó que en un modelo canino de narcolepsia, con un patrón de expresión autosómico dominante, que había una mutación en el subtipo dos, del receptor a orexina, y que en seres humanos, en donde la narcolepsia no tiene un patrón hereditario, hay también una baja en los niveles de orexinas o hipocretinas detectados en el líquido cefalorraquídeo, e incluso personas con ausencia de los dos neuropéptidos y narcolepsia.¹⁸

La narcolepsia es un trastorno neurológico crónico causado por la incapacidad cerebral de regular normalmente los ciclos de sueño y despertar. En varios momentos del día, las personas con narcolepsia experimentan impulsos fugaces de dormir. Si el impulso se vuelve abrumador, los pacientes se quedan dormidos durante períodos que duran desde unos segundos a varios minutos. En casos raros, algunas personas pueden permanecer

dormidas durante una hora o más. Además de la somnolencia diurna, tres otros síntomas principales caracterizan frecuentemente a la narcolepsia: cataplejía, o la pérdida súbita del tono muscular voluntario; alucinaciones vívidas durante el inicio del sueño o al despertar; y breves episodios de parálisis total al comienzo o al final del sueño.²⁰

Este modelo natural de regulación del dormir y despertar llamada narcolepsia y sus posibles bases moleculares, pusieron a farmacólogos a explorar drogas que pudieran antagonizar los receptores a orexinas y tratar de manera novedosa el problema del insomnio crónico. Los antagonistas que se unen a uno solo de los receptores a orexinas se llaman single orexin receptor antagonist (SORAs) y los que actúan sobre los dos subtipos de receptores dual orexin receptor antagonist (DORAs). Hasta hoy se han desarrollado cuatro DORAs: suvorexant, filorexant, SB-649,898 y almorexant.²¹⁻²⁴

Una serie de precauciones se deben de tener con los agentes DORAs, debido a sus implicaciones en la regulación de otras funciones como el metabolismo energético, las conductas apetitivas y de alimentación, metabolismo energético y reforzamiento de conductas. También en algunos procesos patológicos como son el reforzamiento de adicciones, ansiedad, pánico, regulación del dolor, migraña, olfacción, actividad locomotora y respuesta cardiovascular al estrés.²² De los cuatro DORAs, suvorexant ha sido estudiado en fase III, sin que se presenten efectos incompatibles con su indicación terapéutica, es decir inductor del sueño. Este medicamento ha sido aprobado con la indicación de insomnio crónico por la FDA en Estados Unidos y Japón, con dosis de 20 a 40 mg, y en adultos mayores de 65 años en dosis de 15 a 35 mg.²⁵ Los efectos secundarios que se han reportado con mayor frecuencia en los estudios abiertos y controlados son: somnolencia excesiva diurna, ideación suicida, parálisis de sueño, alucinaciones hipnagógicas e hipnapómpicas. Estos últimos son síntomas similares a los de narcolepsia y son dosis dependiente, por lo que se ha sugerido se utilice la menor dosis terapéutica efectiva. Esto ha llevado a que la dosis recomendada en EUA sea de 20 mg, ingerida al menos una hora antes de ir a la cama.²⁶

La administración de suvorexant produce un aumento en el tiempo de sueño no-MOR y sueño MOR, reduciendo la latencia a este último. El aumento de la duración del sueño MOR, puede ser un factor que aumente las manifestaciones del trastorno conductual del sueño MOR, pesadillas, y parálisis del sueño. No se tienen reportes confiables del uso de suvorexant en enfermedades neurodegenerativas y aumento de los síntomas como sería el caso de la enfermedad de Parkinson o de manera experimental en personas con apnea obstructiva del sueño.²⁶

Los estudios clínicos con suvorexant se han realizado comparando este agente contra placebo. El objetivo de estos estudios, además de evaluar la eficacia de suvorexant, era saber en que dosis se podrían tener las metas del hipnótico ideal: latencia a inicio de sueño persistente acortada (desde que se apagan las luces en el laboratorio de sueño, hasta 8 a 10 minutos de sueño persistente), disminución del tiempo de despertares internos a sueño (mejoría en la eficiencia de sueño) y buena calidad de la vigilia durante el día. En los estudios se observó que la dosis que cubre los dos primeros objetivos es de 40 mg, sin embargo la FDA recomendó no exceder 20 mg por día. Esta reducción se ha aplicado a la mayoría de los hipnóticos, con la finalidad de reducir la prevalencia de accidentes de tráfico de los usuarios de hipnóticos.²⁷ El problema de dosis mayores a 40 mg por la noche, es el de somnolencia diurna y falta de alerta para llevar a cabo tareas de ejecución y problemas de manejo de vehículos. En un metaanálisis a un año de tratamiento con suvorexant se observó que 362 pacientes (69%), del total de 521, experimentaban efectos secundarios moderados, comparados contra placebo. El efecto secundario más frecuente fue somnolencia diurna (13%).²⁸ Sin embargo y debido a su mecanismo de acción, una de las áreas de mayor preocupación es la somnolencia diurna similar a los ataques de sueño en narcolepsia, atonía muscular, ensoñaciones bizarras, y otro tipo de alteraciones del dormir del tipo de las parasomnias.²⁹ Desde el punto de vista psiquiátrico, uno de los síntomas secundarios frecuentes es la ideación suicida, en dosis de 30 a 40 mg diarias en 0.6% de pacientes en estudios de seguimiento en un año. Esta ideación suicida se ha asociado a

otros hipnóticos y se ha vinculado a la frecuencia de asociación entre narcolepsia y depresión mayor, aunque el mecanismo exacto por el cual se explique esto se desconoce.^{29,30}

Conclusión

Suvorexant es un agente hipnótico eficiente, comparable a la mayoría de los medicamentos hipnóticos existentes, con un beneficio subjetivo reportado como mejor a otros a las dosis mínimas terapéuticas recomendadas. Hay un aumento de la eficacia de sueño a partir de sueño No-MOR y sueño MOR. Produce somnolencia diurna por su vida media larga y pueden presentarse algunos efectos secundarios que semejan a la narcolepsia, sin embargo en estudios de un año de seguimiento estos son de muy baja prevalencia. Uno de los problemas que se observan en la clínica con pacientes usuarios de hipnóticos es que tienden a aumentar las dosis que se les recomienda, y este podría ser el terreno en el cual se manifiesten los efectos secundarios antes descritos con mayor prevalencia, lo mismo que el potencial abuso, que aún no se ha descrito como tal, por el relativo corto tiempo de la comercialización de esta molécula. Sin embargo es alentador contar con nuevas estrategias para el manejo del insomnio, a través de mecanismos en donde no se comprometa el tono muscular, como es el caso de las benzodiazepinas, ya que en pacientes con apnea obstructiva del sueño e insomnio, se resuelve parcialmente un problema pero se aumenta considerablemente el de oxigenación. Futuros estudios y metaanálisis de este tipo de antagonistas a orexinas podrán darnos respuestas respecto al balance riesgo-beneficio.²²

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol* 2015; 14: 547-558.
2. Cronlein T, Langguth B, Busch V, Rupperecht R, Wetter TC. Severe chronic insomnia is not associated with higher body mass index. *J Sleep Res* 2015; 24: 514-517.
3. Xu M, Chung S, Zhang S, Zhong P, Ma C, Chang WC, Weissbourd B, Sakai N, Luo L, Nishino S, Dan Y. Basal forebrain circuit for sleep-wake control. *Nat Neurosci* 2015; 18: 1641-1647.
4. Spadone S, Della Penna S, Sestieri C, Betti V, Tosoni A, Perrucci MG, Romani GL, Corbetta M. Dynamic reorganization of human resting-state networks during visuospatial attention. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: 8112-8117.
5. Costa MS, Born J, Claussen JC, Martinetz T. Modeling the effect of sleep regulation on a neural mass model. *J Comput Neurosci* 2016; 41: 15-28.
6. Schantz-Feld MR, Triggler DJ. *Sleep drugs*. New York: Chelsea House; 2011.
7. Scalo J, Desai P, Rascati K. Insomnia, hypnotic use, and health-related quality of life in a nationally representative sample. *Qual Life Res* 2015; 24: 1223-1233.
8. Weaver MF. Prescription Sedative Misuse and Abuse. *Yale J Biol Med* 2015; 88: 247-256.
9. Lu XM, Zhu JP, Zhou XM. The effect of benzodiazepines on insomnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of treatment efficacy and safety. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 675-685.
10. Jarnefelt H, Sallinen M, Luukkonen R, Kajaste S, Savolainen A, Hublin C. Cognitive behavioral therapy for chronic insomnia in occupational health services: analyses of outcomes up to 24 months post-treatment. *Behav Res Ther* 2014; 56: 16-21.
11. Mayers AG, Baldwin DS. Antidepressants and their effect on sleep. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20: 533-559.
12. Gooneratne NS, Gehrman P, Gurubhagavatula I, Al-Shehabi E, Marie E, Schwab R. Effectiveness of ramelteon for insomnia symptoms in older adults with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled pilot study. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 572-580.
13. Kryger M, Wang-Weigand S, Zhang J, Roth T. Effect of ramelteon, a selective MT(1)/MT (2)-receptor agonist, on respiration during sleep in mild to moderate COPD. *Sleep Breath* 2008; 12: 243-250.
14. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Moscovitch A, Hardeland R, Brown GM, Cardinali DP. Ramelteon: a review of its therapeutic potential in sleep disorders. *Adv Ther* 2009; 26: 613-626.
15. Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 28-31.
16. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Sleep and antidepressant treatment. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 5802-5817.
17. Salin-Pascual RJ, Herrera-Estrella M, Galicia-Polo L, Rosas M, Brunner E. Low delta sleep predicted a good clinical response to olanzapine administration in schizophrenic patients. *Rev Invest Clin* 2004; 56: 345-350.
18. Salin-Pascual RJ. The role of the hypothalamic neuropeptides hypocretin/orexin in the sleep-wake cycle. *Isr Med Assoc J* 2001; 3: 144-146.
19. Salin-Pascual RJ. [Hypocretins and adenosine in the regulation of sleep]. *Rev Neurol* 2004; 39: 354-358.
20. Blanco-Centurion C, Gerashchenko D, Salin-Pascual RJ, Shiromani PJ. Effects of hypocretin2-saporin and antidopamine-beta-hydroxylase-saporin neurotoxic lesions of the dorsolateral pons on sleep and muscle tone. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 2741-2752.
21. Hoyer D, Durst T, Fendt M, Jacobson LH, Betschart C, Hintermann S, Behnke D, Cotesta S, Laue G, Ofner S, Legangneux E, Gee CE. Distinct effects of IPSU and suvorexant on mouse sleep architecture. *Front Neurosci* 2013; 7: 235.
22. Kripke DF. Is suvorexant a better choice than alternative hypnotics? *F1000Res* 2015; 4: 456.
23. Rhyne DN, Anderson SL. Suvorexant in insomnia: efficacy, safety and place in therapy. *Ther Adv Drug Saf* 2015; 6: 189-195.
24. Winrow CJ, Gotter AL, Cox CD, Doran SM, Tannenbaum PL, Breslin MJ, Garson SL, Fox SV, Harrell CM, Stevens J, Reiss DR, Cui D, Coleman PJ, Renger JJ. Promotion of sleep by suvorexant-a novel dual orexin receptor antagonist. *J Neurogenet* 2011; 25: 52-61.

