

# Revista Mexicana de Neurociencia



Academia  
Mexicana de  
Neurología, A.C.

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

VOLUME 20 - NUMBER 1 / Enero-Febrero 2019 – ISSN: 1665-5044

eISSN: 2604-6180

[www.revmexneurociencia.com](http://www.revmexneurociencia.com)

## Editorial

**Why should we write scientific articles in English and a suggestion about how to do it** 1  
*J.M. Shiguetomi-Medina*

## Artículos de revisión

**Terapias de infusión en la enfermedad de Parkinson avanzada** 3  
*C. Navarro-Roa, M. Rodríguez-Violante y A. Cervantes-Arriaga*

**Dieta cetogénica como tratamiento de la epilepsia refractaria durante la infancia: revisión práctica de la literatura** 14  
*S. Vásquez-Builes, P. Jaramillo-Echeverri, L. Montoya-Quinchia y L. Apraez-Henao*

**Neurobiología del trastorno de estrés posttraumático** 21  
*J.A. Zegarra-Valdivia y B.N. Chino-Vilca*

**Rehabilitación neuropsicológica en daño cerebral: uso de herramientas tradicionales y realidad virtual** 29  
*J.A. Calderón-Chagualá, M.Á. Montilla-García, M. Gómez, J.E. Ospina-Viña, J.C. Triana-Martínez y L.C. Vargas-Martínez*

## Artículos originales

**Género y diagnóstico en el niño con trastorno por déficit de atención-hiperactividad en un hospital público de España** 36  
*D. Medici, M. Morales Suárez-Varela y P. Codoñer-Franch*

**Hábitos de sueño, memoria y atención en niños escolares** 42  
*G. Oropeza-Bahena, J.D. López-Sánchez y D.E. Granados-Ramos*

**Sobreuso de la tomografía computarizada en el traumatismo craneoencefálico infantil** 50  
*J.M. Alcántara-Serrano, R.A. Alcántara-Peraza, I. Romero-Solís y R.P. González-Cobos*



PERMANER  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

## Why should we write scientific articles in English and a suggestion about how to do it

Juan M. Shiguetomi-Medina

Faculty of Medicine, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

The idea of a common language has been proposed several times in history. Scientific writing has evolved around simplicity and universal tendencies. There is no record about when Latin was first used to write medical prescriptions, but it dates back to the beginning of history as a direct and simple communication way between pharmacists and physicians. A method was needed so every patient could get the right medication everywhere in the world (History of Pharmacy, 2009). At some point in history, Latin was used as the language that should be used in prescriptions so they could be understood universally without the need of a translation. Latin was chosen because it is a dead and never-changing language, universally employed (Lee, 1947). The first guidelines including a common language in medical sciences were published in JAMA in 1916.

English is the most used language around the world. According to late statistical reports, it is the third spoken language by a number of native speakers below Mandarin and Spanish. It is also the world's most spoken language by total speakers combining native speakers with non-native ones. Thus, it is the most useful language in the world (ESL, 2019). Historical events and the social evolution of humanity have placed English as the most understood language around the world. Of course, Latin is still commonly used in medicine and medical sciences; official terminology is always in Latin (which is often used together with each

local language), and most of the scientific community is trained in "technical Latin" which is maybe the only reason why Latin still exists. Despite the universal use of Latin, it cannot be used to communicate knowledge because no one speaks it regularly anymore.

Publishing an article is the last step of hard work. It is the culmination of several work hours and effort. Any author would like to see his article read and cited which is probably the main indicator that knowledge is being transmitted. Often, the question is about writing in our native language or English. The answer is simple: As humans, we write because we want to show what we know and want to be remembered (Orwell, 1946); writing in English offers the opportunity of a language that most people understand or are interested in understanding (Gao 2017).

How to do it? How could I translate my thoughts into a language which is not my native one and do it correctly? Here is a small algorithm which is both simple and useful:

**Read the rules.** Luckily, scientific writing is standardized, and it is well structured. Read any manual or book on this topic that can guide you, even if you have published previously (we can always be better). Do not forget the particular instructions from every journal.

**Be realistic.** Every one of us knows our English Level; we should try to write our manuscript according to our skills. Then, asking for extra help is useful.

### Correspondence:

Juan Manuel Shiguetomi-Medina  
Jefatura de Investigación y Posgrado Clínico  
Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Avenida Venustiano Carranza, 2405  
Col. Los Filtros  
C.P. 78210, San Luis, S.L.P., México  
E-mail: jmshigue@gmail.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Published by Permanyer México. This is an Open Access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Available online: 20-03-2019  
Rev Mex Neuroci. 2019;20(1):1-2  
[www.revexneurociencia.com](http://www.revexneurociencia.com)

**Keep it simple.** Remember that simple texts are easier to understand. Avoid fancy words or complicated grammar. No one likes to read what is complicated.

**Contact the expert.** Most of the time, English linguists are natural-skilled. Contact one and ask for a professional review.

**Use your colleagues.** Useful feedback can be obtained from our colleagues. Take a shortcut for comments and corrections that might come from reviewers.

**Get better.** If needed, take an extra English course or even a writing one. Improving is the key to success.

**Do not lose enthusiasm.** Even the hardest comment or correction is intended to help. Think twice before rejecting them.

Hoping that this short comments are useful, I would like to share a fantastic answer I got when asking an experienced Professor about the key to success when writing in English: "Dare to do it."

# Terapias de infusión en la enfermedad de Parkinson avanzada

Cassandra Navarro-Roa<sup>1</sup>, Mayela Rodríguez-Violante<sup>1</sup> y Amin Cervantes-Arriaga<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clínica de Trastornos del Movimiento; <sup>2</sup>Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México

## Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo cuyo tratamiento es sintomático, habitualmente iniciado como monoterapia, pero con la progresión de la sintomatología y aparición de complicaciones motrices es frecuente el uso de politerapia. El paciente con enfermedad avanzada con respuesta inadecuada al tratamiento con fármacos orales o transdérmicos puede ser candidato a terapias asistidas por dispositivo como la estimulación cerebral profunda, la apomorfina en infusión subcutánea continua (AISC) o la levodopa/carbidopa intestinal en gel (LCIG). Estas dos últimas también reciben la denominación de terapias de infusión. La presente revisión tiene el objetivo de presentar los antecedentes históricos, características farmacológicas, indicaciones, contraindicaciones, inicio y dosificación, efectividad sobre síntomas motores y no motores, perfil de seguridad y selección del candidato ideal de las terapias con AISC y con LCIG para el paciente con EP avanzada.

**Palabras clave:** Enfermedad de Parkinson avanzada. Terapia asistida por dispositivo. Terapia de infusión. Apomorfina en infusión subcutánea continua. Levodopa/carbidopa intestinal en gel.

## Título en inglés: Infusion therapies in advanced Parkinson's disease

## Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder whose treatment is symptomatic, usually initiated as monotherapy, but with the progression of symptoms and the appearance of motor complications the use of polytherapy is frequent. The patient with advanced disease with an inadequate response to treatment with oral or transdermal drugs may be a candidate for device-assisted therapies such as deep brain stimulation, continuous subcutaneous apomorphine infusion (CSAI) and levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG). The last two treatments also receive the denomination of infusion therapies. The present review has the objective of presenting the historical background, pharmacological characteristics, indications, contraindications, initiation and dosage, effectivity on motor and non-motor symptoms, safety profile and selection of the ideal candidate for CSAI and LCIG therapies for patients with advanced PD.

**Key words:** Advanced Parkinson's disease. Device-assisted therapy. Infusion therapy. Continuous subcutaneous apomorphine infusion. Levodopa/carbidopa intestinal gel.

## Correspondencia:

Mayela Rodríguez-Violante  
Clínica de Trastornos del Movimiento  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
Insurgentes Sur, 3877

Col. La Fama  
C.P. 4269, Ciudad de México, México  
E-mail: mrodriguez@innn.edu.mx

Fecha de recepción: 24-01-2018  
Fecha de aceptación: 17-11-2018  
DOI: 10.24875/RMN.M19000018

Disponible en internet: 20-03-2019  
Rev Mex Neuroci. 2019;20(1):3-13  
www.revexneurociencia.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común. La incidencia de la EP aumenta con la edad y se estima que la prevalencia oscila entre 217.22 y 308 por cada 100,000 personas<sup>1,2</sup>. En México no existen datos sobre prevalencia, pero de acuerdo con la Dirección General de Epidemiología la incidencia en 2017 fue de 10.26 por 100,000 personas.

La EP se caracteriza clínicamente por temblor, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural; además de estos hallazgos motores existen también manifestaciones no motoras de la enfermedad, tales como alteraciones neuropsiquiátricas, disautonomías, alteraciones del sueño, gastrointestinales y sensitivas. Las complicaciones no motoras pueden, incluso, discapacitar más al paciente de lo que lo hace la afectación motora.

El tratamiento más efectivo para los síntomas motores de la EP es la levodopa; la cual se administra en conjunto con inhibidores periféricos de la dopa-descarboxilasa (carbidopa o benserazida). Otros tratamientos disponibles, tales como inhibidores de la monoaminoxidasa B (selegilina o rasagilina), inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (entacapona) y agonistas dopaminérgicos no ergóticos (pramipexol o rotigotina), tienen la finalidad de aumentar la disponibilidad de dopamina; y a pesar de tener resultados más sutiles en el tratamiento de los síntomas motores pueden coadyuvar al tratamiento de síntomas no motores<sup>3</sup>.

Las etapas avanzadas de la EP se caracterizan por la aparición de fluctuaciones tanto motoras como no motoras. Así mismo, estas etapas se caracterizan por presencias de ON (presencia de efecto sintomático del tratamiento) con discinesias importantes y periodos de OFF (ausencia de efecto sintomático del tratamiento) cada vez más severos. Lo anterior deteriora la calidad de vida de los pacientes, en los cuales los periodos de ON son cada vez más cortos<sup>4</sup>.

La fisiopatología de estas fluctuaciones motoras no se ha dilucidado completamente, pero involucra la pérdida cada vez mayor de dopamina y la modificación de sus receptores. Por otra parte, también se presenta sobreactividad del sistema glutamatérgico, mayor cantidad de ácido gamma-aminobutírico (GABA) en el globo pálido interno y de receptores serotoninérgicos, de cannabinoides y adrenérgicos. Por otra parte, la fisiopatología de las discinesias incluyen fluctuaciones de las concentraciones de dopamina, hipersensibilidad de las sinapsis corticoestriatales y exceso de liberación de GABA<sup>5</sup>.

Una vez que las estrategias farmacológicas convencionales con antiparkinsonianos orales o transdérmicos son insuficientes para la gestión de las complicaciones asociadas al tratamiento, el manejo de pacientes con EP avanzada implica el empleo de terapias avanzadas, o más recientemente denominadas terapias asistidas por dispositivo. Estas terapias asistidas por dispositivo incluyen la estimulación cerebral profunda (ECP), así como dos terapias de infusión continua. El presente artículo tiene la finalidad de describir las características e indicaciones de la apomorfina en infusión subcutánea continua (AISC) y la levodopa/carbidopa intestinal en gel (LCIG)<sup>6</sup>.

## Apomorfina

La apomorfina es una molécula que se ha utilizado desde el 2000 a.C. En la civilización Maya se utilizaba un extracto de la raíz de *Nymphaea caerulea*, la cual contiene apomorfina y se usaba como parte de rituales religiosos<sup>7</sup>.

La apomorfina es un derivado no narcótico de la morfina descubierto en 1869 por Matthiessen y Wright, quienes separaron dos átomos de hidrógeno y un átomo de oxígeno de la molécula de morfina, para así producir un nuevo alcaloide, la apomorfina, la cual en un inicio fue utilizada como emético. En 1884, Wiel sugirió por primera vez el uso de apomorfina en el tratamiento de la EP, puesto que para esas fechas el medicamento se había probado ya en pacientes con epilepsia y corea. En 1951, Schwab describió el efecto benéfico de la apomorfina en pacientes con EP, a los cuales notó la mejoría de la rigidez y del temblor tras la administración subcutánea de 0.6-0.9 mg del medicamento. En la década de los setenta Cotzias trató a pacientes que previamente habían respondido a la terapia dopaminérgica con EP con apomorfina y mostró que la apomorfina tenía una potencia similar a la levodopa en la respuesta motora, sin embargo su administración oral se acompañaba de efectos adversos serios como la uremia. En 1988, Stibe describió la infusión continua subcutánea de apomorfina para reducir los periodos de OFF en los pacientes con EP<sup>8</sup>.

## Farmacología de la apomorfina

La apomorfina estimula los receptores D1, D2, D3, D4 y se considera un agonista dopaminérgico potente, con un efecto comparable al de la levodopa. Tiene una estructura de amina policíclica terciaria, altamente lipofílica, lo cual le confiere propiedades similares a las de la dopamina y le permite el paso a través de la

barrera hematoencefálica. La biodisponibilidad oral del medicamento es muy baja debido al metabolismo de primer paso, además de poseer un pobre perfil de tolerabilidad por esta vía. De forma subcutánea, la apomorfina se absorbe rápidamente después de la inyección, en 15-20 minutos, con una biodisponibilidad del 100%. Su vida media es de 30 a 60 minutos<sup>9</sup>.

### **Vía de administración**

A la fecha, la apomorfina solo está disponible para su administración subcutánea mediante un dispositivo de pluma para rescate<sup>10</sup> y una bomba de infusión subcutánea. En este artículo se abordará solamente el uso de terapia en bomba de infusión continua.

### **Indicaciones y selección del paciente**

Como en cualquier terapia, la efectividad radica en la selección adecuada del paciente. Se consideran candidatos para recibir AISC aquellos que tras ser evaluados por un neurólogo o especialista en trastornos del movimiento cumplan con al menos una de las siguientes indicaciones terapéuticas<sup>11,12</sup>:

- Pacientes con EP avanzada con fluctuaciones motoras ON-OFF incapacitantes y que no se logran controlar adecuadamente con la optimización del tratamiento oral.
- Pacientes con EP que respondan a la apomorfina administrada con pluma, pero que requieran más de cuatro a seis rescates al día.
- Pacientes con EP que permanecen con discapacidad a pesar de ECP.
- Paciente con EP que presenten dificultades para la deglución que interfiere con la adecuada toma de medicamentos.
- Pacientes con EP y problemas gastrointestinales serios que retrasen o limiten la absorción de medicamentos orales.

Adicionalmente, es imprescindible que el paciente posea una buena respuesta documentada a levodopa o apomorfina y que cuente con una buena red de apoyo familiar. Esto último es necesario para garantizar un adecuado cuidado y manejo del dispositivo, así como de su colocación.

### **Evaluación de la respuesta a la apomorfina**

La realización de una prueba aguda de apomorfina previa al inicio de la infusión continua no se considera indispensable, siempre y cuando se tenga previamente

documentada una respuesta clara a la terapia de reemplazo dopaminérgica. Una excepción se considera aquel paciente que recibe dosis altas de levodopa (hasta 400 mg por toma) sin respuesta clínica y que se sospecha se deba a problemas de motilidad y absorción gástrica<sup>12</sup>.

### **Preparación de la apomorfina en infusión subcutánea continua**

A la fecha, la apomorfina se encuentra disponible en tres presentaciones para su uso clínico: jeringas prellenadas con apomorfina 5 mg/ml (10 ml), ampulas de apomorfina de 10 mg/ml (2 o 5 ml) y pluma prellenada de apomorfina 10 mg/ml (3 ml).

Para preparar la solución de apomorfina es necesario cargar en una jeringa de 20 ml el ampula del medicamento y diluir con solución salina al 0.9%; de esta manera se obtiene 20 ml en total. Por ejemplo, en caso de utilizar un ampula de 5 ml (50 mg de apomorfina) se requiere aforar la jeringa con 15 ml de solución salina para obtener un total de 20 ml; si se decidiera utilizar dos ampulas de apomorfina, cada una de 5 ml, se requeriría diluir con 10 ml de solución salina. Dado que las presentaciones pueden cambiar, siempre se debe revisar la información para prescribir actualizada.

### **Colocación de la bomba de apomorfina en infusión subcutánea continua**

La bomba de infusión de apomorfina consta de un mecanismo donde se carga la jeringa con el medicamento y que permite regular la velocidad de la infusión. Adicionalmente se cuenta con un catéter que se conecta a la aguja, la cual se recomienda se coloque de manera subcutánea a 2-3 cm lateral de la cicatriz umbilical. Como en cualquier aplicación subcutánea, se requiere descartar que la piel tenga alguna lesión (zona de irritación o datos de infección local) y hacer limpieza en el área en la que se colocará la aguja con una torunda con alcohol. La aguja se introduce en un solo movimiento y se fija con un adhesivo; la bomba se coloca dentro de una bolsa con asa, para facilitar su traslado. Dado que las bombas de infusión se actualizan frecuentemente es indispensable consultar el manual de operación de la bomba a manejar. La infusión de apomorfina generalmente se utiliza 16 h al día (tiempo en el que el paciente está despierto). De tal forma que la bomba y la aguja se retiran por la noche al terminar la infusión. Cuando el paciente tiene periodos intensos de OFF durante la noche, la infusión se utiliza

**Tabla 1.** Diluciones sugeridas para el uso de apomorfina en infusión subcutánea con ampollita de 50 mg/5 ml (10 mg/ml)

Requerimiento diario menor a 50 mg de apomorfina
5 ml de apomorfina (una ampollita de 10 mg/ml) diluidos con 15 ml de solución salina (0.9%) para lograr una concentración de 2.5 mg/ml (50 mg/20 ml). Ejemplo: si se requiere una dosis de 1 mg/h, entonces la velocidad de infusión será de 0.40 ml/h
Requerimiento diario mayor a 50 mg de apomorfina
10 ml de apomorfina (dos ampollitas de 10 mg/ml) diluidos con 10 ml de solución salina (0.9%) para lograr una concentración de 5 mg/ml (100 mg/20 ml). Ejemplo: si se requiere una dosis de 1 mg/h, entonces la velocidad de infusión será de 0.20 ml/h

24 h<sup>13</sup>. Una vez colocada la bomba de infusión es indispensable no mojar el dispositivo, el resto de las actividades de la vida diaria las podrá realizar el paciente sin ninguna contraindicación. Se recomienda que el paciente se bañe antes de colocar la bomba para evitar que esta se pueda dañar con el agua.

#### **INICIO Y DOSIFICACIÓN DE LA APOMORFINA EN INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA**

Antes de iniciar la infusión continua de apomorfina se requiere premedicar al paciente con antieméticos con la finalidad de disminuir el riesgo de náuseas y vómito. El medicamento más sugerido en la literatura es la domperidona vía oral a dosis de 10 mg administrada dos a tres veces al día, iniciando al menos 48 h antes del inicio de la apomorfina<sup>14</sup> y administrando una dosis una hora antes del inicio de la infusión de esta. Se debe recordar que la domperidona puede tener efectos adversos cardíacos severos tales como taquiarritmias, por lo que se deberá ser cauteloso con su uso en dosis mayores de 30 mg/día; se sugiere fuertemente realizar un electrocardiograma en reposo antes del inicio de domperidona para descartar QT largo, taqui o bradiarritmias, y extrasístolia auricular o ventricular<sup>15</sup>. Así mismo, se sugiere realizar una biometría hemática y prueba de Coombs para excluir anemia hemolítica preexistente, dado que existe un riesgo bajo, pero presente, de anemia hemolítica con la administración de apomorfina. Finalmente, dado el efecto hipotensor de la apomorfina, debe llevarse a cabo un monitoreo de la presión arterial antes y durante la infusión del medicamento al inicio de la terapia.

Se recomienda que la infusión se inicie a 1 mg/h con incrementos de 0.5 mg/h cada 3-4 h. Así mismo, se recomienda no exceder la dosis total de 100 mg/24 h. La infusión se debe titular con base en la respuesta clínica del paciente y la tolerancia al medicamento. Para calcular los requerimientos de apomorfina del

paciente se debe realizar un cálculo total de dosis equivalentes de levodopa (con todos los fármacos dopaminérgicos que utilizaba el paciente previamente al inicio de la infusión de apomorfina)<sup>16</sup>. Esta dosis equivalente calculada se divide entre 10 para obtener la equivalencia aproximada con apomorfina<sup>11</sup>. Como ya se mencionó, se recomienda la infusión para las horas al día en las cuales el paciente esta despierto, que usualmente son 16 h. En la [tabla 1](#) se presentan recomendaciones para la dilución del medicamento en la terapia de AISC.

Un punto final que considerar es que con la terapia de infusión de apomorfina subcutánea es recomendable suspender de manera paulatina la terapia con agonistas dopaminérgicos antes del inicio de la infusión, aproximadamente en el transcurso de una semana<sup>17</sup>. Los inhibidores de la monoamino oxidasa-B (MAO-B), los inhibidores de la catecol O-metiltransferasa (COMT) y la amantadina también deben ser suspendidos de manera gradual antes del inicio de la terapia con apomorfina<sup>17</sup>, de tal manera que al momento de iniciar la AISC solo se esté recibiendo levodopa. Las dosis de levodopa se irán reduciendo conforme se incrementa la dosis de apomorfina, sobre todo si el paciente presenta discinesias.

#### **CONTRAINDICACIONES DE LA APOMORFINA EN INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA**

Las contraindicaciones para la AISC incluyen aquellas relacionadas con el perfil de efectos adversos del medicamento. Estas contraindicaciones incluyen insuficiencia renal, cardiopatía descompensada, hipotensión ortostática severa, alucinaciones y psicosis severa, depresión respiratoria e hipersensibilidad conocida al metabisulfito sódico. No obstante, otras contraindicaciones incluyen una mala red de apoyo social y familiar o alguna otra condición que dificulte o impida el manejo adecuado de la bomba de infusión.

### **PERFIL DE SEGURIDAD DE LA APOMORFINA EN INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA**

El efecto adverso más frecuente asociado a la infusión subcutánea de apomorfina es la aparición de nódulos cutáneos, los cuales se presentan prácticamente en la totalidad de los pacientes<sup>18</sup>. Otros efectos adversos incluyen sedación, somnolencia e hipersomnolencia diurna. También pueden presentarse náuseas, vómitos e hipotensión ortostática, aunque habitualmente pueden ser controlados. El desarrollo de alucinaciones es controvertido, con algunos autores que sugieren un riesgo bajo<sup>19</sup>. Un caso similar se presenta con el trastorno de control de impulsos, un estudio reciente concluye que la apomorfina es de los agonistas dopaminérgicos menos asociados con este síntoma<sup>20</sup>. Finalmente, la anemia hemolítica es un efecto adverso raro y reversible, pero que debe considerarse tanto al inicio como durante la terapia<sup>21</sup>.

### **Manejo de efectos adversos de la apomorfina en infusión subcutánea continua**

Con la finalidad de reducir los nódulos cutáneos se recomienda hacer una buena higiene de la piel, rotar sitios de aplicación, usar agujas de teflón y cambiarlas en cada aplicación; también se recomienda dar un masaje en el sitio de la infusión posterior al retiro de la aguja<sup>22</sup>. La hipotensión ortostática puede ser tratada mediante el incremento de la ingesta de líquido y sal, el uso de medias compresivas y cambios lentos de postura; en caso necesario se puede utilizar mineralocorticoides como la fludrocortisona. Recientemente se ha reportado un efecto beneficioso de la domperidona en el tratamiento de hipotensión arterial asociada a agonistas dopaminérgicos<sup>23</sup>. Como ya se mencionó, para el tratamiento de las náuseas se recomienda la administración de domperidona, sin olvidar que el uso prolongado de este medicamento se ha asociado a prolongación del QT. La anemia hemolítica habitualmente es reversible con la suspensión de la infusión, pero es recomendable la valoración por un hematólogo<sup>22</sup>.