25. Bennett T, Bray D, Neville MW. Suvorexant, a dual orexin receptor antagonist for the management of insomnia. *PT* 2014; 39: 264-266.
26. Herring WJ, Connor KM, Ivy-May N, Snyder E, Liu K, Snively DB, Krystal AD, Walsh JK, Benca RM, Rosenberg R, Sangal RB, Budd K, Hutzelmann J, Leibensperger H, Froman S, Lines C, Roth T, Michelson D. Suvorexant in Patients With Insomnia: Results From Two 3-Month Randomized Controlled Clinical Trials. *Biol Psychiatry* 2016; 79: 136-148.
27. Herring WJ, Snyder E, Budd K, Hutzelmann J, Snively D, Liu K, Lines C, Roth T, Michelson D. Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant. *Neurology* 2012; 79: 2265-2274.
28. Michelson D, Snyder E, Paradis E, Chengan-Liu M, Snively DB, Hutzelmann J, Walsh JK, Krystal AD, Benca RM, Cohn M, Lines C, Roth T, Herring WJ. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 461-471.
29. Jacobson LH, Callander GE, Hoyer D. Suvorexant for the treatment of insomnia. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7: 711-730.
30. Sutton EL. Profile of suvorexant in the management of insomnia. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 6035-6042.

Revisión

Martha Fernández-Daza

*Universidad Cooperativa de
Colombia, Colombia.v*

Neuropsicología del acoso escolar: Función mediadora de la conducta prosocial

Neuropsychology of bullying: mediating role of prosocial behavior

Resumen

Los aportes de la neuropsicología al conocimiento del acoso escolar son indispensables para comprender sus consecuencias sobre la neurobiología y el comportamiento. El objetivo de esta revisión es comprender el acoso escolar en relación con sus efectos sobre el desarrollo cerebral, haciendo particular énfasis en el papel mediador de la conducta prosocial. Diversos estudios han profundizado sobre los déficits anatómicos y funcionales implicados en casos de ansiedad, depresión, dolor social, dolor físico, ausencia de empatía, aislamiento, agresividad, rechazo y estrés; sintomatologías generalmente asociadas al acoso escolar. Con esta revisión se concluye que esta problemática no solo es la desencadenante de alteraciones conductuales, fisiológicas, motoras, psicosomáticas, emocionales y cognitivas, sino que también tiene repercusiones a nivel anatómico y funcional neuronal, tanto en los agresores como en los niños, niñas y adolescentes que sufren acoso escolar.

Palabras clave

Acoso escolar, adolescentes, comportamiento prosocial, neurobiología, neuropsicología, niños

Abstract

The contributions of neuropsychological knowledge of bullying are essential to understand its impact on neurobiology and behavior. The objective of this narrative review is to understand bullying in relation to their effects on brain development, with particular emphasis on the mediating role of prosocial behavior. Diverse studies have deepened on the anatomical and functional deficits implicated in cases of anxiety, depression, social pain, physical pain, lack of empathy, isolation, aggression, rejection and stress; symptomatology generally associated with bullying. This review concludes that this problem is not only the trigger for behavioral disorders, physiological, motor, psychosomatic, emotional and cognitive, also has implications for neuronal anatomical and functional level both offenders and children and adolescents who suffer bullying.

Keywords

adolescents, bullying, children, neurobiology, neuropsychology, prosocial behavior

Correspondencia:

Dra. Martha Fernández Daza.
Vía Troncal del Caribe, Mamatoco. Santa Marta-Colombia.
Correo electrónico: mafercv@gmail.com

Introducción

El acoso escolar y su detección en fases tempranas constituyen actualmente un tópico de interés en neuropsicología. El maltrato es considerado por la Organización Mundial de la Salud un problema de salud pública por su impacto individual, académico, adaptativo y social que conlleva a consecuencias negativas en diferentes dominios a corto y largo plazo.¹ Por ello este artículo pretende comprender el acoso escolar en relación con sus efectos sobre el desarrollo cerebral, haciendo particular énfasis en el papel mediador de la conducta prosocial.

A nivel mundial ha sido aceptada la palabra “bullying” para referirse al acoso entre iguales. La definición más conocida señala: una persona está siendo acosada cuando es expuesto, repetidamente y de forma prolongada en el tiempo, a acciones negativas e intencionadas por parte de 1 o más personas, quienes causan o tratan de causar daño a otro, situando a la víctima en posiciones en las que difícilmente puede salir por sus propios medios.³

En el acoso escolar, una de las preocupaciones fundamentales se refiere a las consecuencias que tiene sobre los niños y adolescentes: sentimientos de desdicha, síntomas depresivos, ansiosos, trastornos del sueño, dificultades del aprendizaje, enuresis, dolor abdominal, cefalea, malestar general, baja autoestima, sensación de rechazo social, aislamiento, marginación, falsas atribuciones y en general una auto-percepción de poca valía física y social y en última instancia, el suicidio. También hay evidencia que sugiere que un alto índice de sujetos que provocan bullying muestran absentismo escolar y comportamientos antisociales. Sin olvidar, las repercusiones sobre las familias (de ambos), testigos, espectadores, autoridades educativas y sociedad. El acoso escolar, da cuenta de diversos compromisos en la salud mental y física que tales acontecimientos vitales de vejación permanente pueden provocar. En Estados Unidos, Canadá, Suecia, Inglaterra, Países Bajos, España y Australia el acoso escolar es analizado hace tiempo.³ En Estados Unidos, la

incidencia del bullying es tan grave en casos de adolescentes homosexuales que han terminado en suicidio.⁴ Se ha evidenciado el incremento de comportamientos de hostigamiento asociados a instituciones escolares que tienen alumnos con orígenes étnicos o culturales diversos.⁵

Los jóvenes que sufren bullying generalmente tienen falencias en el uso de estrategias para la resolución de conflictos, quedando expuestos a estas problemáticas, por lo que, aprenden por sí solos a enfrentarse, resistir o escapar. La mayoría de los niños de comportamiento bully muestran dificultades de adaptación que perturban su desarrollo emocional y social, emplean el comportamiento agresivo como manera de comunicarse con su grupo de pares. En el año 2000 adquiere mayor notoriedad en diversos países de Latinoamérica. Así, se han realizado estudios con muestreos representativos donde, entre el 50% y 70% de la población ha manifestado que ha sufrido bullying, o tienen conocimiento de maltrato, hostigamiento o acoso. En Brasil, aproximadamente, el 70% de los estudiantes señala haber actuado como observador, mínimo en 1 ocasión y las agresiones relacionadas con actitudes homofóbicas, además del maltrato emocional hacia compañeros, son provocadas generalmente, por estudiantes que pertenecen a colegios privados.⁴

En Ecuador, el Instituto Nacional del Niño y la Familia (INNFA) y la Defensa de Niños y Niñas Internacional (DNI) señaló que de 980 estudiantes, el 32% sufren acoso escolar.³ En Bolivia 8 de cada 10 niños pueden sufrir intimidación escolar. En Uruguay, Brasil y Ecuador, alrededor, de las tres terceras partes de los alumnos informaron su participación, bien como agresor o víctima.³

En Colombia, un estudio con 53 jóvenes (5% de los estudiantes a nivel nacional) de 5to grado de primaria y 9no de básica secundaria, de 1.711 instituciones (70.8% públicas y 29.2% privadas); 74.7% en áreas urbanas y 25.3% de áreas rurales concluyó que en los últimos 2 meses 29.1% de alumnos de 5to grado ha sufrido intimidación; 21.9% ha intimidado a otros y 49.9% ha sido

espectador. Mientras que 14.7% de 9no grado señalaron que ha sido víctima, 19.6% ha intimidado y 66.6% ha sido espectador. De lo cual se deduce que, entre los dos grados 43.8% ha sido víctima y 41.5% ha sido intimidado. En cuanto al por qué se indica que a nivel individual existen factores de riesgo: actitudes diversas para hacer frente a la agresión, tienen familias autoritarias o proceden de barrios violentos. Como factores protectores encontraron: empatía, manejo de la rabia y correcta interpretación de intenciones. Sin embargo, tener un nivel socioeconómico superior y ser mayor protege al estudiante de ser víctima pero a su vez puede ser un factor de riesgo para llegar a ser un agresor. Se evidenció más intimidación escolar en las instituciones privadas.⁶

El Congreso de la República de Colombia estableció la Ley 1620 de 2013, por la cual se crea el Sistema Nacional de Convivencia Escolar y Formación para el Ejercicio de los Derechos Humanos, Sexuales y Reproductivos y la Prevención y Mitigación de la Violencia Escolar. Además, la Ley 1616 del 21 de enero de 2013, por la cual se expide la Ley de Salud Mental que apoyaría la atención preferencial a la que tienen derecho los menores de edad. En consecuencia, un niño expuesto al acoso escolar, merece atención oportuna, completa y de calidad.⁷

Asimismo, el Instituto Interamericano de Derechos Humanos (2014) resalta el Programa Aulas de Paz, aplicado en Colombia en 27 instituciones educativas de 14 municipios y cuyo objetivo es prevenir la agresión y promover la convivencia pacífica mediante el desarrollo de competencias emocionales, cognitivas, comunicativas e integradoras.

Generalidades

En el acoso escolar hay intencionalidad por parte del agresor, es una conducta sistemática y recurrente (un hecho aislado por grave que sea, no puede considerarse acoso escolar) y existe desequilibrio o abuso de poder. Este desbalance puede ser físico, psicológico o social. Además, impera la ley del silencio y el esquema dominio-sumisión.

Los principales actores involucrados son: agresor, víctima y espectadores o testigos, que a su vez se dividen en 4 categorías: indiferentes (no intervienen), culpabilizados (no intervienen por miedo al agresor, pero se sienten culpables por ello), amorales (justifican el poder que tiene el agresor) y los que intervienen, ya sea animando al agresor o defendiendo a la víctima. En consecuencia, el acoso escolar es un fenómeno de grupo, no una problemática individual.

Algunos estudios proponen hasta 8 modalidades de conductas que se consideran acoso escolar. Highland-Angelucci et. al.,⁸ señalan básicamente 2 estilos de reacción para hacerle frente: (1) interpreta las acciones como una experiencia traumática y (2) es probable que reaccione agresivamente hacia los agresores.