### **EFFECTIVIDAD DE LA APOMORFINA EN INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA SOBRE LOS SÍNTOMAS MOTORES**

La efectividad de la AISC ha sido demostrada desde los años ochenta con disminución del tiempo en OFF<sup>24,25</sup>. Más recientemente, el estudio TOLEDO, diseñado para evaluar la eficacia de la infusión de apomorfina subcutánea en los periodos de OFF en

pacientes con EP en comparación con placebo, reportó una reducción de los periodos de OFF a las 12 semanas de 2.47 h, en comparación a las 0.58 h del grupo placebo<sup>26</sup>. Otro estudio multicéntrico cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de la AISC a largo plazo (5 años) reportó una reducción del tiempo de OFF del 79.51%, una reducción de la intensidad de las discinesias del 32.1%, y una reducción de la dosis diaria de levodopa 32.9%<sup>27</sup>. Un estudio en 230 pacientes a lo largo de 10 años reportó una disminución de 4 h en el tiempo en OFF en el grupo que permaneció activo; así mismo, no hubo incremento en las discinesias ni alteración en la cognición<sup>28</sup>. En la *tabla 2* se resumen la población de estudio y resultados principales de los estudios antes mencionados.

### **EFFECTIVIDAD DE LA APOMORFINA EN INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA SOBRE LOS SÍNTOMAS NO MOTORES**

Existen hasta la fecha pocos estudios encaminados a evaluar el efecto de la AISC en la sintomatología no motora, pero los estudios enfocados en beneficio de fluctuaciones motores han reportado beneficio agregado para síntomas no motores que permite sugerir que la terapia con apomorfina subcutánea puede mejorar síntomas no motores tales como: insomnio, apatía, anhedonia, ansiedad, síndrome de piernas inquietas, urgencia urinaria, salivación y estreñimiento<sup>29,30</sup>. Se ha comparado la terapia con apomorfina frente a levodopa en el tratamiento de síntomas neuropsiquiátricos en EP reportando que los pacientes en tratamiento con apomorfina tienen una reducción del 45% en la escala de depresión de Beck en comparación con el grupo de levodopa, el cual incluso aumentó su puntuación<sup>31</sup>.

### **Levodopa intestinal en gel**

Como es conocido, la estimulación pulsátil que se crea con la administración de levodopa oral en tabletas aunada a un vaciamiento gástrico errático ocasiona niveles plasmáticos fluctuantes de dopamina, que a su vez conducen a cambios en receptores dopaminérgicos, gabaérgicos y glutamatérgicos, lo que origina fluctuaciones motoras y discinesias<sup>32</sup>. Como consecuencia, surgió la necesidad de obtener una manera viable de administrar levodopa directamente en el duodeno. En 1986, Kurlan, et al. realizaron los primeros estudios con levodopa administrada en infusión. Lo lograron mediante una sonda nasoduodenal por la cual se administraba una

**Tabla 2.** Características de la población de estudio y resultados del desenlace principal en los estudios de apomorfina en infusión subcutánea

Estudio	Características del estudio	Resultados
Stibe, et al., 1988 <sup>24</sup>	11 sujetos con una edad media de 56 años (rango: 32-70) y duración media de la enfermedad de 14.4 años (rango: 9-20), duración media de tratamiento con levodopa de 13.5 años (rango: 9-17) y dosis media inicial de levodopa de 1,073 mg (rango: 300-2,400)	La media de horas en OFF por día se redujo de 10.1 a 3.8 (media de reducción: 6.3 ± 2 h)
Chaudhuri, et al., 1988 <sup>25</sup>	9 sujetos con edad media de 59 años y duración de la enfermedad de 17 años (rango: 12-20), dosis diarias de levodopa de 886 mg (rango: 350-1,625) y horas diarias en OFF de 7.3 (rango: 4-10)	La mejoría fue del 85%, reduciendo el tiempo en OFF a 1.1 h
García-Ruiz, et al., 2008 <sup>27</sup>	82 sujetos con una edad media de 67 años (rango: 23-85) o duración de la enfermedad de 14.3 ± 5.7 años	Se observa una reducción de las horas en OFF de 6.64 ± 3.09 a 1.36 ± 1.42 h por día
Sesar, et al., 2017 <sup>28</sup>	230 sujetos con una edad media de 66.8 ± 9.3 años y duración de la enfermedad de 13 ± 6.6 años	Reducción significativa de las horas diarias en OFF de 5.4 ± 2.8 a 1.2 ± 1.3
TOLEDO, 2018 <sup>26</sup>	107 sujetos asignados aleatoriamente a apomorfina (n = 53) o a placebo (n = 54). Duración de la enfermedad de 11.2 años y media de dosis diaria de levodopa de 954 mg/dl	Media de cambio en el tiempo en OFF de -2.47 ± 3.7 h por día en el grupo de apomorfina y de -0.58 ± 2.8 h por día para el grupo placebo

infusión de levodopa preparada disolviendo las tabletas de levodopa/carbidopa más ácido ascórbico al 2% en agua estéril<sup>33</sup>. Posteriormente, el mismo grupo demostró que la entrega continua duodenal de levodopa era más eficiente, en comparación con la gástrica, a la duodenal intermitente y a las presentaciones orales de liberación prolongada en términos de farmacocinética<sup>34</sup>.

### Farmacología de levodopa intestinal en gel

La presentación del medicamento, actualmente, es mediante un *cassette* o cartucho que contiene levodopa (20 mg/ml) más carbidopa (5 mg/ml) en una mezcla de carboximetil celulosa. Los *cassettes* contienen 100 ml, lo que en general cubre la dosis diaria total. El medicamento debe mantenerse a una temperatura de 2-8°C. Para administrarlo es necesario colocar antes una sonda de yeyunostomía transgástrica endoscópica percutánea, esta se conecta a la bomba de infusión.

La LCIG posee la misma biodisponibilidad que la levodopa en comprimidos (81-98%) con la distinción de que la velocidad de vaciado gástrico no influye en la tasa de absorción en intestino delgado, por lo que la variación intrasujeto de las concentraciones de levodopa no son significativas<sup>35</sup>. Con la LCIG, los niveles plasmáticos se alcanzan en 10-30 min aproximadamente. La vida media de la levodopa intestinal en gel es de 1 a 2 h. Así mismo, es importante mencionar que con LCIG no se ha

observado desarrollo de tolerancia, es decir, la dosis se mantiene estable durante largos periodos de tiempo<sup>36-38</sup>.

### Vía de administración

La vía de administración de la LCIG es necesariamente duodenal, ya sea por medio de una sonda nasoduodenal o bien mediante una yeyunostomía transgástrica.

### Indicaciones y selección del paciente

Las indicaciones terapéuticas para la levodopa intestinal en gel incluyen las siguientes condiciones<sup>39</sup>:

- Pacientes con EP avanzada con fluctuaciones motoras incapacitantes y que no se logran controlar adecuadamente con la optimización del tratamiento oral.
- Ausencia de demencia o deterioro cognitivo severo.
- Buena respuesta documentada a levodopa.
- Red de apoyo familiar adecuada.

### Evaluación de la respuesta a la levodopa

Al igual que en cualquier otra de las terapias avanzadas asistidas por dispositivo, el requisito indispensable es una buena respuesta a la levodopa. Dado que la terapia está indicada en pacientes con enfermedad avanzada, difícilmente se tendrá que comprobar la respuesta a la terapia dopaminérgica. En caso necesario,

**Tabla 3.** Esquema sugerido de dosificación de la terapia con levodopa/carbidopa intestinal en gel

<b>Levodopa/carbidopa intestinal en gel (20/5 mg/ml)</b>	
Dosis matutina	La dosis se basa en la dosis previa de levodopa oral que tomaba el paciente La dosis recomendada es el equivalente al 80% de la toma matutina previa de levodopa oral
Dosis continua de mantenimiento	La dosis se calcula de acuerdo a la ingesta diaria previa de levodopa oral A dicha dosis se debe restar la dosis matutina y administrar el 90% en infusión continua durante 16 h La dosis de mantenimiento se puede titular en intervalos de 2 mg/h (0.1 ml/h) Si se suspenden otros medicamentos dopaminérgicos, la dosis de la levodopa/carbidopa intestinal en gel debe ajustarse calculando la dosis diaria de equivalentes de levodopa (LEDD)
Dosis extra en bolo	Se utiliza en caso de periodos de hipocinesia severa La dosis extra en bolo se debe ajustar de forma individual, habitualmente es de 0.5 a 2.0 ml

la respuesta puede evaluarse mediante un reto agudo de levodopa habitual. Nuevamente es importante mencionar que en el caso de una pobre respuesta debe descartarse la posibilidad de alteraciones en la absorción del medicamento como consecuencia de alteraciones gastrointestinales, en cuyo caso una prueba aguda de apomorfina puede ser de mayor utilidad<sup>40</sup>.

Por otra parte, la mayor parte de centros especializados realizan una prueba terapéutica de la LCIG a través de una sonda nasoyeyunal previamente a la gastrostomía<sup>41</sup>. Esta prueba permite evaluar la respuesta y la tolerabilidad, y permite al paciente familiarizarse con la bomba y el sistema de infusión. No obstante, existen reportes que han sugerido que esta prueba puede omitirse<sup>42</sup>. En caso de realizar la prueba, el paciente debe hospitalizarse y la colocación de la sonda se hace de forma habitual, ya sea por migración pasiva, por fluoroscopia o por endoscopia bajo sedación. El cálculo de la dosis de LCIG se explica más adelante, pero se debe considerar que 1 ml de levodopa intestinal en gel equivale a 20 mg de levodopa<sup>43</sup>. El tratamiento debe iniciarse por la mañana en OFF, y la infusión mantenerse de 12 a 16 h. Tras evaluar la respuesta objetiva y subjetiva, la tolerabilidad, el entendimiento del funcionamiento por parte del paciente y familiares, y sobre todo las expectativas del, se puede proceder a la gastrostomía.

### **Colocación de la bomba de la levodopa/carbidopa intestinal en gel**

El método de colocación es la gastrostomía endoscópica percutánea con sonda yeyunal (PEG-J, por sus siglas en inglés)<sup>44</sup>. El procedimiento de PEG-J se lleva a cabo de forma habitual. Si se realizó previamente la prueba con sonda nasoyeyunal se continua con la dosificación, en caso contrario debe seguirse el procedimiento que se describe a continuación.

### **Inicio y dosificación de la levodopa/carbidopa intestinal en gel**

Para iniciar la terapia con la LCIG, ya sea por sonda en la fase de prueba o por PEG-J, es necesario hacer el cálculo total de levodopa oral. Con base en lo anterior se calculan tres dosis distintas: la dosis matutina, la dosis de infusión continua y la dosis extra<sup>43</sup>.

En la dosis matutina se administra el equivalente al 80% de la dosis matutina de levodopa oral previa. Por ejemplo, si el paciente recibía 200 mg de levodopa por la mañana, entonces se administrarán 160 mg de levodopa intestinal en gel. La reducción de dosis se realiza para disminuir el riesgo de discinesias. Para la dosis continua, se resta la dosis matutina de la dosis diaria total de levodopa oral y se administra el 90% en 16 h de infusión. Por ejemplo, si el paciente recibía 1,500 mg de levodopa al día, se le restan los 160 mg de la dosis de la mañana, restando 1,340 mg a pasar en 16 h. Como se mencionó previamente, la conversión es de 1 ml a 20 mg, por lo que se requieren 67 ml/16 h o 4.2 ml/h. Finalmente, las dosis extras se pueden administrar en bolos de 0.5-2 ml según los requerimientos del paciente por periodos de hipocinesia. En caso de que se requieran más de cinco bolos extras al día, entonces se sugiere un ajuste de dosis<sup>45</sup>.

La titulación sugerida depende de la velocidad de infusión. En la [tabla 3](#) se resume el esquema sugerido de dosificación de la terapia y en la [tabla 4](#) se muestran los esquemas sugeridos para la dosificación y titulación de la LCIG. En general, se sugiere que todo el procedimiento se realice de forma intrahospitalaria, sin embargo, también se han propuesto modelos ambulatorios<sup>46</sup>.

### **Contraindicaciones de la levodopa/carbidopa intestinal en gel**

Las contraindicaciones para esta opción terapéutica incluyen principalmente demencia severa y psicosis

**Tabla 4.** Esquema sugerido para la dosificación y titulación de la levodopa/carbidopa intestinal en gel de acuerdo con la respuesta y efectos secundarios

Dosis por hora (ml/h)	Dosis matutina	Dosis de infusión continua (durante 16 h)	
< 6 ml/h	↑ 1.0 ml/h	↑ 0.3 ml/h	↓ 0.2 ml/h
> 6 ml/h	↑ 2.0 ml/h	↑ 0.4 ml/h	↓ 0.2 ml/h

↑ Incremento basado en la impresión clínica de una respuesta inadecuada.  
 ↓ Decremento basado en la presencia de discinesias y otros efectos adversos.

**Tabla 5.** Características de la población de estudio y resultados del desenlace principal en los estudios de apomorfina en infusión subcutánea

Estudio	Características del estudio	Resultados
Nyholm, et al., 2005 <sup>50</sup>	24 sujetos en un diseño cruzado. La mediana de edad fue de 66 años, mediana de duración de la enfermedad de 13 años y 13 años de tratamiento con levodopa oral	La mediana del porcentaje en las escalas de ON funcional aumento del 81 al 100% con la infusión. Acompañado de una disminución en el tiempo en OFF y sin cambio en el ON con discinesias molestas
Fernández, et al., 2015 <sup>51</sup>	272 sujetos con una edad media de 64.1 ± 9.1 años y duración de la enfermedad de 12.5 ± 5.5 años. Dosis diaria de levodopa de 1,082 ± 582.1 mg y un tiempo en OFF de 6.75 ± 2.35 h/d	Disminución de la media del tiempo en OFF diario de 4.4 h (65.6%) y aumento del tiempo en ON sin discinesias molestas de 4.8 h (62.9%)
Wang, et al., 2018 <sup>52</sup>	Revisión sistemática y metaanálisis incluyendo 384 sujetos	Diferencias significativas en el tiempo en ON sin discinesias molestas (diferencia de medias estandarizada de 0.55) y del tiempo en OFF (diferencia de medias estandarizada de -1.19)

activa<sup>47</sup>. En cuanto al procedimiento, se incluyen todas las contraindicaciones para la colocación de la PEG-J. Adicionalmente, al igual que con la AICS, una mala red de apoyo y pobre entendimiento del funcionamiento del dispositivo pueden contraindicar la terapia.

### Perfil de seguridad de la levodopa/carbidopa intestinal en gel

Los efectos adversos más comunes reportados con LCIG son: dolor abdominal, náuseas, pérdida de peso, estreñimiento, caídas, neuropatía, pérdida de peso y alucinaciones. Los efectos adversos reportados por el sistema de PEG-J son: dislocación, oclusión de la sonda, infección en el sitio de inserción de la sonda, rotura de la bomba de infusión, dolor abdominal y neumoperitoneo<sup>48</sup>.

### Manejo de efectos adversos de la levodopa/carbidopa intestinal en gel

El manejo de efectos adversos relacionados con el medicamento se resuelve con el ajuste de dosis. En el caso de la polineuropatía crónica asociada a esta

terapia se ha recomendado la suplementación con vitamina B12 y ácido fólico<sup>49</sup>. En la [tabla 4](#) se resumen otros posibles efectos adversos y complicaciones del procedimiento y tratamiento con LCIG.

### Efectividad de la levodopa/carbidopa intestinal en gel sobre los síntomas motores

Al igual que en el caso de la apomorfina, existen múltiples estudios sobre la efectividad de esta terapia. Un estudio cruzado que comparó la LCIG como monoterapia frente a polifarmacia reportó una disminución de 53 a 35 puntos en en la escala unificada de la enfermedad de Parkinson (UPDRS) con el uso de la LCIG<sup>50</sup>. Otro estudio con seguimiento a 12 meses demostró una disminución en el tiempo en OFF de 4.4 h (65.6%) y un incremento en el tiempo en ON sin discinesias molestas de 4.8 h (62.9%)<sup>51</sup>. Un metaanálisis reciente utilizando la información de 384 pacientes reportó una disminución de 1.19 h en el tiempo en OFF, un incremento en el tiempo en ON sin discinesias molestas de 0.55 h, sin cambios significativo en el tiempo en ON con discinesias molestas<sup>52</sup>. En la [tabla 5](#)

**Figura 1.** Recomendaciones sugeridas para la selección de la mejor terapia asistida por dispositivo, de acuerdo con características generales y perfil de síntomas motores y no motores.

		Apomorfina en infusión continua subcutánea	Levodopa/carbidopa intestinal en gel	Estimulación cerebral profunda
Características generales	Edad > 70 años			
	Múltiples comorbilidades			
	Uso de anticoagulación			
	Independencia			
	Pobre apoyo familiar y social			
	Limitaciones de capacidades técnicas			
	Alto riesgo quirúrgico			
	Excelente respuesta a levodopa			
Síntomas motores	Temblor			
	Discinesias molestas			
	Disartría			
	Caídas frecuentes			
	Limitación de actividades de la vida diaria			
	Congelamiento en OFF			
Síntomas no motores	Demencia			
	Deterioro cognitivo leve			
	Psicosis			
	Depresión			
	Trastorno del control de impulsos			
	Dolor			
	Problemas de sueño			

se resumen las características principales y el desenlace primario de los estudios antes citados.

### **Efectividad de la levodopa/carbidopa intestinal en gel sobre los síntomas no motores**

El estudio GLORIA, que incluyó 375 pacientes en 75 centros de trastornos del movimiento, demostró que además de los beneficios motores la terapia de LCIG mejora también síntomas no motores tales como: sueño, fatiga, estado de ánimo, problemas gastrointestinales y urgencia urinaria<sup>53</sup>. Sin embargo, se requieren mayores estudios en este respecto.

### **Comparación de las terapias de infusión**

Como se ha descrito, ambas terapias de infusión se encuentran indicadas en pacientes con EP avanzada, al igual que la ECP. Consecuentemente, la pregunta más relevante es cuál es la terapia más efectiva; la respuesta es que todas las terapias asistidas por dispositivo son efectivas, en el paciente adecuado. Recientemente, Antonini, et al. realizaron un consenso sobre estas terapias<sup>54</sup>; las recomendaciones se resumen en la [figura 1](#).

En forma simplista, las terapias de infusión están indicadas en pacientes con EP con periodos de OFF problemáticos o múltiples tomas de levodopa, aún en la presencia de algún grado de deterioro cognitivo importante. Este último criterio es relevante, ya que contraindica la opción de ECP<sup>55</sup>. Dadas las complicaciones metodológicas y económicas se carece de un estudio comparativo doble ciego sobre estas terapias; no obstante, el EuroInf comparó en un diseño abierto la AISC y la LCIG, concluyendo que ambas terapias son efectivas en el control de síntomas motores, complicaciones motoras, calidad de vida y en algunos síntomas no motores<sup>56</sup>.

Otro punto que comentar es el costo-utilidad y el costo-efectividad de las terapias asistidas por dispositivo. Los costos por año de vida ajustado a calidad ganado son menores para el caso de la ECP, seguidos de la AISC, y significativamente mayores para la LCIG<sup>57</sup>. Por otra parte, la relación de costo-efectividad incremental (diferencia de costos entre un medicamento y su alternativa multiplicado por la diferencia entre los años de vida ajustados a calidad) de AISC es superior a la de la LCIG e incluso que a la de la ECP<sup>58</sup>. En todo caso, la LCIG también es costo-efectiva con relación a la mejor terapia médica estándar en pacientes con

enfermedad avanzada<sup>59</sup>. Se debe resaltar que los estudios de farmacoeconomía disponibles a la fecha se han realizado en países desarrollados, con sistemas de salud robustos y en los que tanto la AISC como la LCIG son catalogadas como fármacos huérfanos.

### **Conclusión**

La AISC y la LCIG son terapias asistidas por dispositivo indicadas en personas con EP avanzada con respuesta insuficiente de la sintomatología motora y complicaciones motoras tras la optimización del tratamiento oral o transdérmico. La selección adecuada del paciente radica en el conocimiento y entendimiento de las indicaciones y contraindicaciones, beneficios motores y no motores, costos, y expectativa del paciente y su cuidador. Como con toda terapia existe riesgo de efectos adversos y complicaciones, pero su uso adecuado conlleva una mejora en la calidad de vida. En México la AISC ya cuenta con registro sanitario (076M2017) y también está disponible en otros países de América Latina, mientras que la LCIG se espera esté disponible en la región en un próximo futuro.

### **Bibliografía**

1. Blin P, Dureau-Pourmin C, Foubert-Samier A, Grolleau A, Corbillon E, Jové J, et al. Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database. *Eur J Neurol*. 2015;22(3):464-71.
2. Enders D, Balzer-Geldsetzer M, Riedel O, Dodel R, Wittchen HU, Sengen SC, et al. Prevalence, duration and severity of Parkinson's disease in Germany: A combined meta-analysis from literature data and outpatient samples. *Eur Neurol*. 2017;78(3-4):128-36.
3. Morgan JC, Fox SH. Treating the motor symptoms of Parkinson disease. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(4 Movement Disorders):1064-85.
4. Luquin MR, Kulisevsky J, Martínez-Martin P, Mir P, Tolosa ES. Consensus on the definition of advanced Parkinson's disease: A neurologists-based Delphi Study (CEPA Study). *Parkinsons Dis*. 2017;2017:4047392.
5. Tomiyama M. Symptoms and pathophysiology of dyskinesias. *Brain Nerve*. 2017;69:1409-16.
6. Timpka J, Nitu B, Datieva V, Odin P, Antonini A. Device-aided treatment strategies in advanced Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;132:453-74.
7. Djamshidian A, Poewe W. Apomorphine and levodopa in Parkinson's disease: Two revolutionary drugs from the 1950's. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;33:S9-12.
8. Taba P, Lees A, Stern G. Erich Harnack (1852-1915) and a short history of apomorphine. *Eur Neurol*. 2013;69(6):321-4.
9. Przedborski S1, Levivier M, Raftopoulos C, Naini AB, Hildebrand J. Peripheral and central pharmacokinetics of apomorphine and its effect on dopamine metabolism in humans. *Mov Disord*. 1995;10(1):28-36.
10. Ostergaard L, Werdelin L, Odin P, Lindvall O, Dupont E, Christensen PB, et al. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(6):681-7.
11. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, LeWitt P, Katzenschlager R, Sixel-Döring F, et al.; Expert Consensus Group for Use of Apomorphine in Parkinson's Disease, Baker M, Ceballos-Baumann A, Deuschl G, Drapier S, Ebersbach G, Evans A, et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease--Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015; 21(9):1023-30.
12. Bhidayasiri R, Chaudhuri KR, LeWitt P, Martin A, Boonpang K, van Laar T. Effective delivery of apomorphine in the management of Parkinson disease: practical considerations for clinicians and Parkinson nurses. *Clin Neuropharmacol*. 2015;38(3):89-103.