El informe de Save the Children (2013) indica que no hay una razón clara para la intimidación, como tampoco un patrón de comportamiento definido. No obstante, se han argumentado diversos factores de riesgo que podrían concebirse como facilitadores del acoso escolar. Aclaran que la existencia de cualquiera de éstos no necesariamente implica ser agresor o víctima de esta forma de intimidación. Los factores de riesgo pueden ser individuales, familiares o sociales. Algunos factores de riesgo individuales son: violencia en el hogar, violencia de género, problemas de ansiedad, depresión, aislamiento, somatizaciones, dificultades para relacionarse, inestabilidad emocional, rechazo de pares, grupos minoritarios y temperamento fuerte. Entre los factores de riesgo familiares: normalización del comportamiento agresivo, métodos educativos fundamentados en la violencia emocional o el castigo físico, ausencia o escases de supervisión, estilos permisivos sin reglas claras y estables, además de, una relación paterno/materno filial pobre. Por último, los factores de riesgo sociales: exposición continua a la violencia en medios de comunicación, ambiente escolar que no promueve relaciones positivas. En lo que respecta a los factores de protección el informe señala: educación en valores, promover el desarrollo emocional positivo, fomentar la autorregulación,

propiciar estrategias y estilos de afrontamiento exitosos, alta autoeficacia, autoestima, resiliencia, familia comunicativa, comprensiva, estable y entornos saludables.⁹

Por otro lado, se menciona que los jóvenes agresivos muestran más problemas de conducta, utilizan menos estrategias de tipo asertivo y tienen escasos comportamientos prosociales.

Investigaciones relacionadas con sentimientos de culpa y vergüenza en situaciones de maltrato entre iguales aprecian que, tanto agresores como testigos revelaron que el maltrato verbal y físico les produjo este tipo de sentimientos; los hombres indicaron en mayor medida, no sentir estas emociones cuando maltrataban al compañero o al momento de decidir no defenderlos.¹⁰

Los profesores desempeñan un papel importante, aunque se evidencia que a pesar de que están enterados no intervienen porque: normalizan los comportamientos, no está enterado, o el agresor irrespeta la figura del profesor. Asimismo, exponen que las mujeres tienen puntajes superiores en las diversas formas de acoso y ciertos padres niegan la presencia de bullying en la institución escolar.¹¹

Neuropsicología del acoso escolar

Los estudios al respecto, parten de la hipótesis de que comprender el comportamiento y sus efectos sobre el desarrollo cerebral, son fundamentales al momento de estudiar las implicaciones clínicas y en la salud del bullying.⁸

Se ha investigado la personalidad y los correlatos neuropsicológicos del bullying en estudiantes, los cuales fueron identificados por el personal administrativo escolar, maestros y en las autoevaluaciones. La conducta bullying se asoció con mayor número de trastornos mentales: trastornos de conducta, déficit de atención e hiperactividad, trastorno oposicionista desafiante y trastorno depresivo, además encontraron más trastornos de personalidad agresivo, histriónico, paranoide, pasivo y dependientes y alteraciones en las funciones ejecutivas en el grupo de acosadores. Siever (2008)¹² afirmó que, en ciertos individuos

los actos frecuentes de violencia tienen su origen en una vulnerabilidad neurobiológica subyacente. La incapacidad de sistemas de regulación o control “desde arriba” de la corteza prefrontal para modular las acciones agresivas originadas por estímulos de ira, aparentemente, desempeñan un papel transcendental. Media un desequilibrio entre influencias que regulan las áreas prefrontales y la hipersensibilidad de la amígdala y regiones límbicas vinculadas con la evaluación afectiva. Déficits en la facilitación serotoninérgica del control “desde arriba”, sobreestimulación catecolaminérgica y déficits subcorticales de los sistemas glutamatérgicos y gabaminérgicos, así como también, alteraciones en los sistemas de neuropéptidos implicados en el control del comportamiento afiliativo, pueden favorecer la aparición de anomalías en estos circuitos.

Pero, se ha dicho que una mayor comprensión del funcionamiento cerebral no puede lograrse prestando atención exclusivamente a mecanismos neuronales. Como seres sociales, el ser humano, al igual que otras especies, vive en mutua relación con los demás miembros de su especie. La capacidad de autorregulación es esencial para vivir socialmente, porque debemos ser capaces de controlar los estados mentales (principalmente los afectivos) y la conducta que contribuye a comprobar si es o no apropiada para un contexto determinado.¹³

Estudios relacionados con la neurobiología del apego, el “cerebro social” o experimentos de interacción genético-ambiental afirman que existe evidencia de que los vínculos afectivos que se instauran con el cuidador principal en edades tempranas representan el sustrato para 3 capacidades críticas en las interacciones humanas: confianza, empatía y desarrollo moral.¹⁴

Hay estudios que indican que el abuso, maltrato y privación durante la infancia obstaculizan el desarrollo normal del cerebro. Variables como edad, duración e intensidad pueden producir alteraciones en ciertas estructuras cerebrales, específicamente, reducción del cuerpo caloso y volumen del cerebelo.^{15,16}

Investigaciones recientes señalan que las emociones proceden del cerebro, y así como se regulan diversos impulsos en contextos específicos, también se pueden controlar impulsos agresivos por la noción de autoconciencia y procesos como el lenguaje, que permiten expresar los sentimientos. Cuando hay alteración en la corteza prefrontal, existe predisposición a comportamientos agresivos y se tienen menos habilidades lingüísticas. Además, la genética y el entorno influyen en las capacidades del cerebro porque lo modelan, siendo maleable en las primeras etapas del desarrollo. El cerebro tiene 2 sistemas activos: uno, contribuye a contener la agresividad, crea control, miedo, frena y el otro incrementa los comportamientos agresivos.¹⁷

El afecto, control, cariño, son indispensables para desarrollar la conducta prosocial en edades tempranas. El refuerzo positivo y apoyo emocional, son aspectos que se asocian con estilos de crianza que propician los vínculos afectivos, la tolerancia, respeto a la diferencia y solidaridad, lo cual favorece el desarrollo de habilidades sociales. Desde el vientre materno, los niños necesitan afecto, comprensión, estimulación e interacción; en los primeros tres años, el cuidado, afecto físico y el juego, inclusive “jugar a pelear”, son indispensables para el desarrollo adecuado de áreas cerebrales que regulan la socialización.¹⁷

También hay evidencia de que déficits en el funcionamiento conductual y cognitivo, incremento de niveles de cortisol e hiperarousal mostrados por niños que han sufrido privaciones severas en edades tempranas incluso maltrato o abusos persistentes, pueden estar asociados con alteraciones estructurales y funcionales del cerebro, específicamente, con una disfunción del eje HPA e hipoactividad en varias regiones del cerebro incluyendo regiones de la corteza prefrontal y el sistema límbico y paralímbico incrementando su vulnerabilidad ante trastornos de salud mental.¹⁸ Niveles altos de estrés, estigmatización social y discriminación pueden tener repercusiones en los niños al momento de establecer relaciones de apego seguro y la experiencia social en edades tempranas tiene un papel esencial en la organización de circuitos neuronales que se vinculan con el

autocontrol o regulación y la interacción social, lo que a largo plazo influiría en su capacidad para el procesamiento de la información social.¹⁸

Otros enfatizan en que actitudes intimidantes o una prolongada exposición al acoso escolar, deriva en síntomas de ansiedad.¹⁹

Soutullo y Mardomingo²⁰ proponen que existe una relación entre distintos tipos de ansiedad y las estructuras cerebrales: 1) la ansiedad que se experimenta antes de la situación ansiógena se correlaciona con el sistema límbico y los ataques de pánico con el tronco cerebral. Son aspectos claves cuando se experimenta ansiedad, el anticiparse y prepararse ante futuras amenazas, ésta valoración inicial del peligro se da fuera del control voluntario, a nivel primitivo. Donde la respuesta defensiva dispone al organismo para enfrentarse a estímulos que amenazan su integridad. Se entiende entonces a la ansiedad, como un estado permanente o de hiperalerta y aprehensión.

Hay autores que afirman que en personas con ansiedad el patrón de actividad cerebral durante la imaginación de eventos aversivos, tiene mayor actividad en el cortex prefrontal ventromedial, el cíngulo anterior rostral, el giro medio superior y el córtex orbitofrontal lateral. Tanto la ansiedad como el miedo son estados donde, los componentes defensivos del circuito motivacional están activos, de modo que, las señales verbales pueden activar la red que, a través de las representaciones de respuesta, originan cambios fisiológicos somáticos y autonómicos típicos de las reacciones de defensa.²¹

Adicionalmente, la ansiedad posee una función que activa y posibilita la capacidad de respuesta, por lo que, se concibe como un mecanismo biológico de adaptación y preservación. Por otra parte, se resalta el papel de los procesos cognitivos en la vulnerabilidad y mantenimiento de la ansiedad. Los déficits cognitivos que tienen más implicaciones en las funciones ejecutivas son: los problemas atencionales, de juicio, memoria o interpretación.⁸ La ansiedad moviliza estructuras del cerebro y determina gran producción cognitiva con el

objetivo de lograr la máxima adaptación. El sistema cognitivo interno funciona permanentemente, examinando situaciones y proporcionando órdenes adaptativas, bien sea, de inhibición reactiva o generando reacciones psicósomáticas, emociones, pensamientos y conductas que promueven la acción. También, se dispone de un sistema cerebral consciente y complejo que posibilita analizar la realidad, realizar conjeturas de las situaciones y elegir lo más apropiado.²²

Todo organismo en estado ansioso tiene mayor concentración de oxígeno en zonas específicas del cerebro, así como en las extremidades, existiendo un binomio entre pensar-correr. Es decir, se originan reacciones básicas de naturaleza múltiple ante las cuales hay un análisis situacional de carácter apremiante y una toma de decisiones inmediata. Se comprende así, la ansiedad patológica como el despliegue de mecanismos de hiperprotección del sistema límbico, región del cerebro que hace lecturas de la realidad de una manera automática, constante e inconsciente y que, ante la percepción de peligros inminentes (en ocasiones anticipados), expresa de alguna manera el estado de "emergencia fisiológica".²² Al respecto, investigaciones señalan que factores estresantes de naturaleza negativa pueden desencadenar depresión. Su mecanismo de acción puede ser directo: alterando el funcionamiento cerebral o incrementando los niveles de cortisol en sangre; o indirecto ocasionando distorsiones cognitivas. Entre los estresores podemos mencionar al acoso escolar.^{20,23}

Los niños que sufrieron acoso escolar, fueron dos veces más propensos a la depresión, a autolesionarse y a presentar ansiedad.²⁴ También se aclara que no todos los niños reaccionan a la intimidación de la misma manera, algunos pueden tener una mayor predisposición a la depresión.²⁵

El acoso escolar también ha sido asociado a emociones como el miedo. A nivel de estructuras cerebrales se ha indicado que cuando el estímulo llega a la amígdala se reconoce y se asocia con la dimensión afectiva correspondiente. La evidencia sugiere que la amígdala simboliza el sistema central

del miedo y es esencial en la adquisición y expresión del miedo condicionado, así como de la ansiedad.²⁶ Específicamente, el área hipotalámica lateral, tiene un papel importante en la respuesta cardiovascular a estímulos de miedo. Las señales llegan a la zona lateral del hipotálamo desde la amígdala y otras áreas. El hipocampo es la estructura cerebral responsable del condicionamiento al miedo, dicho de otra manera: es la asociación entre un estímulo neutro con otro que evoca temor; por otro lado, es fundamental para examinar señales de amenaza.²⁶ De los estudios anteriores se deduce que, los estados emocionales provocados por el acoso escolar traen consigo consecuencias a nivel de conexiones y redes neuronales que podrían modificar la arquitectura cerebral y su actividad, sobre la base de sustratos neurales del sistema defensivo y de las emociones negativas implicadas (miedo, ansiedad, tristeza, depresión). Científicamente se ha demostrado que en acontecimientos vitales de estrés prolongado parecido experiencias tipo acoso escolar, existe relación con síntomas internalizados como: ansiedad, depresión y trauma.