13. Fernández-Pajarin G, Sesar Á, Ares B, Castro A. Evaluating the efficacy of nocturnal continuous subcutaneous apomorphine infusion in sleep disorders in advanced Parkinson's disease: The APO-NIGHT Study. *J Parkinsons Dis.* 2016;6(4):787-92.
14. Arnold G, Schwarz J, Macher C, Oertel WH. Domperidone is superior to ondansetron in acute apomorphine challenge in previously untreated parkinsonian patients - A double blind study. *Parkinsonism Relat Disord.* 1997;3(4):191-3.
15. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Soraluca A, García M, Ruiz-Osante B, Aguirre C. Domperidone in Parkinson's disease: a perilous arrhythmogenic or the gold standard? *Curr Drug Saf.* 2013;8(1):63-8.
16. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(15):2649-53.
17. Moreno López CL, Bernal Pacheco O, Barrios Vincos G, Arango Uribe G, Cerquera Cleves C, Orozco Vélez JL, et al. Consenso de la Asociación Colombiana de Neurología sobre el uso de apomorfin en la enfermedad de Parkinson. *Acta Neurol Colomb.* 2018;34(1):25-39.
18. Grandas F. Subcutaneous infusions of apomorphine: a reappraisal of its therapeutic efficacy in advanced Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(12):1343-53.
19. Borgemeester RW, Lees AJ, van Laar T. Parkinson's disease, visual hallucinations and apomorphine: A review of the available evidence. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;27:35-40.
20. Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med.* 2014;174(12):1930-3.
21. Pietz K, Hagell P, Odin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(5):709-16.
22. Bhidayasiri R, García Ruiz PJ, Henriksen T. Practical management of adverse events related to apomorphine therapy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;33(Suppl 1):S42-8.
23. Bacchi S, Chim I, Kramer P, Postuma RB. Domperidone for hypotension in Parkinson's disease: A systematic review. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(4):603-17.
24. Stibe CM, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. *Lancet.* 1988;1(8582):403-6.
25. Chaudhuri KR, Critchley P, Abbott RJ, Pye IF, Millac PA. Subcutaneous apomorphine for on-off oscillations in Parkinson's disease. *Lancet.* 1988;2(8622):1260.
26. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):749-59.
27. García Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, Castro García A, Alonso Frech F, Alvarez López M, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord.* 2008;23(8):1130-6.
28. Sesar Á, Fernández-Pajarin G, Ares B, Rivas MT, Castro A. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease: 10-year experience with 230 patients. *J Neurol.* 2017;264(5):946-54.
29. Rosa-Grilo M, Qamar MA, Evans A, Chaudhuri KR. The efficacy of apomorphine - A non-motor perspective. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;33 Suppl 1:S28-35.
30. Todorova A, Ray Chaudhuri K. Subcutaneous apomorphine and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(12):1073-8.
31. Morgante L, Basile G, Epifanio A, Spina E, Antonini A, Stocchi F, et al. Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: a follow-up of two years. *Arch Gerontol Geriatr Suppl.* 2004;(9):291-6.
32. Bestetti A, Capozza A, Lacerenza M, Manfredi L, Mancini F. Delayed gastric emptying in advanced Parkinson disease: Correlation with therapeutic doses. *Clin Nucl Med.* 2017;42(2):83-7.
33. Kurlan R, Rubin AJ, Miller C, Rivera-Calimlim L, Clarke A, Shoulson I. Duodenal delivery of levodopa for on-off fluctuations in parkinsonism: preliminary observations. *Ann Neurol.* 1986;20(2):262-5.
34. Kurlan R, Nutt JG, Woodward WR, Rothfield K, Lichter D, Miller C, et al. Duodenal and gastric delivery of levodopa in parkinsonism. *Ann Neurol.* 1988;23(6):589-95.
35. Othman AA, Dutta S. Population pharmacokinetics of levodopa in subjects with advanced Parkinson's disease: levodopa-carbidopa intestinal gel infusion vs. oral tablets. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(1):94-105.
36. Palhagen SE, Sydow O, Johansson A, Nyholm D, Holmberg B, Widner H, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) treatment in routine care of patients with advanced Parkinson's disease: An open-label prospective observational study of effectiveness, tolerability and healthcare costs. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;29:17-23.
37. Nyholm D, Klangemo K, Johansson A. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2012; 19:1079-85.
38. Zibetti M, Merola A, Ricchi V, Marchisio A, Artusi CA, Rizzi L, et al. Long-term duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease: a 3-year motor and cognitive follow-up study. *J Neurol.* 2013;260:105-14.
39. Devos D; French DUODOPA Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24(7):993-1000.
40. Albanese A, Bonuccelli U, Brefel C, Chaudhuri KR, Colosimo C, Eichhorn T, et al. Consensus statement on the role of acute dopaminergic challenge in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001;16(2):197-201.
41. Lew MF, Slevin JT, Krüger R, Martínez Castrillo JC, Chatamra K, Dubow JS, et al. Initiation and dose optimization for levodopa-carbidopa intestinal gel: Insights from phase 3 clinical trials. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015; 21(7):742-8.
42. Santos-García D, de Deus-Fonticoba T. Initiation of levodopa enteral infusion: is always the test with nasojejunal tube really necessary? *Rev Neurol.* 2018;67(5):192-3.
43. Santos García D, Martínez Castrillo JC, Puente Pérez V, Seoane Urgorri A, Fernández Díez S, Benita León V, et al. Clinical management of patients with advanced Parkinson's disease treated with continuous intestinal infusion of levodopa/carbidopa. *Neurodegener Dis Manag.* 2016; 6(3):187-202.
44. Cheron J, Deviere J, Supiot F, Ballarin A, Eisendrath P, Toussaint E, et al. The use of enteral access for continuous delivery of levodopa-carbidopa in patients with advanced Parkinson's disease. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(1):60-8.
45. Pedersen SW, Clausen J, Gregerslund MM. Practical guidance on how to handle levodopa/carbidopa intestinal gel therapy of advanced PD in a movement disorder clinic. *Open Neurol J.* 2012;6:37-50.
46. Fasano A, Liu LW, Poon YY, Lang AE. Initiating intrajejunal infusion of levodopa/carbidopa intestinal gel: an outpatient model. *Mov Disord.* 2015; 30(4):598-99.
47. Catalán MJ, Antonini A, Calopa M, Bajenaru O, de Fábregues O, Mínguez-Castellanos A, et al. Can suitable candidates for levodopa/carbidopa intestinal gel therapy be identified using current evidence? *eNeurologicalSci.* 2017;8:44-53.
48. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al.; LCIG Horizon Study Group. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014;13(2):141-9.
49. Sensi M, Cossu G, Mancini F, Pilleri M, Zibetti M, Modugno N, et al.; Italian levodopa carbidopa intestinal gel working group. Which patients discontinue? Issues on levodopa/carbidopa intestinal gel treatment: Italian multicentre survey of 905 patients with long-term follow-up. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;38:90-2.
50. Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2005;64(2):216-23.
51. Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, Lang AE, Fung VS, Klostermann F, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. *Mov Disord.* 2015;30(4):500-9.
52. Wang L, Li J, Chen J. Levodopa-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2018; 30:9:620.
53. Antonini A, Yegin A, Preda C, Bergmann L, Poewe W; GLORIA study investigators and coordinators. Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(3):231-5.
54. Antonini A, Stoessel AJ, Kleinman LS, Skalicky AM, Marshall TS, Sail KR, et al. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. *Curr Med Res Opin.* 2018;20:1-11.
55. Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, Volkmann J, Dietrichs E, Martinez-Martin P, et al.; National Steering Committees. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(10):1133-44.
56. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(4):510-6.
57. Vivanco-Matellano F, Garcia-Ruiz AJ, Garcia-Agua SN. Pharmacoeconomic study of the treatment of advanced Parkinson's disease. *Rev Neurol.* 2016;63(12):529-36.
58. Walter E, Odin P. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease in the UK and Germany. *J Med Econ.* 2015;18(2):155-65.
59. Lowin J, Sail K, Baj R, Jalundhwala Y, Marshall TS, Konwea H, et al. The cost-effectiveness of levodopa/carbidopa intestinal gel compared to standard care in advanced Parkinson's disease. *J Med Econ.* 2017;20(11):1207-15.

# Dieta cetogénica como tratamiento de la epilepsia refractaria durante la infancia: revisión práctica de la literatura

Santiago Vásquez-Builes<sup>1,2</sup>, Paulina Jaramillo-Echeverri<sup>1,2</sup>, Laura Montoya-Quinchia<sup>1,2</sup> y Laura Apraez-Henao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina; <sup>2</sup>Semillero de neurociencias, Universidad CES; <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Fundación Universitaria San Martín, Sabaneta. Medellín, Colombia

## Resumen

La epilepsia es una enfermedad neurológica grave y de evolución crónica que afecta tanto a niños como a adultos. Desde los años veinte, la dieta cetogénica (DC) se ha considerado una opción terapéutica en pacientes con epilepsia refractaria y actualmente se utiliza como primera línea de tratamiento para algunos trastornos metabólicos. La DC puede ser eficaz no solo en epilepsias generalizadas o multifocales sintomáticas, sino también en focales y lesionales. Su acción antiepiléptica se basa en la teoría de que los cuerpos cetónicos, sintetizados en el hígado a partir de ácidos grasos de cadena larga y media, funcionan como anticonvulsivos directos al cruzar la barrera hematoencefálica. El presente artículo realiza una descripción práctica y detallada de la literatura médica sobre las indicaciones, contraindicaciones, aspectos clínicos, fisiológicos y terapéuticos de la DC, con el objetivo de brindar a la comunidad médica las habilidades necesarias para un cuidado integral de los niños candidatos a DC o que actualmente la utilizan como tratamiento de su epilepsia refractaria.

**Palabras clave:** Dieta cetogénica. Epilepsia refractaria. Infancia. Epilepsia en pediatría.

## Ketogenic diet as a treatment for refractory epilepsy during infancy: A practical literature review

### Abstract

Epilepsy is a severe neurological illness disease of chronic evolution that affects both children and adults. Since the 1920s, the ketogenic diet has been considered as a therapeutic option in patients with refractory epilepsy and is currently considered as the first line of treatment for some metabolic disorders. The ketogenic diet can be effective in generalized seizures but also in focal seizures. Its antiepileptic actions are based on the fact that the ketone body that are sintetized in the liver from long and medium chain fatty acid work as direct anticonvulsant as they cross the hood-brain barrier. This paper presents a detailed and practical description of the state of the current medical literature of the indications, contraindications, clinical, physiological and therapeutical aspects of the ketogenic diet in order to provide to the medical community the required habilities to take proper care of prospect children for a cetogenic diet or children who are already under it as treatment for their refractory epilepsy.

**Key words:** Ketogenic diet. Refractory epilepsy. Childhood. Epilepsy in pediatrics.

### Correspondencia:

Santiago Vásquez-Builes

E-mail: santiagovasquezb@hormail.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 09-09-2018

Fecha de aceptación: 28-12-2018

DOI: 10.24875/RMN.M19000022

Disponible en internet: 20-03-2019

Rev Mex Neuroci. 2019;20(1):14-20

[www.revmedneurociencia.com](http://www.revmedneurociencia.com)

## Introducción

La epilepsia es una enfermedad neurológica grave y de evolución crónica<sup>1</sup>. Se estima que afecta aproximadamente a 40 millones de personas en el mundo. Las personas que la padecen tienen una tasa de muerte mayor respecto a la población general. Tienen la enfermedad 10.5 millones de niños menores de 15 años, lo cual representa el 25% de la población con esta condición<sup>2</sup>. Su incidencia anual oscila entre 41 a 187 casos por cada 100,000 niños, sin embargo, existe una gran variación de esta entre los resultados obtenidos en diversos estudios epidemiológicos debido a múltiples factores; no obstante, la diferencia principal tiene que ver con la metodología de los estudios<sup>1,3</sup>.

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE por sus siglas en inglés) define la epilepsia como: 1) presencia de dos o más convulsiones no provocadas con 24 horas de separación entre el primer y segundo evento convulsivo; 2) convulsión no provocada y una probabilidad de repetir la convulsión  $\geq 60\%$ , y 3) diagnóstico de un síndrome epiléptico<sup>4</sup>.

Desde la fisiopatología, la epilepsia se produce por impulsos nerviosos anormales y excesivos de un grupo de neuronas. Esto es explicado principalmente por pérdida del equilibrio entre inhibición y excitación en todo o alguna parte del cerebro<sup>5</sup>.

Los impulsos nerviosos son normalmente controlados por neurotransmisores. El principal neurotransmisor inhibitorio (ácido  $\gamma$ -aminobutírico, GABA por sus siglas en inglés) y el excitatorio (glutamato) pueden inhibir o activar el impulso nervioso respectivamente. El desequilibrio de ambos lleva a la aparición clínica de crisis epilépticas. Las características de las crisis son variables y dependen de la zona del cerebro en la que empieza el trastorno y de su propagación<sup>5</sup>.

En el diagnóstico reciente de epilepsia, la primera línea de tratamiento son los anticonvulsivantes<sup>6</sup>. Cuando no hay respuesta a tres medicamentos anticonvulsivos se denomina epilepsia refractaria<sup>7</sup>.

En niños con epilepsia refractaria y un foco de crisis resequeable, la cirugía con resección dirigida del foco convulsivo es una opción viable de tratamiento, sin embargo, en pacientes que no son candidatos al procedimiento quirúrgico la dieta cetogénica (DC) se convierte en la mejor opción terapéutica<sup>8</sup>.

La DC es la modalidad antiepiléptica más potente entre los tratamientos no farmacológicos y no quirúrgicos. Se ha utilizado como tratamiento para la epilepsia durante varias décadas y es la primera línea de tratamiento para

algunos trastornos metabólicos, como en la deficiencia del transportador de glucosa 1<sup>8</sup>. Actualmente se ha demostrado que la DC puede ser eficaz no solo en epilepsias generalizadas o multifocales sintomáticas, sino también en parciales y lesionales. Los niños menores de doce años parecen generar cetonas con mayor facilidad que los adolescentes y adultos, sin embargo, la dieta ha sido efectiva en todas las edades. Su eficacia en la epilepsia refractaria oscila entre el 30 y el 50% de los casos<sup>9</sup>.

El mecanismo de acción por el cual la DC funciona como antiepiléptico aún permanece en investigación. La principal teoría se basa en que los cuerpos cetónicos (acetoacetato, acetona y beta-hidroxibutirato), sintetizados en el hígado a partir de ácidos grasos de cadena larga y media, son anticonvulsivos directos al cruzar la barrera hematoencefálica. Al ingresar al cerebro funcionan como fuente primaria de energía e inducen un estado de cetosis<sup>10,11</sup>. Durante la cetosis hay mayor eliminación de glutamato, disminución de su transporte vesicular y aumento de la conversión de este neurotransmisor a GABA<sup>12</sup>.

El objetivo del presente artículo es realizar una descripción práctica y detallada de la literatura médica sobre las indicaciones, contraindicaciones, aspectos clínicos, fisiológicos y terapéuticos de la DC, con el objetivo de brindar a la comunidad médica las habilidades necesarias para un cuidado integral de los niños candidatos a DC o que actualmente la utilizan como tratamiento de su epilepsia refractaria.

Se resumen artículos publicados en los últimos 30 años encontrados por una búsqueda en la literatura, usando las bases de datos de PubMed, ClinicalKey y Elsevier. Los términos «*ketogenic diet*», «*refractory epilepsy*», «*childhood*» y «*epilepsy in pediatrics*» se buscaron solos y en combinación. Se tuvieron en cuenta artículos en inglés y en español.

## Evidencia epidemiológica de la dieta cetogénica

La DC debe ser considerada una alternativa segura y eficaz para el tratamiento de la epilepsia refractaria<sup>13</sup>. Se ha demostrado que aproximadamente la mitad de los pacientes logran una disminución de un 50% en el número de convulsiones y cerca de un tercio una disminución del 90%<sup>14</sup>.

En un estudio realizado con 23 pacientes entre los 5 meses y los 2 años de edad, con un periodo de observación durante los 3, 6, 9 y 12 meses desde el inicio de la dieta, determinó que existe una disminución de

los episodios convulsivos en un 38, 39, 53 y 46% al iniciar la DC<sup>14</sup>.

Un estudio prospectivo realizado en Turquía entre el año 2012 y el año 2016, con una muestra de 389 pacientes con epilepsia refractaria, demostró que quienes recibieron manejo con DC durante 1, 3, 6 y 12 meses tuvieron como resultado una respuesta al tratamiento del 65.8% al mes, el 74.7% a los 3 meses, el 70.6% a los 6 meses y el 83.1% a los 12 meses. Ninguno de los niños tuvo una mayor frecuencia de ataques<sup>15</sup>.

Por otro lado, un estudio retrospectivo publicado en el año 2018 en la revista *Pediatric Neurology*, con una muestra de 27 pacientes con epilepsia refractaria, demostró que todos los pacientes al iniciar una DC tradicional presentaron una tasa de respuesta a los 1, 6 y 12 meses del 68, 82 y 91% respectivamente, logrando cese total de los episodios convulsivos en un 20, 29 y 27%, respectivamente<sup>16</sup>.

La dieta se ha visto que es particularmente efectiva en espasmos infantiles y mioclonías. Además, no solamente disminuye la frecuencia de las convulsiones, sino que mejora el comportamiento y la funcionalidad de los pacientes<sup>17</sup>.

### Mecanismo de acción de la dieta cetogénica

La DC se caracteriza por tener alto contenido de grasas, niveles adecuados de proteínas (1 g/kg) y bajo contenido de carbohidratos. Por su composición, al consumirse produce en el organismo cambios metabólicos asociados con el estado de inanición. Cuando se inicia la DC, durante las primeras horas ocurren cambios en los niveles de cetonas plasmáticas, la insulina, la glucosa, el glucagón y los ácidos grasos libres<sup>18</sup>.

La DC se basa en la teoría que los cuerpos cetónicos (acetoacetato, acetona y beta-hidroxibutirato), sintetizados en el hígado a partir de ácidos grasos de cadena larga y media, son anticonvulsivos directos al cruzar la barrera hematoencefálica<sup>10</sup>.

Se ha demostrado que la biogénesis mitocondrial aumentada, la fosforilación oxidativa, el aumento de los niveles de GABA, la disminución en la excitabilidad neuronal y la estabilización en la función sináptica se producen en pacientes con DC<sup>18,19</sup>. La disminución de la transmisión sináptica glutamatérgica y su conversión a GABA también se han asociado con la dieta<sup>12,20</sup>.

En el momento, se desconoce cuál de estos cambios metabólicos es el principal responsable de la mejoría clínica en la frecuencia de las convulsiones.

**Tabla 1.** Indicaciones de la dieta cetogénica

Indicaciones de la dieta cetogénica
1. Falla en el control anticonvulsivo luego de la tercera medicación
2. Epilepsia médicamente refractaria
3. Síndromes epilépticos <ul style="list-style-type: none"> <li>– Epilepsia mioclónica astática</li> <li>– Convulsiones del complejo de esclerosis tuberosa</li> <li>– Síndrome de West con refractariedad a vigabatrin u hormona adrenocorticotropa</li> <li>– Síndrome de Dravet</li> </ul>
4. Epilepsias sintomáticas <ul style="list-style-type: none"> <li>– Enfermedad de cuerpos de Lafora</li> <li>– Convulsiones del síndrome de Rett</li> <li>– Síndrome de Landau-Kleffner</li> <li>– Panencefalitis esclerosante subaguda</li> <li>– Encefalopatía epiléptica relacionada con infecciones febriles</li> <li>– Estatus convulsivo refractario</li> </ul>
5. Tratamiento de primera línea para <ul style="list-style-type: none"> <li>– Deficiencia del transportador de glucosa de tipo 1</li> <li>– Deficiencia de piruvato deshidrogenasa</li> </ul>
6. Enfermedades metabólicas <ul style="list-style-type: none"> <li>– Deficiencia de fosfofructocinasa</li> <li>– Glucogenosis tipo V</li> <li>– Trastornos del complejo respiratorio mitocondrial</li> </ul>

### Indicaciones de la dieta cetogénica

La indicación de la dieta está a cargo de un neurólogo pediatra, quien determina qué pacientes son candidatos a este tratamiento<sup>21,22</sup>. La decisión de iniciar la dieta o no debe tomarse después de realizar una evaluación integral del paciente y de haber analizado los factores de riesgo y la posibilidad de aparición de efectos adversos al inicio de la dieta<sup>23</sup>.

Las indicaciones de DC son muy variables (Tabla 1). La selección y la evaluación correcta del paciente son fundamentales para lograr el objetivo buscado<sup>7,24-26</sup>.

### Contraindicaciones de la dieta cetogénica

Previo al inicio de la DC es necesario descartar situaciones clínicas y sociales en las que la dieta está contraindicada (Tabla 2)<sup>10,23,27</sup>.

### Preparación para la dieta

Es fundamental que previo al inicio de la DC se evalúe la presencia de una serie de prerrequisitos que van a favorecer la máxima seguridad y efectividad de la dieta. Estos se basan principalmente en la evaluación neurológica, pediátrica y nutricional<sup>9</sup>:

**Tabla 2.** Contraindicaciones de la dieta cetogénica

Contraindicaciones de la dieta cetogénica	
1. Absolutas	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Trastornos del transporte de los ácidos grasos</li> <li>– Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos (betaoxidación)</li> <li>– Deficiencia de piruvato carboxilasa</li> <li>– Porfiria</li> <li>– Desnutrición moderada o grave</li> </ul>
2. Relativas	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Estructura psicológica familiar inestable</li> <li>– Epilepsias con claro foco quirúrgico determinado con neuroimagen y monitoreo videoelectroencefalográfico</li> </ul>

- En la evaluación neurológica se debe realizar una historia clínica completa donde se determine el tipo de epilepsia, frecuencia, etiología, respuesta a los anticonvulsivantes y el estado neurocognitivo. Además se deben solicitar ayudas diagnósticas como un electroencefalograma, una polisomnografía y una resonancia magnética cerebral, con el objetivo de determinar la susceptibilidad a tratamiento quirúrgico. Se recomienda añadir un perfil metabólico completo que incluya la medición de ácidos orgánicos en orina, aminoácidos en suero, amonio, ácido láctico y acilcarnitina sérica para descartar encefalopatías metabólicas en pacientes donde no es clara la etiología<sup>28</sup>.
- En la evaluación pediátrica se debe descartar la presencia de otras comorbilidades que se puedan exacerbar con la dieta. Según esto, se recomienda la realización de una ecocardiografía, principalmente si el paciente tiene historia de una cardiopatía. Se debe realizar una ecografía abdominal para descartar la presencia cálculos renales o hígado graso, hallazgos sugestivos de trastornos metabólicos. Además, se sugiere complementar con paraclínicos como hemoleucograma, función hepática, función renal, perfil lipídico, glucemia, ionograma, gases arteriales, vitamina D, hormona paratiroidea, osteocalcina, uroanálisis, creatinina en orina de 24 horas y niveles de anticonvulsivantes, esto último si el paciente está en tratamiento<sup>29</sup>.
- Finalmente, en la evaluación nutricional se debe interrogar por el tipo de dieta que tenía el paciente y posibles alergias. Se debe incluir en el examen físico: el peso, la estatura, el espesor del pliegue cutáneo y el índice de masa corporal basal. Si es posible se realiza una calorimetría indirecta (evaluación del metabolismo basal) y una densitometría ósea<sup>28</sup>.  
Es fundamental que durante este proceso de evaluación se realice educación dirigida a los padres sobre

la dieta y la importancia que exista una estricta adherencia para obtener los mejores resultados.