Se ha mencionado que los vínculos sociales tienen sustratos hormonales y fisiológicos; niveles de oxitocina (neurohormona) y serotonina (neurotransmisor) pueden actuar como mediadores de la dominancia social, afiliación, lazos sociales, agresión y crianza de la madre²³ y afectar la salud a largo plazo, incluso años después de haber sufrido acoso escolar.²⁷ Para el ser humano los vínculos sociales son una necesidad, es una premisa que orienta sus interacciones con las personas significativas, conocidas inclusive con personas que no conoce.⁸

El acoso directo se asoció con conductas de evitación. Mientras que, actos intimidatorios se asociaron significativamente con hiperexcitación. Los niveles de cortisol disminuyen significativamente por exposición al acoso directo y comportamiento intimidante. Estas 2 variables están asociados con reacciones psicológicas como estrés fisiológico negativo, además, algunos actos negativos son más perjudiciales en la medida en que la exposición afecta tanto la salud psicológica como la fisiológica. Los déficits neurobiológicos o estructurales,

influyen en los procesos cognitivos y la capacidad de respuesta a partir de experiencias de estrés sostenido como el acoso escolar. Haciendo énfasis en que a largo plazo ocasiona en la víctima aislamiento social de tipo aversivo.⁸

Del Barrio et al.,²⁸ indicaron que la agresividad es producto de una inadecuada socialización porque prevalecen las motivaciones individuales sobre las colectivas. Recomiendan estar atentos a este tipo de comportamientos durante el periodo de inicio de la socialización. Consideran que la agresión, es un modelo tripartito: biológico, etológico y ecológico, es decir, existen estructuras orgánicas individuales (organismo), patrones de comportamiento (instinto) y aprendizaje de formas de expresión, manejo y control de conducta agresiva que provienen de la sociedad (cultura).

Las malformaciones, traumatismos craneoencefálicos, principalmente en la zona orbitofrontal, se han vinculado con ciertas formas de agresividad.²⁸ Se pueden producir alteraciones estructurales por causas de tipo acumulativo como el estrés originado por el maltrato, ocasionando modificaciones en estructuras del córtex prefrontal, cuerpo caloso y conexiones límbicas, inclusive, en el hipocampo y asimetría cerebral.²⁸

La evidencia neurocientífica apunta a favor de la existencia de un correlato neuroanatómico (alteraciones estructurales o funcionales) que constituiría un elemento de vulnerabilidad que puede desencadenar en conductas violentas. Estudios que utilizan técnicas de neuroimagen revelan el importante papel del córtex prefrontal y del sistema límbico, circuitos del cerebro cuya función principal es la regulación o modulación de las emociones y del origen del comportamiento agresivo de tipo impulsivo. La hipofunción de la corteza prefrontal, además de la hiperactividad de estructuras subcorticales, se vincula a la agresión impulsiva.

Se ha manifestado que los comportamientos impulsivos comprenden déficits en la contención de conducta, procesamiento de información, manejo de emociones, problemas para recibir

gratificaciones demoradas y búsqueda de novedad. También se han vinculado con déficits en neurotransmisión cerebral de serotonina como factor mediador en la inhibición conductual. La impulsividad se vincula con emocionalidad alta, velocidad de respuesta y falta de reflexividad ligada a motivaciones primarias.²⁸ No obstante, estudios recientes afirman que las personas que tienen un fuerte control de impulsos tienen la tendencia a no actuar de acuerdo con su naturaleza prosocial, su autorregulación excesiva le hace abstenerse de intervenir.²⁹

Alteraciones en el control inhibitorio y flexibilidad cognitiva son los componentes más nombrados que influyen en el comportamiento agresivo y en la poca competencia social. Por su parte, la inhibición permite mantener el control sobre las reacciones impulsivas y la flexibilidad implicaría un análisis de las repercusiones de la propia conducta, a la vez que, un aprendizaje de los errores.³⁰ Es evidente que los individuos violentos muestran un déficit cognitivo significativo tanto en memoria, atención y funciones ejecutivas, que revela su dificultad para el monitoreo y control adecuado de su conducta. No obstante, sugieren que, en lugar de la impulsividad, son las dificultades para el procesamiento de la información social las que pueden estar afectando la relación entre funciones ejecutivas y actos violentos.³¹

La corteza cingulada anterior (ACC) fue más activa cuando se excluía a 1 persona, además y hubo una correlación positiva con sentimientos de angustia autoinformados. El dolor social es similar al dolor físico en lo que respecta a su función neurocognitiva. Es decir, tienen una base neural común, lo que puede constituirse en una señal de aviso cuando las relaciones sociales se han dañado.¹³ Los estudios con neuroimagen insinúan que, tanto en el dolor físico como en el dolor emocional, es decir, la experiencia dolorosa producto de la separación o el rechazo social subyacen mecanismos neuronales parecidos.¹³

Eisenberger afirmó que los sustratos neuroendocrinos y neuronales entre el dolor social y el dolor físico producidos por experiencias de

rechazo ante el aislamiento, pudieran ser iguales. Las vivencias de exclusión o rechazo social la mayoría de las veces son concebidas como una de las experiencias más dolorosas. De hecho, la mayoría hace todo lo posible por evitar situaciones que puedan propiciar este tipo de experiencias. Las evidencias apuntan a que las experiencias de dolor social-sentimientos dolorosos asociados con el aislamiento, exclusión social- se basan en que comparten sustratos neurobiológicos que subyacen a las experiencias de dolor físico. Sugieren que puede existir solapamiento entre las manifestaciones del dolor físico y las del dolor social. Considerando los riesgos del aislamiento social tiene entonces sentido suponer que los compromisos en los vínculos sociales pudieran ser procesados de la misma forma en las que se procesa el dolor físico. Ello podría explicar cómo algunos estudios concluyen que hay reducción del dolor físico en presencia de apoyo social, mientras que, hay un aumento del dolor físico cuando es acompañado de aislamiento social.

Durante una situación de exclusión social de un amigo, las respuestas neuronales en la corteza prefrontal medial (MPFC), y en menor medida de la corteza cingulada anterior dorsal (DACC) y la ínsula anterior (AI), se correlacionaron positivamente con la empatía. Caso contrario, ante la exclusión social de un extraño.³² Investigaciones de este tipo permiten conocer además de los sustratos neuronales, los elementos comunes subyacentes entre dolor físico y dolor social y, por qué “duele” el rechazo, aislamiento o exclusión, situaciones que se experimentan en casos de acoso escolar.

Función mediadora del comportamiento prosocial
La conducta prosocial es aquella conducta social positiva que se realiza para beneficiar a otro con o sin motivación altruista, se realiza de manera voluntaria. Se ha concebido como un constructo que integra diversas conductas de ayuda: alentar, compartir, comprender, ser empático y se va adquiriendo o desarrollando de forma gradual, en interacción con otros procesos cognitivos y áreas de la personalidad, esto podría facilitar o por el contrario inhibir su manifestación.³³

Algunas evidencias advierten que los jóvenes que perciben una alta eficacia en sus recursos prosociales, buscan metas amistosas orientadas a la resolución de conflictos interpersonales, además, revelan que la percepción de eficacia, puede ser un mediador sociocognitivo en lo que respecta a la conducta prosocial o los estilos de conducta agresiva. Mientras que, aquellos que se perciben como ineficaces muestran niveles más bajos de conducta prosocial y altos niveles de síntomas depresivos.²⁸

En los jóvenes prosociales existe una tendencia a mostrar empatía y tener una autorregulación cognitiva y emocional mayor, describiéndolos como personas serenas, sociables, racionales y no impulsivas; la empatía actúa como agente catalizador que evita la agresión y propicia la conducta social.³³

La empatía se concibe como una conducta que favorece la inhibición de la agresión. Se define como una respuesta de tipo afectivo cuya finalidad es la aprehensión y comprensión del estado emocional del otro.³⁴ Es el soporte de la conducta altruista, por lo que resulta antagónica con la agresividad al otro, justo lo que se concibe una conducta prosocial.³⁴

Estudios recientes subrayan la importancia de la distinción entre empatía cognitiva y afectiva en la forma de participación en el acoso escolar y sugieren diferentes estrategias de intervención para los tipos de participación en la intimidación.³⁵ La frecuencia y gravedad percibida del acoso escolar y la victimización se asociaron con empatía cognitiva y afectiva.³⁵

No obstante, se ha indicado que ciertos trastornos psiquiátricos y problemas psicológicos se caracterizan, por los extremos de empatía, porque quebrantan la capacidad de cuidar a los demás de una manera sana.³⁶

El análisis psicosocial respecto al acoso escolar lo constituye la comprobación de que buena parte del ser y del hacer humanos, no puede ser adecuadamente explicada sin recurrir a las relaciones del sujeto con las demás personas

y grupos.³⁷ La expresión de la agresividad está mediada por adecuados procesos de socialización primaria, lo que implica el desarrollo de controles internos y formas alternativas para confrontar y resolver los conflictos. Así, en ocasiones la forma de responder de las familias ante los problemas es a través de la agresividad, por lo que, los niños vinculan la fuerza física o verbal con el logro de objetivos; en consecuencia, se interioriza la idea de que la fuerza es una manera efectiva para dominar, convencer y controlar.³⁸

La interiorización de reglas que muestren respeto, comprensión por el derecho de los demás, favorecería el desarrollo de la empatía y sensibilidad social; la cual se aprende a través de la familia y se refuerza en las instituciones educativas con el fin de contribuir a la aparición de una conducta prosocial competente.³⁹ De lo cual se deduce que, el acoso escolar puede comenzar cuando se inicia la socialización primaria, porque es la familia la que implanta las bases para las interacciones sociales.³⁹

En su etapa inicial el acoso escolar puede parecer imperceptible ante padres y docentes, puesto que la convivencia social y las normas comunes en los colegios generan procesos que algunas veces escapan del control de la institución y de sus gestores.¹⁸ Recomiendan que las instituciones académicas incorporen prácticas y programas para la contención y prevención, además, la construcción de políticas internas propiciando, la asertividad, empatía y el comportamiento prosocial. Así, los jóvenes que ejercen intimidación o acoso escolar se relacionan mediante éstas y desarrollan más bien sus potencialidades.