### Inicio de la dieta y control paraclínico intrahospitalario

El inicio de la dieta debe estar supervisado por un neurólogo y un nutricionista que estén entrenados en el manejo de pacientes con DC<sup>9</sup>.

La dieta tradicionalmente se inicia de forma intrahospitalaria para facilitar una educación adecuada a los padres, tener un mayor control de posibles complicaciones (hipoglucemia, acidosis, náuseas, vómito, deshidratación) y para evaluar la posibilidad de intolerancia durante el periodo de ayuno inicial de 12-48 horas, que busca un control más rápido de las convulsiones<sup>30,31</sup>.

La meta es lograr tener niveles de beta-hidroxibutirato entre 2-5 nM después de 7 días de iniciar la dieta<sup>24</sup>. Posterior al periodo de ayuno, se introduce lentamente el consumo de calorías hasta lograr una relación 4:1 de grasas-carbohidratos y proteínas. Luego de lo anterior, el paciente permanece 3 a 4 días hospitalizado más para ser dado de alta<sup>28</sup>.

Durante la hospitalización se debe monitorizar la glucosa sérica cada 6-8 horas, si se encuentran valores menores de 30 mg/dl se debe suministrar una pequeña cantidad de jugo de naranja. Se deben medir los cuerpos cetónicos en orina cada 24 horas, para monitorizar la meta de beta-hidroxibutirato<sup>29</sup>. En múltiples estudios se ha demostrado que el periodo de ayuno inicial no tiene efecto sobre el control de la epilepsia a largo plazo, y solo incrementa el riesgo de hipoglucemia y cambios del estado de conciencia en los pacientes<sup>32</sup>, por esto se recomienda abolir el periodo de ayuno en niños menores de 2 años o en niños mayores que no tengan buen apetito o tengan múltiples comorbilidades, limitaciones en el habla para expresar fatiga o náuseas<sup>29</sup>. En este grupo de pacientes se podría considerar iniciar la dieta de forma ambulatoria y más progresiva<sup>29</sup>.

### Ajustes en dieta cetogénica

La DC tradicional tiene una relación 4:1 de grasas-carbohidratos y proteínas, esto genera una restricción de calorías de entre un 80-90% de lo ideal para el peso<sup>29</sup>. En algunas condiciones, por intolerancia a la dieta, efectos adversos o alteraciones en el crecimiento pondoestatural, se puede disminuir la ratio a 3:1, sin embargo, estas reducciones podrían disminuir la eficacia de la dieta en los primeros tres meses<sup>29</sup>.

Con el objetivo de mejorar la tolerancia de la dieta sin disminuir su eficacia han aparecido una gran cantidad de variantes de la dieta. Entre ellas se encuentran:

- Dieta de triglicéridos de cadena mediana: la mayor cantidad de grasa proviene de un suplemento de aceite, el cual genera más cuerpos cetónicos, tiene una mejor absorción y se metaboliza directamente en el hígado. Esto produce una disminución de la necesidad de grasas y, por lo tanto, un aumento de las proteínas y carbohidratos de dieta<sup>33</sup>.
- Dieta modificada de Atkins: se puede iniciar extrahospitalaria y se usa una relación 1:1 o 2:1. Se va realizando una restricción gradual de los carbohidratos y un aumento de las grasas, sin periodo de ayunas<sup>34</sup>.
- Dieta con un bajo índice de glucosa: se restringen los carbohidratos a 40-60 gramos al día y no se restringen las proteínas ni los líquidos, se limita al consumo de carbohidratos con índice de glucosa bajo (< 50)<sup>34</sup>.

## Efectos adversos a corto y largo plazo

Todos los pacientes que estén recibiendo DC deben estar con suplementos multivitamínicos que incluyan calcio, vitamina D y citrato de potasio para disminuir los posibles efectos adversos de la dieta<sup>28</sup>. Se ha visto en los estudios que la frecuencia de efectos adversos de la dieta suelen ser mínimos<sup>10</sup>.

A corto plazo se puede evidenciar síntomas gastrointestinales (12-50%) como diarrea, constipación y reflujo gastroesofágico. Puede haber aparición de dislipidemia (14-59%), episodios de hipoglucemia (25% de pacientes en la semana inicial), hiperuricemia (2-26%), hipoproteinemia, hipomagnesemia (5%), hiponatremia, hepatitis y acidosis metabólica (2-5%)<sup>10</sup>.

A largo plazo se pueden evidenciar alteraciones del crecimiento, deficiencia de carnitina, nefrolitiasis, deficiencia de selenio y enfermedad ósea como osteopenia, osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas<sup>28</sup>.

Otros efectos adversos menos comunes son: pancreatitis, deficiencia de hierro, diátesis hemorrágica, cambios vasculares, cardiomiopatías y prolongación del QT<sup>10</sup>.

## Seguimiento ambulatorio

En los pacientes que estén en tratamiento con la dieta se debe hacer un seguimiento estricto con el fin de detectar posibles efectos adversos o intolerancia y también verificar su eficacia. El control ambulatorio incluye una evaluación clínica cada tres meses durante el primer año por parte de Neurología, Pediatría y

Nutrición. Las evaluaciones deben ser más frecuentes en niños con alto riesgo nutricional<sup>29</sup>.

En estas visitas se debe monitorizar el peso, la altura y el consumo de calorías, estos deben ajustarse según la ganancia o pérdida de peso del niño. También se recomienda realizar un control electroencefalográfico cada tres meses, principalmente en niños menores de un año o en pacientes con encefalopatía epiléptica. Se sugiere evaluar el estado neurocognitivo cada 6 a 12 meses<sup>29</sup>.

El seguimiento paraclínico se realiza cada tres meses y debe incluir hemoleucograma, perfil metabólico, perfil lipídico y carnitina<sup>28</sup>.

De forma ambulatoria los padres deben evaluar los cuerpos cetónicos en orina dos veces al día y la glucemia cada 12 horas en los primeros tres meses<sup>28</sup>.

## Información para la familia

Varias razones se exponen a las familias para su participación en la DC, demostrando que los beneficios superan los costos<sup>35</sup>. Se debe manifestar que su efectividad se evidencia en la capacidad de reducir las convulsiones en más del 50% de los casos, mejorando la calidad de vida del paciente y de los cuidadores<sup>36</sup>. Se debe instruir sobre su metodología de uso y sus posibles efectos adversos<sup>5,37,38</sup>. Durante el inicio de la dieta en el hospital, los padres reciben clases del mecanismo de acción de la dieta, preparación de los alimentos y manejo de las complicaciones y las enfermedades, además de compartir calendarios que den información de la actividad convulsiva<sup>39-41</sup>.

El nutricionista debe enseñar las recetas y las reglas de la dieta que incluye no recibir infusiones intravenosas de glucosa<sup>42,43</sup>. Se debe enseñar a los padres a calcular y pesar con la balanza de gramos todos los alimentos y las bebidas que van a consumirse, un pequeño error puede entorpecer los resultados<sup>44</sup>.

Los medicamentos que se administren por vía oral deben estar libres de carbohidratos y en casos de hipoglucemia sintomática (diaforesis, fatiga excesiva, estado mental alterado, taquicardia, taquipnea) los padres deben administrar 30-60 ml de jugo de naranja y deben acudir a Urgencias para la medición de glucosa en suero, aunque raramente se necesitan bolos intravenosos de glucosa para aumentar los niveles<sup>21</sup>.

## Suspensión de la dieta

El método de interrupción se adapta a la respuesta del paciente a la dieta. Tradicionalmente se suspende

luego de dos años de tratamiento, cuando esta ha sido efectiva (reducción de las convulsiones superior al 50%)<sup>45</sup>. En niños que tienen una reducción de más de un 90% de las convulsiones y que presentan pocos efectos secundarios, la dieta puede ser útil durante 6-12 años<sup>45,46</sup>. En niños que no tienen una respuesta efectiva durante 14 días desde el inicio, la dieta debería ser continuada al menos tres meses y luego suspenderse<sup>16,45</sup>. Los niños que presenten efectos adversos graves como aumento marcado de triglicéridos, deshidratación y cetoacidosis diabética deberán suspender el tratamiento inmediatamente<sup>47-49</sup>. Estudios retrospectivos han encontrado recurrencia de las convulsiones al suspender la dieta entre un mes y dos años, independientemente de los niveles de cetosis urinaria<sup>50</sup>.

## Conclusión

La DC logra disminuir las convulsiones en más de un 50%, además de que maximiza el neurodesarrollo y la calidad de vida del niño y su familia. Para lograr dicha eficacia se deben tener en cuenta una serie de factores, como una adecuada asesoría inicial, un seguimiento interdisciplinario y una adecuada adherencia al tratamiento.

## Conflicto de intereses

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.