Farrant et. al., exponen que el papel que ejercen los padres en el desarrollo de la conducta prosocial va más allá de la calidez, sensibilidad y respuesta paternal en la etapa infantil, se trata de educar para el bienestar psicológico y social. Las prácticas de crianza son factores clave que facilitan el desarrollo de la conducta prosocial.

El acoso escolar es un fenómeno social, que se origina en un determinado grupo y las personas involucradas forman parte de él, su naturaleza

es sistémica y se prioriza las interacciones que exteriorizan los miembros del grupo y las consecuencias sobre la conducta.⁴⁰

El acoso escolar es producto de un proceso de socialización inadecuado; pero, se correlaciona con déficits cerebrales estructurales y funcionales que derivan quizás en alteraciones de la salud mental. Al igual que algunas investigaciones neurobiológicas, proponen que los factores de índole social pueden generar un impacto permanente en la biología cerebral. No obstante, afirman que faltan estudios relacionados con los mecanismos neurobiológicos involucrados en el fenómeno del bullying y en la forma de interrelación con los diversos factores asociados, igualmente, sobre las consecuencias de su impacto en el desarrollo del organismo.⁸

La percepción social y cognición se producen de forma espontánea; en consecuencia, la detección de amenazas para las relaciones sociales puede ocurrir sin control consciente. Debido a que el rechazo de los grupos sociales es perjudicial, la capacidad para detectar amenazas y responder de manera adaptativa es fundamental.⁴¹ En estudios de acoso escolar, los adolescentes que defendieron a las víctimas fueron aceptados por sus compañeros como prosociales, pero fueron menos populares y socialmente dominantes que los agresores.⁴²

Al examinar las normas de grupo sugieren que los niños son más propensos a mostrar un comportamiento si sus compañeros muestran el mismo comportamiento.⁴³

Una transformación en la dinámica social del bullying, además de la creación y desarrollo de programas encaminados a instaurar entornos educativos más seguros, propiciarán un desarrollo social cimentado en el respeto y posibilitará un mayor beneficio del aprendizaje, para ello es necesario incluir el mayor número de integrantes de la comunidad educativa y social.

Conclusión

Se ha observado que las investigaciones neurobiológicas encaminan sus esfuerzos a la comprensión, análisis y generación de estrategias para prevenir, contener o interrumpir el acoso escolar. Los centros educativos son el espacio donde niños, niñas y adolescentes pasan la mayor parte del tiempo y su función es educar, motivar, enriquecer, cuidar y proteger a sus estudiantes, en medio del respeto por los derechos de los demás.

En un intento por desviar el comportamiento de los acosadores escolares hacia actividades más prosociales, se espera que, la aplicación de estrategias contextuales prosociales (refuerzo positivo, actividades para detectar amenazas sociales, manejo de respuestas adaptativas) reduzca las consecuencias del acoso escolar y aumenten las consecuencias positivas para los comportamientos pro-sociales (relaciones costo-beneficio favorables). Igualmente, deberían reducir su prevalencia e intensidad.

Al analizar la neuropsicología del acoso escolar, no hay que perder de vista que, los procesos cerebrales son complejos, tienen lugar a través de diversas estructuras que funcionan a modo de red. De tal forma que, el trauma producido en estos casos podría impactar sobre la anatomía de diferentes estructuras cerebrales, así mismo, tener repercusiones sobre su funcionalidad.

La edad es clave en el acoso escolar, nos estamos refiriendo a edades tempranas, es decir, a un cerebro en desarrollo donde, los cambios que sufre a nivel estructural y funcional se están produciendo constantemente. Por otro lado, están los períodos críticos del desarrollo del cerebro donde su actividad es sensible a la experiencia. Es entonces, fundamental conocer la dinámica neuronal.

La magnitud del daño cerebral que provoca el acoso escolar, así como, el tamaño de la lesión, las complicaciones, el empleo de estrategias de afrontamiento disregulativas que podrían desarrollarse; entre otros, pueden hacer la diferencia en la evolución del trauma.

Cada persona tiene capacidades y limitaciones en el comportamiento que le son propias y están vinculadas con su organización cerebral. Variables como el sexo, ambiente, factores biológicos, experiencia modifican la organización del cerebro.

Es indispensable recordar que aún faltan estudios que profundicen sobre la neurobiología del acoso escolar, magnitud del daño cerebral y consecuencias. Sin olvidar que, por el hecho de ser un cerebro inmaduro se limitan las generalizaciones de los hallazgos.

A nivel neuropsicológico, como puntos a favor tanto para el agresor como para el que sufre acoso escolar se pueden mencionar 1) Debido a que son niños los que están inmersos en esta problemática, el cerebro tiene mayor plasticidad, es decir, hay un incremento en las modificaciones y reorganización a nivel neuronal donde, la interacción entre la neurobiología y la experiencia traumática como el acoso escolar juega un papel fundamental 2) Tienen mejor pronóstico. Las estrategias de acción preventivas son esenciales.

En cualquier caso, el comportamiento prosocial podría concebirse como una variable mediadora ante el acoso escolar. En este sentido, es importante promover conductas prosociales y de convivencia entre niños y adolescentes. De forma tal que, se configure una arquitectura cerebral anatómica y funcional sana, además de, correlatos neurales de procesamientos cognitivos, emocionales y sociales adecuados.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Mc Menemy M. WHO recognizes child abuse as a major problem. *Lancet* 1999; 353: 1340.
2. Solaz Gualda A. Acoso escolar y ciberacoso: prevalencia y distribución por sexo. Trabajo Final de Grado de Psicología. España: Universitat Jaume I; 2015.
3. Muñoz Yunga VA, Vergara Panamá KG. Acoso escolar: caracterización y manifestaciones del espectador. Tesis de Psicología. Cuenca-Ecuador: Universidad de Cuenca; 2014.
4. Eljach S. (2011). Violencia escolar en América Latina y el Caribe: Superficie y fondo. Panamá: Plan Internacional y UNICEF.
5. Calderero M, Salazar IC, Caballo VE. Una revisión de las relaciones entre el acoso escolar y la ansiedad social, *Behavioral Psychology* 2011; 19, 389-415.
6. Chaux E, Molano A, et. al. Intimidación Escolar en Colombia: ¿Cuándo? ¿Dónde? ¿Por qué? Foro Internacional sobre la prevención y el manejo de la intimidación escolar. Universidad de Los Andes y Red Papaz. 2006.
7. Eslava L. Acoso Escolar y suicidio: Lo evidente detrás de lo aparente. *Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses Colombia*, 2013; 157-168.
8. Highland-Angelucci L, Valadez-Sierra M, Pedroza-Cabrera F. La victimización producto del bullying escolar y su impacto en el desarrollo del niño desde una perspectiva neuropsicológica. *Educación y Desarrollo* 2015; 32: 21-28.
9. Save the Children. (2013). Acoso escolar y ciberacoso: propuestas para la acción. Disponible en https://www.savethechildren.es/sites/default/files/imce/docs/acoso_escolar_y_ciberacoso_informe_vok_-_05.14.pdf
10. Haro-Solís I, García-Cabrero B, Reidl-Martínez LM. Experiencias de culpa y vergüenza en situaciones de maltrato entre iguales en alumnos de secundaria. *Revista mexicana de investigación educativa* 2013; 18: 1047-1075.
11. Piña Miramar AC, Álvarez RT, Bravo MC. Acoso escolar en la educación secundaria: Percepción de los alumnos, profesorado y padres de familia. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala* 2014; 17: 1282.
12. Siever LJ. Neurobiología de la agresividad y la violencia. *AJP* 2008; 11: 399-411.
13. Grande-García I. Neurociencia social: El maridaje entre la psicología social y las neurociencias cognitivas. Revisión e introducción a una nueva disciplina. *Anales de psicología*, 2009; 25: 1-20.
14. Maresma IP. ¿Cómo los criamos?: La producción de la víctima y el agresor. *ADP* 2010; 73: 8.
15. McCrory E, De Brito SA, Viding E. Research review: the neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *JCPP* 2010; 51: 1079-1095.
16. Mesa-Gresa P, Moya-Albiol L. Neurobiología del maltrato infantil: el ciclo de la violencia. *Rev Neurol* 2011; 52: 489-503.
17. Aguilar Cartagena MS. Aprendizaje de conductas prosociales desde la primera infancia como estrategia para el mejoramiento de la convivencia escolar y la prevención del "Bullying". Tesis de Especialización. Colombia: Universidad CES; 2015.
18. Fernández-Daza, M. Características psicológicas y psicopatológicas de adolescentes venezolanos institucionalizados. Tesis Doctoral. Granada. Universidad de Granada; 2013.
19. Caballo VE, Arias B, Calderero M, Salazar IC, Iruiria MJ. Acoso escolar y ansiedad social en niños (I): análisis de su relación y desarrollo de nuevos instrumentos de evaluación. *Behavioral Psychology* 2011; 19: 591-609.
20. Soutullo Esperon C, Mardomingo Sanz JC. Manual de Psiquiatría del niño y el adolescente. Madrid: Editorial Panamericana; 2010.
21. Vielma del Jesús MI. Mecanismos psicofisiológicos de la ansiedad patológica: implicaciones clínicas. Granada: Universidad de Granada; 2008.
22. Luengo D. (2015). Los secretos de la ansiedad. España: Editorial Paidós Ibérica.
23. Williford A, Boulton A, Noland B, Little TD, Kärnä A, Salmivalli C. Effects of the KiVa anti-bullying program on adolescents' depression, anxiety, and perception of peers. *J Abnorm Child Psychol* 2012; 40: 289-300.
24. Bowes L, Wolke D, Joinson C, Lereya ST, Lewis G. Sibling bullying and risk of depression, anxiety, and self-harm: A prospective cohort study. *Pediatrics* 2014; 134: e1032-e1039.
25. Iyer PA, Dougall AL, Jensen-Campbell LA. Are some adolescents differentially susceptible to the influence of bullying on depression? *JRP* 2013; 47: 272-281.

26. Clark DL, Boutros NN, Méndez MF. El cerebro y la conducta: neuroanatomía para psicólogos. 2 Edición. México: Editorial El Manual Moderno, 2012.
27. Copeland WE, Wolke D, Lereya ST, Shanahan L, Worthman C, Costello EJ. Childhood bullying involvement predicts low-grade systemic inflammation into adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 7570-7575.
28. del Barrio V, Capilla MLR. Factores de riesgo y protección en agresión infantil. *Acción psicológica* 2006; 4: 39-65.
29. Pronk J, Olthof T, Goossens FA. Differential personality correlates of early adolescents' bullying-related outsider and defender behavior. *JEA* 2014.
30. De Los Ríos OLH, Solís KO, de los Reyes Aragón CJ. Flexibilidad Cognitiva y Control Inhibitorio: Un acercamiento clínico a la comprensión del maltrato entre iguales por abuso de poder. *Revista argentina de clínica psicológica* 2013; 22: 219-228.
31. Acosta CAG. Factores asociados a la violencia: revisión y posibilidades de abordaje. *Revista Iberoamericana de Psicología: Ciencia y Tecnología* 2014; 71: 115-124.
32. Meyer ML, Masten CL, Ma Y, Wang C, Shi Z, Eisenberger NI, et. al. Differential neural activation to friends and strangers links interdependence to empathy. *Culture and Brain* 2015; 3: 21-38.
33. Álvarez Cabrera P, Gutiérrez MC, Mutis JF. Relación de la empatía y género en la conducta prosocial y agresiva, en adolescentes de distintos tipos de establecimientos educacionales. *Revista Iberoamericana de Psicología: Ciencia y Tecnología* 2010; 3: 27-36.
34. De la Peña Fernández M. Conducta antisocial en adolescentes: factores de riesgo y de protección. Tesis Doctoral. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2010.
35. van Noorden TH, Haselager GJ, Cillessen AH, Bukowski WM. Empathy and involvement in bullying in children and adolescents: A systematic review. *J Youth Adolesc* 2014; 44: 637-657.
36. Zahn-Waxler C, Schoen A. Empathy, Prosocial Behaviour and Adjustment: Clinical Aspects of Surfeits and Deficits in Concern for Others. 2106: 1-10. Disponible en <http://www.child-encyclopedia.com/sites/default/files/textes-experts/en/4447/empathy-prosocial-behaviour-and-adjustment-clinical-aspects-of-surfeits-and-deficits-in-concern-for-others.pdf>
37. Puente Baella, R. Relación entre conductas de riesgo e intimidación entre pares en estudiantes de secundaria. Tesis Doctoral. Lima-Perú: Universidad Nacional de San Marcos; 2014.
38. Castrillón M, Vieco G. Actitudes justificativas del comportamiento agresivo y violento en estudiantes universitarios de la ciudad de Medellín, Colombia, 2001, *Revista Facultad Nacional de Salud Pública* 2002; 20: 51-66.
39. Andrade J, Bonilla L, Valencia Z. La agresividad escolar o bullying: una mirada desde tres enfoques psicológicos. *Pensando Psicología* 2011; 7: 134-149.
40. Morali J. Prevención y Desarticulación de una situación de Bullying y Cyberbullying. Trabajo Final de Integración. Buenos Aires: Universidad de Palermo; 2012.
41. Powers KE, Heatherton TF. Implicitly priming the social brain: failure to find neural effects. *PLoS one* 2013; 8: e56596.
42. Pouwels JL, Lansu TA, Cillessen AH. Participant roles of bullying in adolescence: status characteristics, social behavior, and assignment criteria. *Aggressive behavior* 2015; 9999: 1-15.
43. Barhight LR, Hubbard JA, Grasseti SN, Morrow MT. Relations between actual group norms, perceived peer behavior, and bystander children's intervention to bullying. *JCCAP* 2015; 25: 1-7.

Reporte de caso

Claudio Enrique Scherle-Matamoros,¹ Diego Vladimir Valarezo-Sevilla,² Vanessa Alejandra Sarzosa-Terán³
Adonis Frómata-Guerra²

¹Servicio de Neurología, Hospital del IESS Ibarra. Ibarra, Ecuador.

²Servicio de Medicina Interna, Hospital del IESS Ibarra. Ibarra, Ecuador.

³Servicio de Medicina Interna, Hospital Básico Atuntaqui. Atuntaqui, Ecuador

Infecciones respiratorias de repetición como complicación de la enfermedad de Fahr

Recurrent respiratory infections as a complication of Fahr's disease

Resumen

Introducción: La calcinosis estrío-pálido-dentada bilateral o enfermedad de Fahr es una patología neurodegenerativa de espectro clínico variado, en el que las manifestaciones de disfunción cerebelosa han sido poco descritas.

Reporte de caso: Se presenta el caso de un adulto joven, con ataxia cerebelosa, infecciones respiratorias de repetición y trastorno de la deglución.

Conclusiones: Las manifestaciones de disfunción cerebelosa interfieren con el mecanismo de la deglución, favoreciendo la recurrencia de neumonías aspirativas.

Palabras clave

Cerebelo, deglución, disfagia, enfermedad de Fahr, neumonía

Abstract

Introduction: Bilateral striopallidodentate calcinosis or Fahr's disease is a neurodegenerative disease of varied clinical spectrum, in which the manifestations of cerebellar dysfunction have been poorly described.

Case report: A young adult man presented with cerebellar ataxia and recurrent respiratory infections, in which a swallowing disorder was demonstrated.

Conclusions: It is concluded that the manifestations of cerebellar dysfunction interfere with swallowing mechanism favoring the recurrence of aspiration pneumonia.

Keywords

Cerebellum, deglutition, dysphagia, Fahr's disease, pneumonia

Correspondencia:

Diego Valarezo Sevilla.
Av. Víctor Manuel Guzmán y Av. José Miguel Vaca.
Teléfonos: +593-6260-1984, +593-99839-3747.
Correo electrónico: valarezodiego_md@hotmail.com

Introducción

La calcinosis estrío-pálido-dentada bilateral (CEPDB) o calcificación idiopática de los ganglios basales, comúnmente reconocida como enfermedad de Fahr, es un trastorno neurodegenerativo raro,¹ inicia entre la tercera y cuarta década de la vida y puede cursar de forma asintomática o con manifestaciones motoras o neuropsiquiátricas.²⁻⁴ En la mayoría de los casos predominan los trastornos del movimiento,^{1,2} sin embargo la afectación cerebelosa es infrecuente.⁵ Describimos el caso clínico de un paciente con diagnóstico previo de enfermedad de Fahr, ataxia cerebelosa y sepsis respiratoria de repetición.

Reporte de caso

Hombre de 38 años de edad con diagnóstico de enfermedad de Fahr, de cinco años de evolución. Sin antecedentes familiares de enfermedades neurológicas. Acude al hospital del IESS de Ibarra-Ecuador, por tos, expectoración y fiebre, motivo por el que se decidió internarlo. En la entrevista médica se recogió el antecedente de neumonías de repetición. A la exploración neurológica presentaba disartria con cambios en el tono, volumen y arrastre de las sílabas. La marcha era inestable con pasos desiguales, tambaleo y aumento de la base de sustentación. Existía dismetría en las cuatro extremidades, disdiadococinecia y los reflejos de estiramiento muscular hipoactivos, con disminución generalizada del tono muscular. La evaluación de los nervios craneales demostró la existencia de nistagmo horizontal bilateral, disminución del reflejo nauseoso y dificultad para tragar líquidos (test de deglución positivo en la segunda fase). En el resto de la exploración existía debilidad en los músculos proximales de los brazos. El Romberg y la sensibilidad, tanto superficial como profunda, resultaron normales. La tomografía axial computada (TC) de cráneo mostró extensas lesiones de densidad cálcica en placas (UH+300), localizadas en la corona radiada

bilateral (sustancia blanca), en los núcleos grises de la base, en el tegmento mesocefálico, en el vermis y en los hemisferios cerebelosos (*Figura 1*).

En base a los hallazgos clínicos e imagenológicos, a pesar de que en el enfermo ya tenía el diagnóstico de enfermedad de Fahr, se consideró descartar un trastorno del metabolismo de calcio por ser causa, potencialmente tratable, de calcificaciones cerebrales, bilaterales.

Luego de ser controlado el proceso neumónico, las pruebas básicas de laboratorio (biometría hemática, bioquímica, incluyendo calcio y fósforo, y sedimento de orina) fueron normales, así como las determinaciones de hormonas tiroideas y paratiroides.

Discusión

Si bien es cierto, Delacour en 1850 describió la calcificación de las pequeñas arterias que irrigan los ganglios basales y Bamberger en el año 1855 destacó los detalles histopatológicos de las calcificaciones en regiones profundas del cerebro, fue Theodor Karl Fahr en 1930, el que relacionó las calcificaciones en los ganglios basales con síntomas demenciales en un paciente con rigidez.¹

La CEPDB es un trastorno neurológico hereditario o esporádico con una prevalencia de 1/1000 000.^{1,2} Aproximadamente en la mitad de los pacientes la enfermedad cursa de manera asintomática.¹ Al respecto, Kazis en un grupo de 72 enfermos con calcificaciones en la TC destaca que el 20.8% tenía algún síntoma,⁶ sin embargo, König las describe en el 56% de 62 casos.⁷ Entre las manifestaciones neurológicas predominan los trastornos del movimiento, destacándose el parkinsonismo y la corea, y con menor frecuencia las de disfunción cerebelosa.² Manyam et. al.,² en una serie combinada de 38 pacientes evaluados por él y 61 recolectados de descripciones publicadas, el 67% era sintomático; predominó el parkinsonismo (57%), seguido de las alteraciones cognitivas (39%)

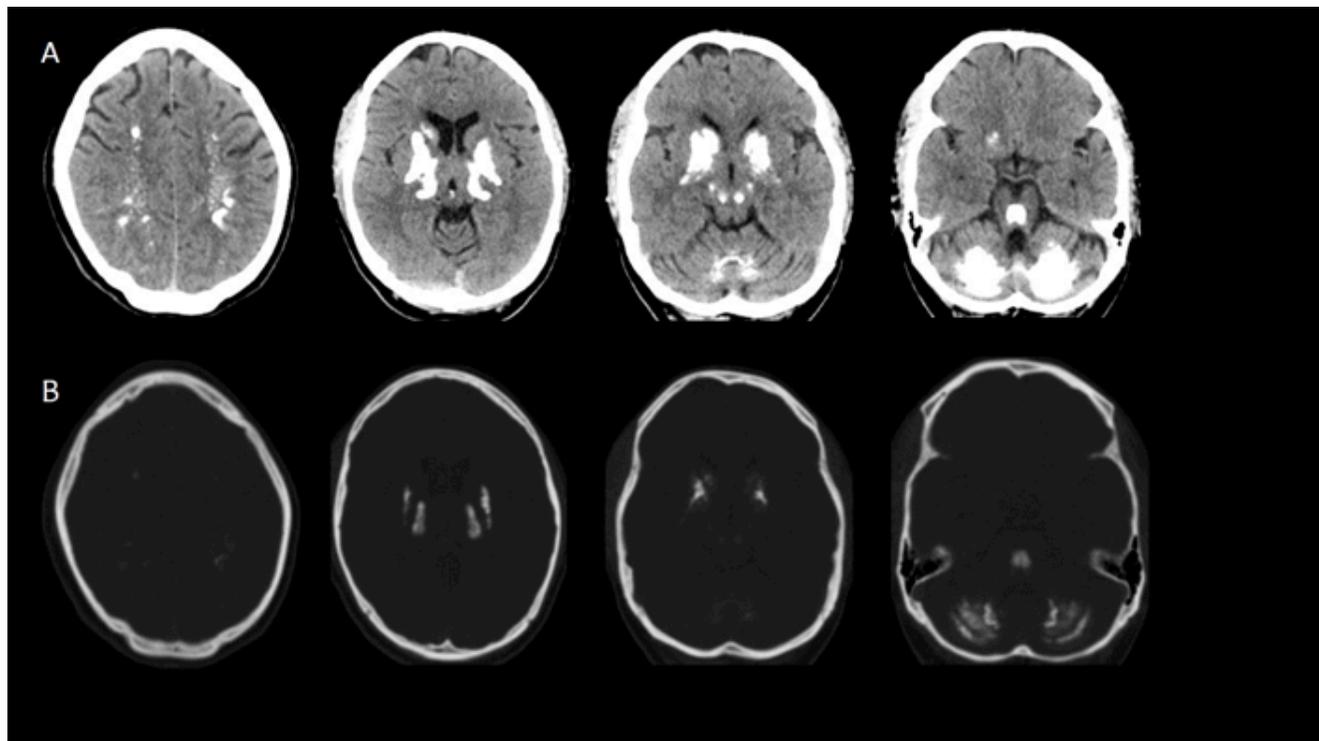


Figura 1. A) TAC de cráneo que muestra lesiones de densidad cálcica localizadas en la corona radiada bilateral (sustancia blanca), en los núcleos grises de la base, en el tegmento mesecefálico, en el vermis y en los hemisferios cerebelosos. B) Ventana ósea que demuestra la consistencia cálcica de las lesiones.

y en tercer lugar las manifestaciones de disfunción cerebelosa y del lenguaje (36%).

En el paciente que describimos existe un predominio de síntomas cerebelosos y la topografía de las calcificaciones no está restringida al cerebelo. Sin embargo, la combinación de lesiones en el cerebelo y los ganglios basales puede interferir con el mecanismo de la deglución, en específico en el mecanismo de propulsión del bolo alimenticio durante la fase oral hacia la faringe y luego provocar dismotilidad faríngea, lo que favorece la broncoaspiración.

La deglución es una de las etapas del fenómeno alimentario, consta de tres fases: oral, faríngea y esofágica. Resulta particularmente compleja por los diferentes eventos que lo caracterizan, no solo por la diversidad de músculos (lisos y estriados), y nervios craneales que en ella participan,^{8,9} requiere de una estrecha coordinación entre regiones corticales, subcorticales y del tallo cerebral para

conseguir sincronizar el paso del bolo alimenticio a la faringe en relación con el ciclo respiratorio.⁹ La fase faríngea es controlada por el sistema nervioso autónomo y motor somático; la coordinación entre ambos posibilita el cierre de las vías aéreas, la peristalsis faríngea y la apertura del esfínter esofágico superior.¹⁰ En todo este proceso, los núcleos grises centrales aseguran el aspecto automático de la función deglutoria y actúan en estrecha relación con el cerebelo; así se consigue establecer una coordinación adecuada en la intervención de cada una de las estructuras dentro del proceso de deglución.

Conclusiones

En el paciente que describimos el predominio de manifestaciones de disfunción cerebelosa interfieren con el mecanismo de la deglución, favoreciendo la recurrencia de neumonías aspirativas. En este caso se plantea la posibilidad de someter al paciente a una gastrostomía para asegurar la nutrición y reducir el riesgo de aspiraciones.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. 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: 156-64.
2. Manyam BV, Walters AS, Narla KR. Bilateral striopallidodentate calcinosis: clinical characteristics of patients seen in a registry. *Mov Disord* 2001; 16: 258-64.
3. Billard C, Dulac O, Bouloche J, Echenne B, Lebon P, Motte J. Encephalopathy with calcifications of the basal ganglia in children. A reappraisal of Fahr's syndrome with respect to 14 new cases. *Neuropediatr* 1989; 20: 12-9.
4. Calabrò RS, Spadaro L, Marra A, Bramanti P. Fahr's Disease Presenting with Dementia at Onset: A Case Report and Literature Review. *Behavioural Neurology* 2014; 2014: 750975.
5. Rafika R, Hachimib M, Quarssanic A, Rouimia A. L'ataxie cérébelleuse: une révélation rare du syndrome de Fahr. *Arch de Pédiatrie* 2012; 19: 1258-9.
6. Kazis A: Contribution of CT scan to the diagnosis of Fahr's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1985; 71: 206-211.
7. König P: Psychopathological alterations in cases of symmetrical basal ganglia sclerosis. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 459-468.
8. Smithard DG. Swallowing and stroke. Neurological effects and recovery. *Cerebrovasc Dis* 2002; 14: 1-8.
9. Rommel N, Hamdy S. Oropharyngeal dysphagia: manifestations and diagnosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 49-59.
10. Ludlow CL. Central Nervous System Control of Voice and Swallowing. *J Clin Neurophysiol*. 2015; 32: 294-303.

Reporte de caso

Juan Carlos García-Beristain,¹
Eduardo Barragán-Pérez,¹
Rebeca Choperena-Rodríguez¹

¹Departamento de Neurología.
Hospital Infantil de México Federico
Gómez. Ciudad de México, México.

Anticuerpos anti-NMDA asociados a encefalitis por virus herpes simple tipo 1 en pediatría: Reporte de un caso

Anti-NMDA antibodies associated with herpes simplex virus type 1 encephalitis in pediatrics. Case report

Resumen

Introducción: Las recaídas en pacientes con infección por VHS tipo 1 a menudo se sospechan por una reactivación viral, la cual se ha encontrado en menos del 25% de adultos y niños estudiados, también se ha sugerido que en estas recaídas pueden estar involucrados mecanismos mediados inmunológicamente. Algunas evidencias de que infecciones virales se encuentran asociadas a anticuerpos anti-NMDA en niños y adultos incrementa la posibilidad de que la inducción de anticuerpos anti-NMDA durante la infección viral puede ser responsabilidad de una segunda fase de la encefalopatía, la cual es mediada inmunológicamente.

Reporte de caso: Masculino de 13 años de edad con datos iniciales de encefalitis de origen viral: inicialmente con fiebre, crisis convulsivas y hemiparesia izquierda, lo cual se confirma mediante PCR positivo para virus herpes simple (VHS) tipo 1, a través de líquido cefalorraquídeo (LCR), recibiendo tratamiento antiviral con exacerbación de los síntomas 30 días posteriores con negativización de PCR y presencia de anticuerpos anti-NMDA en LCR con buena respuesta a terapia inmunomoduladora.

Conclusiones: Es de vital importancia establecer protocolos diagnósticos en los que se inicie la búsqueda de etiologías inmunológicas en pacientes pediátricos con encefalitis, además de establecer si puede o no existir la asociación de anticuerpos anti-NMDA con infección viral por VHS con lo cual podríamos proponer esquemas terapéuticos adecuados para estos casos.

Palabras clave

Anti-NMDA, autoinmune, encefalitis, herpes, infección, virus

Abstract

Introduction: Relapses in patients with HSV-1 infection frequently occurs by a viral reactivation which has been found in less than 25 % of adults and children studied, it has also been suggested that these relapses could involve immunologically-mediated mechanisms, some evidence that viral infections are associated with anti-NMDA antibodies in children and adults increases the possibility of induction of anti-NMDA during viral infection, and could be responsible for a second phase of immunologically-mediated encephalopathy.

Case report: A 13-year-old male with clinical course of viral encephalitis initially with fever, seizures and left hemiparesis confirmed by positive PCR for herpes simplex virus (HSV) type 1 in the cerebrospinal fluid (CSF), receiving antiviral treatment with exacerbation of symptoms 30 days later, with negativization of PCR, as well as the presence of anti-NMDA antibodies in CSF with good response to immunomodulatory therapy.

Conclusions: It is necessary to establish a diagnostic protocol to routinely search immunological etiologies in pediatric patients with encephalitis, as well as to establish the association of anti-NMDA with HSV infection, which could help to propose therapeutic regimens appropriate for these cases.

Keywords

Anti-NMDA, autoimmune, encephalitis, herpes, infection, virus

Correspondencia:

Juan Carlos García-Beristain.
Dr. Márquez #162, Colonia Doctores C.P. 06720, Delegación Cuahutémoc,
Ciudad de México
Tel: 55889392.
Correo electrónico: beristainjc@gmail.com

Introducción

La encefalitis se refiere a la inflamación del parénquima cerebral asociada a disfunción neurológica, basada en hallazgos clínicos de neuroimagen y laboratorio.¹ La verdadera incidencia de encefalitis resulta difícil de determinar, estudios recientes sugieren una incidencia de 5 a 10 casos por 100, 000 personas por año.¹

La encefalitis por virus herpes simple (VHS) tipo 1 es una enfermedad rara y es causante de discapacidad severa o muerte en 35% de los pacientes afectados, a pesar del tratamiento con aciclovir.² Las recaídas en pacientes con infección por VHS tipo 1 a menudo se sospechan por una reactivación viral la cual se ha encontrado en menos del 25% de adultos y niños estudiados, además se ha sugerido que en estas recaídas pueden estar involucrados mecanismos mediados inmunológicamente.³

El curso clínico de la encefalitis por herpes simple (EHS) en ocasiones se ve complicado con una recaída clínica que puede ocurrir en semanas posteriores a la infección inicial, o bien, durante la terapia antiviral. Se ha sospechado ampliamente que esta recaída puede ser secundaria a mecanismos inmunes, siendo los anticuerpos anti-NMDA los más implicados.⁴ Existen evidencias que señalan que las infecciones virales que se encuentran asociadas a anticuerpos anti-NMDA en niños y adultos aumentan la posibilidad de que estos anticuerpos puedan ser responsables de una segunda fase de la encefalopatía, la cual está mediada inmunológicamente.³

Reporte de caso

Se trata de paciente masculino de 13 años de edad, sin antecedentes heredofamiliares de importancia para su padecimiento. Originario del sur de México, hábitos higiénicos y dietéticos regulares; actualmente cursa la secundaria con bajo rendimiento escolar, la madre refiere quejas por hiperactividad, sin antecedentes perinatales de relevancia, adecuado desarrollo psicomotor y tuvo varicela a los 3 años de edad sin complicaciones.

Inicia padecimiento 25 días previos a internamiento en nuestra unidad, con presencia de cefalea en región frontal tipo opresiva, sin náusea, ni vómitos, no exacerbantes; tres días posteriores refiere visión borrosa acompañada de cefalea de las mismas características y fiebre. Acude a su Hospital General correspondiente donde se documenta presencia de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas en 5 ocasiones, se desconoce tratamiento, cuenta con un reporte de LCR en el cual se indican proteínas 30 mg/dL, glucosa 70 mg/dL, leucocitos 12-15 mm³, eritrocitos 0 mm³, neutrófilos 12%, linfocitos 75%, iniciando tratamiento con penicilina sódica, posteriormente se agrega aciclovir 10 mg/kg/d, el reporte de TAC de cráneo realizada durante su internamiento indica zona hipodensa en región temporal derecha sugerente de infarto isquémico, motivo por el cual es enviado a valoración a nuestra unidad.

A su ingreso el paciente en regulares condiciones generales, con presencia de hemiparesia proporcionada corporal izquierda, alerta, reactivo, irritable a la exploración, tolerando de forma regular la vía oral, el LCR de aspecto incoloro, proteínas 109 mg/dL, Glucosa 50 mg/dL, leucocitos 22 mm³, eritrocitos 33 mm³, polimorfonucleares 24%, mononucleares 76%, PCR en LCR positiva para HVS tipo 1; se inicia tratamiento con aciclovir 20 mg/kg cada 8 horas por 14 días. Se realiza RMN de encéfalo en donde se reporta zona hipointensa en secuencia FLAIR región parietotemporal derecha, así como hiperintensidad contralateral, aparente zona de gliosis temporal derecha evidente en todas

las secuencias (*figura 1 y 2*). El paciente presenta mejoría clínica iniciando con movilización de hemicuerpo izquierdo, se decide egreso a domicilio. Reingresa 30 días posteriores a egreso con datos francos de desnutrición aguda, hemiparesia corporal izquierda, con mala interacción al medio, episodios del comportamiento y agresividad, irritable, no tolera la vía oral, LCR sin alteraciones,

PCR para VHS negativo; se solicitan anticuerpos anti-NMDA en LCR los cuales resultan positivos. Se inicia terapia inmunomoduladora con adecuada respuesta; sin embargo el paciente persiste con hemiparesia izquierda, con adecuado control de los episodios de agitación con manejo antipsicótico, logra la alimentación enteral.

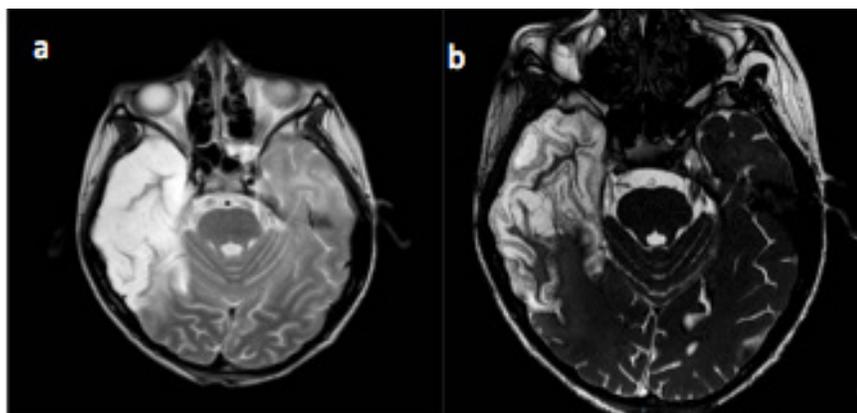


Figura 1. A) RMN corte axial donde se observa hiperintensidad en región temporo-parietal derecha en secuencia T2 e hiperintensidad temporal en sustancia blanca contralateral. B) RMN corte axial en secuencia de sustracción grasa con presencia de hiperintensidad temporo-parietal derecha

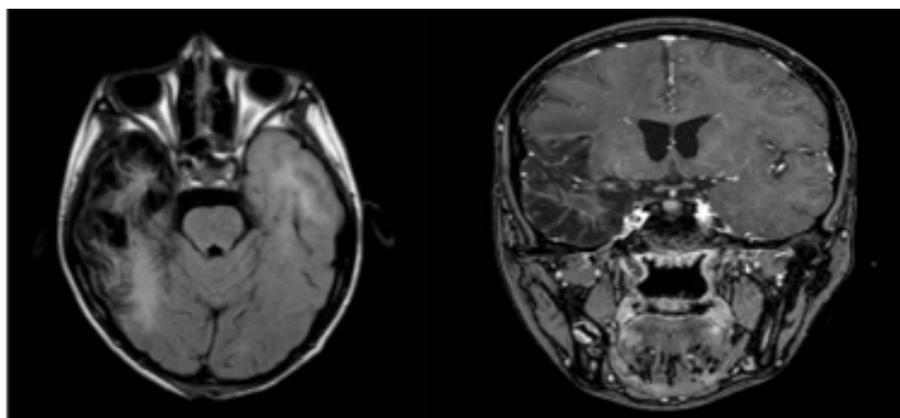


Figura 2. A) MRN corte axial secuencia FLAIR donde se observa hipointensidad en región temporo-parietal derecha con hiperintensidades predominantes en sustancia blanca ipsi y contralateral. B) Corte coronal misma secuencia que muestra hipointensidad de predominio temporal derecho sugerente de gliosis vs necrosis

Discusión

El caso reportado es de un adolescente masculino con una aparente recaída posterior a tratamiento antiviral recibido por encefalitis secundaria a VHS confirmada por PCR, sin embargo llama la atención la evolución del cuadro clínico donde en la recaída se exacerban las manifestaciones psiquiátricas, sin presencia de movimientos anormales y con respuesta posterior a terapia inmunomoduladora. Desde su descubrimiento en 2007 se han reportado más de 500 pacientes con encefalitis por anti-NMDA. Esto ocurre mucho más frecuente en mujeres jóvenes y niños; sin embargo pacientes de mayor edad también pueden encontrarse afectados.⁵ Las manifestaciones clínicas asociadas a encefalitis anti-NMDA frecuentemente son psiquiátricas con cambios del comportamiento, alucinaciones y psicosis.⁵

En 2012 Pruss et. al., describieron la presencia de anticuerpos anti-NMDA en pacientes con infección por herpes virus,⁶ determinando la presencia de estos anticuerpos positivos en el 30% de los pacientes durante la fase aguda de la infección por VHS tipo 1.² Otra serie de casos por Armangue et. al., dónde se encontraron anticuerpos anti-NMDA 4 semanas posteriores a la infección por VHS.⁶ Ellos concluyen que algunos pacientes con antecedente de infección por HVS y movimientos anormales se asociaron a encefalitis anti-NMDA y que la infección por VHS puede ser un disparador para la autoinmunidad cerebral.⁶ Siendo evidente la necesidad de documentar la presencia de anticuerpos anti-NMDA desde el curso agudo de la infección por herpes.

La posibilidad de encontrar anticuerpos anti-NMDA en pacientes con infección por VHS tipo 1 es más frecuente en niños y esto probablemente se debe a la maduración del sistema inmune la cual lo hace más susceptible a las enfermedades de tipo autoinmune.² Esto nos haría sospechar la forma en que se lleva a cabo la respuesta autoinmune secundaria al empeoramiento clínico del paciente, como lo comenta Venkatesan en su trabajo. Existe

evidencia acumulada que sugiere un rol patogénico directo de los anticuerpos anti-NMDA en el SNC que se ha observado por análisis in vitro de los efectos de los anticuerpos en las neuronas de modelos animales. En el contexto de infección por VHS y anticuerpos anti-NMDA las posibilidades de mimetismo molecular y la presencia de antígenos posterior a la infección por herpes cada vez se incrementan.¹

Reportes previos en pacientes adultos como el realizado por Leypoldt, donde describe un caso en un adulto con presencia de anticuerpos anti-NMDA asociados a una recaída por encefalitis por herpes virus, así como ausencia de anticuerpos anti-NMDA en suero de LCR durante la infección por VHS y su posterior aparición podría sugerir a esta como un factor disparador para la posterior aparición de encefalitis anti-NMDA.⁷

Resulta importante comprender que probablemente junto con el proceso infeccioso se inicie un proceso de respuesta inmune, lo cual pueda caracterizarse por inflamación persistente y respuestas inmunes directas contra antígenos del huésped. Los procesos que contribuyen al desarrollo de autoinmunidad sistémica incluyen modulación inapropiada de linfocitos CD4 T helper, modulación inefectiva de CD4 reguladores y CD8 y una señal disrreguladora de la vía inflamatoria de citosinas.¹

En este contexto se dice que los pacientes con encefalitis anti-NMDA cambian en la forma de presentación respecto a la de los adultos y se asocia con mayor malignidad.¹⁻⁶ Los pacientes pediátricos con anti-NMDA se presentan regularmente con síntomas neuropsiquiátricos, típicamente se encuentra precedido de un síndrome de sugerencia viral con fiebre, vomito, y cefalea,⁶ al igual que nuestro paciente y lo que hemos logrado observar tras la experiencia donde el predominio de los síntomas psiquiátricos es evidente seguido de movimientos anormales principalmente disquinesias orolinguales.

La relación entre las infecciones virales y la autoinmunidad del sistema nervioso central es compleja y necesita de un estudio sistemático en niños con espectro de encefalitis.³

Conclusiones

Es de vital importancia establecer protocolos diagnósticos donde de forma habitual se inicie la búsqueda de etiologías inmunológicas en pacientes con encefalitis siguiendo la tendencia mundial, donde cada vez resulta más frecuente la presencia de anticuerpos principalmente anti-NMDA en pacientes con síndromes encefálicos, mas interesante resulta aún el continuar observando estas respuestas asociadas a procesos infecciosos documentados, donde del mismo modo existe controversia en distintas publicaciones de si puede o no existir esta asociación de anticuerpos anti-NMDA con infección viral por VHS o bien en que momento estos podrían tornarse positivos durante la evolución clínica de estos pacientes.

Lo que resulta una realidad es que la encefalitis por anti-NMDA por lo menos en la población pediátrica es una entidad que con el paso del tiempo se encuentra incrementando su prevalencia de forma exponencial, lo anterior probablemente a la facilidad actual para la realización de las pruebas, así como el mejor conocimiento de la entidad por el personal de salud. Resulta fundamental continuar documentando el comportamiento clínico de los pacientes con encefalitis creando nuevas estrategias que nos ayuden a determinar esta respuesta inmunológica durante y posterior a la infección viral, con lo que seguramente estaremos en una ruta hacia un mejor esquema terapéutico para nuestros pacientes.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Arun Venkatesan, David R Benavides. Autoimmune Encephalitis and Its Relation to Infection. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15: 3.
2. Benjamin Berger, Maximilian Pytlik, Tilman Hottenrott, Oliver Stich. Absent anti-N-methyl-D-aspartate receptor NR1a antibodies in herpes simplex Virus encephalitis and varicella zoster virus infections, *International Journal of Neuroscience* 2016; 17: 1-9.
3. Yael Hacoen, Kumaran Deiva, Phillipa Pettingill. N- Methyl-D-Aspartate. Receptor Antibodies in Post-Herpes Simplex Virus Encephalitis Neurological Relapse. *Movement Disorders* 2014; 29: 1.
4. Ronny Wickström, Asa Fowler. Viral triggering of anti-NMDA receptor encephalitis in a child. An important cause for disease relapses. *European Journal of Paediatric Neurology* 2014; 18: 543 e546.
5. Laure Thomas, Alexandra Mailles, Virginie Desestret. Autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis is a differential diagnosis of infectious encephalitis. *Journal of Infection* 2014; 68: 419e425.
6. Yushvayev-Cavalier DO, Charles Nichter MD, Ramirez Zamora MD. Possible Autoimmune Association Between Herpes Simplex Virus Infection and Subsequent Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Pediatric Patient With Abnormal Movements. *Pediatric Neurology* 2015; 52: 454e456.
7. Frank Leypoldt, Maarten J. Titulaer, et al. Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report. *Neurology* 2013; 81: 2041.



Revista Mexicana de Neurociencia, 2016; 17(6): 1-132
www.revmexneuroci.com

Diseño por:



**Design
Cortex**
designcortex.mx