## Bibliografía

- Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord.* 2015;17(2):117-23.
- Rozo VM, Izquierdo A. Caracterización de los factores de riesgo de pacientes con epilepsia de difícil control en un hospital de cuarto nivel en Bogotá-Colombia. *Acta Neurol Colomb.* 2014;30(4):234-9.
- Tejeiro-Martínez J, Barcenilla-Rodríguez B. Epidemiología de la epilepsia. *Rev Neurol Clin.* 2000;1:229-45.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475.
- Araya-Quintanilla F, Celis-Rosati A, Rodríguez-Leiva C, Silva-Navarro C, Silva-Pinto Y, Toro-Jeria B. Efectividad de la dieta cetogénica en niños con epilepsia refractaria: revisión sistemática. *Rev Neurol.* 2016; 62:439-48.
- Ramírez-Camacho A, Meavilla S, Catalán N, Gutiérrez A, Campistol J. Experiencia con la dieta cetogénica como tratamiento en la epilepsia refractaria. *Rev Neurol.* 2011;53:524-30.
- Devinsky O. Patients with refractory seizures. *N Engl J Med.* 1999; 340(20):1565.
- Luat AF, Coyle L, Kamat D. The ketogenic diet: A practical guide for pediatricians. *Pediatr Ann.* 2016;45(12):e446-50.
- Sell E. Alternativas terapéuticas en epilepsia refractaria: Evolución y pronóstico de la cirugía de epilepsia, dieta cetogénica, y estimulación cerebral. *Acta Neurol Colomb.* 2008;24(1):34-9.
- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia.* 2009;50(2):304.
- Yudkoff M, Daikhin Y, Melo TM, Nissim I, Sonnewald U, Nissim I. The ketogenic diet and brain metabolism of amino acids: relationship to the anticonvulsant effect. *Ann Rev Nutr.* 2007;27:415-30.
- Juge N, Gray JA, Omote H, Miyaji T, Inoue T, Hara C, et al. Metabolic control of vesicular glutamate transport and release. *Neuron.* 2010; 68:99-112.
- Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics.* 2000; 105(4):E46.
- Noddi DR, Kuroda MM, Carroll J, Koenigsberger DY, Hirsch LJ, Bruner HJ, et al. Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics.* 2001; 108:129-33.
- Guzel O, Uysal U, Arslan N. Efficacy and tolerability of olive oil-based ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: A single center experience from Turkey. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019;23(1):143-51.
- Wirrell E, Eckert S, Wong-Kissel L, Payne E, Nickels K. Ketogenic diet therapy in infants: Efficacy and tolerability. *Euro J Paediatr Neurology.* *Pediatr Neurol.* 2018;82:13-8.
- Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EP, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics.* 2002;109(5):780-3.
- Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2007;48(1):43.
- Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, Pare JF, Gawryluk JW, Greene JG, et al. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann Neurol.* 2006;60(2):223.
- Daniel NN, Hartman AL, Stafstrom CE, Thio LL. How does the ketogenic diet work? Four potential mechanisms. *J Child Neurol.* 2013;28(8):1027-33.
- Lee PR, Kossoff EH. Dietary treatments for epilepsy: management guidelines for the general practitioner. *Epilepsy Behav.* 2011;21(2): 115-21.
- Nangia S, Caraballo RH, Kang HC, Nordli D, Scheffer IE. Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Res.* 2012; 100(3):252-7.
- Armeno M, Caraballo R, Vaccarezza M, Alberti MJ, Ríos V, Galicchio S, et al. Consenso nacional sobre dieta cetogénica. *Rev Neurol.* 2014; 59(5):213-23.
- Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia.* 2006;47(2):431.
- van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leidecker B, Fitzsimon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20(6):798-809.
- Kossoff EH, Hartman AL. Ketogenic diets: new advances for metabolism-based therapies. *Curr Opin Neurol.* 2012;25(2):173-8.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N and Fitzsimons G. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(6):500-6.
- Veggiotti P, Burlina A, Coppola G, Cusmai R, De Giorgis V, Guerrini R, et al. The ketogenic diet for Dravet syndrome and other epileptic encephalopathies: An Italian consensus. *Epilepsia.* 2011;52(2):83-9.
- Kossoff EHW, Shields WD. Non pharmacologic care for patients with Lennox-Gastaut syndrome: Ketogenic diets and vagus nerve stimulation. *Epilepsia.* 2014;55(4):29-33.
- Lima PA, Sampaio LP, Damasceno NR. Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics (Sao Paulo).* 2014; 69(10):699-705.
- Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, Tagliabue A, Perucca E. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res.* 2006;68(2):145-80.
- Taub KS, Kessler SK, Bergqvist AG. Risk of seizure recurrence after achieving initial seizure freedom on the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2014; 55(4):579-83.
- Augustin K, Khabbush A, Williams S, Eaton S, Orford M, Cross JH, et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *Lancet Neurol.* 2018;17(1):84-93.
- Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res.* 2014;55(11):2211-28.
- Keene D. A Systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2006;35:1-5.
- Baby N, Vinayan KP, Pavithran N, Grace Roy A. A pragmatic study on efficacy, tolerability and long term acceptance of ketogenic diet therapy in 74 South Indian children with pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy.* 2018;58:41-6.
- Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, Peudennier S, Allaire C, Flurin V, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIREs). *Epilepsia.* 2010;51(10):2033-7.

38. Singh RK, Joshi SM, Potter DM, Leber SM, Carlson MD, Shellhaas RA. Cognitive outcomes in febrile infection-related epilepsy syndrome treated with the ketogenic diet. *Pediatrics*. 2014;134:e1431.
39. Jung DE, Kang HC, Kim HD. Long-term outcome of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy with focal malformation of cortical development. *Pediatrics*. 2008;122:e330-3.
40. Villaluz MM, Lomax LB, Jadhav T, Cross JH, Scheffer IE. The ketogenic diet is effective for refractory epilepsy associated with acquired structural epileptic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(7):718-23.
41. Casey JC, McGrogan J, Pillas D, Pyzik P, Freeman J, Vining EP. The implementation and maintenance of the ketogenic diet in children. *J Neurosci Nurs*. 1999;31(5):294-302.
42. Freeman JM, Kelly MT, Freeman JB. The epilepsy diet treatment: an introduction to the ketogenic diet. 2<sup>nd</sup> ed. Demos publications; 1996.
43. Smith G, Wagner JL, Edwards JC. Epilepsy update, part 2: nursing care and evidence-based treatment. *Am J Nurs*. 2015;115(6):34-44; quiz 45-6.
44. Joshi SM, Singh RK, Shellhaas RA. Advanced treatments for childhood epilepsy: beyond antiseizure medications. *JAMA Pediatr*. 2013;167(1):76-83.
45. Patel A, Pyzik PL, Turner Z, Rubenstein JE, Kossoff EH. Long-term outcomes of children treated with the ketogenic diet in the past. *Epilepsia*. 2010;51(7):1277-82.
46. Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, Rios V, Soraru A, Arroyo H, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure*. 2011;20(8):640-5.
47. Thammongkol S, Vears DF, Bicknell Royle J, Nation J, Draffin K, Stewart KG, et al. Efficacy of the ketogenic diet: which epilepsies respond?. *Epilepsia*. 2012;53(3).
48. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics*. 2007;119(3):535-43.
49. Kossoff EH, McGrogan JR. Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2005;46:280-2.
50. Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff EH. Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors. *Epilepsia*. 2007;48(1):187-90.

# Neurobiología del trastorno de estrés postraumático

Jonathan A. Zegarra-Valdivia<sup>1</sup> y Brenda N. Chino-Vilca<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; <sup>2</sup>Universidad Católica San Pablo, Arequipa, Perú

## Resumen

A lo largo de la vida, las personas suelen estar expuestas a situaciones traumáticas, lo que en muchas ocasiones provoca la aparición del trastorno de estrés postraumático (TEPT), cuya prevalencia alcanza del 5 al 10% a nivel mundial. Sin embargo, pese a la gran cantidad de investigaciones que abordan el trastorno, la evidencia científica respecto a los procesos neurobiológicos aún no es concluyente. La presente revisión busca profundizar en el conocimiento de las características neurobiológicas más relevantes de los pacientes con TEPT. Se realiza una descripción de las áreas cerebrales involucradas y los efectos del TEPT en su funcionamiento, incluyendo un análisis del compromiso activo del eje hipotálamico-hipofisario-adrenal, la hiperactivación y excesiva respuesta adrenérgica en el sistema nervioso autónomo, además de una breve descripción de los modelos animales más usados en las investigaciones. Se debe tener en cuenta que la mayoría de los trastornos neuropsiquiátricos no comportan la alteración específica de una red neural, área o sistema, sino que en su conjunto presentan una alteración de distintos sistemas simultáneamente, que se solapan, y a su vez se hacen evidentes con endofenotipos neurocognitivos relativamente específicos, que apoyados en la investigación básica y la utilización con modelos animales proporcionaría los conocimientos de la alteración celular y molecular relacionada, aspectos significativos en la evaluación, tratamiento y seguimiento de los pacientes.

**Palabras clave:** Estrés. Trastorno de estrés postraumático. Neurobiología. Modelos animales. Revisión.

## Neurobiology review of post-traumatic stress disorder

### Abstract

Throughout life, people are often exposed to traumatic situations, causing the onset of post-traumatic stress disorder (PTSD), whose prevalence reaches 5-10% worldwide. However, despite the large amount of research that addresses the disorder, the scientific evidence regarding neurobiological processes is not yet conclusive. The present review seeks to deep in the knowledge of the most relevant neurobiological characteristics of patients with PTSD. A description is made of the brain areas involved and the effects of PTSD on its functioning, including an analysis of the active commitment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hyperactivation and excessive adrenergic response in the autonomic nervous system, as well as a brief description of the animal models most used in research. It must be taken into account that the majority of neuropsychiatric disorders do not involve the specific alteration of a neural network, area or system, but as a whole they present an

### Correspondencia:

Jonathan A. Zegarra-Valdivia  
Universidad Nacional de San Agustín de  
Arequipa

Venezuela Avenue, s/n  
C.P. 04000, Cercado, Arequipa, Perú  
E-mail: jzegarrav@unsa.edu.pe

Fecha de recepción: 26-06-2018  
Fecha de aceptación: 23-12-2018  
DOI: 10.24875/RMN.M19000023

Disponible en internet: 20-03-2019  
Rev Mex Neuroci. 2019;20(1):21-28  
www.revexneurociencia.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permayer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*alteration of different systems simultaneously, which overlap and in turn become evident with relatively specific neurocognitive endophenotypes that, supported by basic research and use with animal models, would provide knowledge of the related cellular and molecular alteration, significant aspects in the evaluation, treatment, and follow-up of patients.*

**Key words:** Animal models. Post-traumatic stress disorder. Neurobiology. Review. Stress.

## Introducción

Vivimos una época inestable, caracterizada por ser altamente estresante y demandante. Percibimos distintos acontecimientos traumáticos de forma directa o indirecta (guerras, terrorismo, problemas económicos, robos/secuestros, accidentes de tráfico, violencia familiar o de pareja, feminicidios, e incluso catástrofes sobrenaturales y cambios climáticos, etc.), los cuales provocan secuelas y marcas emocionales que impactan en el desarrollo psicológico de las personas que los sufren. Entre los diversos trastornos que aparecen en la literatura, el más frecuentemente asociado al trauma es el trastorno de estrés postraumático (TEPT)<sup>1</sup>.

El TEPT es un problema de salud pública, cuya prevalencia alcanza entre un 5 y un 10%<sup>2</sup> y se eleva considerablemente en poblaciones en riesgo (personal militar/policial, madres maltratadas o niños en situación de peligro/abuso, etc.). Recientemente, la Organización Mundial de la Salud desarrolló un estudio con la participación de más de 24 países, en el cual determinó que el 70.4% de los evaluados sufrían experiencias traumáticas a lo largo de su vida, con un riesgo y persistencia de TEPT de 77.7 años por persona de cada 100 sujetos<sup>3</sup>. Solo en Perú, la prevalencia del TEPT se sitúa entre el 14.6 y el 48.4%, variando en función de los grupos evaluados<sup>4,5</sup>.

El trastorno tiene lugar después que el individuo se enfrenta con un estrés severo o evento traumático que implica la amenaza de muerte o daño significativo a uno mismo o a un ser querido. Es el único trastorno neuropsiquiátrico que puede ser relacionado directamente con un evento desencadenante al cual los pacientes responden con miedo y angustia intensos<sup>4</sup>. Ha sido especialmente estudiado en veteranos de guerra y supervivientes a accidentes automovilísticos, además de reportes en violencia, abandono infantil, maltrato y abuso sexual<sup>5,6</sup>. Sin embargo, no todos los individuos que experimentan un acontecimiento traumático desarrollan TEPT.

Se asocia con altos niveles de discapacidad social, laboral y física<sup>7</sup> y ocasiona considerables costes económicos y alta utilización médica. Los pacientes con TEPT suelen tener peor salud y mayores limitaciones en la vida diaria en comparación con otros cuadros

mentales<sup>8,9</sup>, y existe una mayor presencia de intentos de suicidio y enfermedades físicas<sup>10</sup>.

## Características clínicas del trastorno de estrés postraumático

El TEPT se caracteriza por la reexperimentación del trauma, comportamiento de evitación, alteraciones cognitivas y del estado del ánimo, así como por un incremento del *arousal*, que se manifiesta con irritación, hipervigilancia, sobresalto, alteraciones del sueño y pobre concentración<sup>7,9</sup>. Los pacientes muestran, además, sentimientos de ansiedad intensos y pueden revivir el evento traumático a través de los recuerdos intrusivos, *flashbacks* y pesadillas, por lo que evitan cualquier aspecto que les recuerda el trauma<sup>7</sup>. El trastorno posee una relación directa con el estatus metabólico, dado que suele presentar una alteración del eje hipotálamico-pituitario-adrenal (HPA) después del evento traumático<sup>11</sup>.

La comorbilidad en el TEPT es frecuente, así como la presencia de patología dual. Los trastornos mentales más prevalentes relacionados con el cuadro son la ansiedad, la depresión y el consumo de sustancias (alcohol, alucinógenos y psicotrópicos), los cuales alcanzan una comorbilidad de hasta un 50%, incluso 10 años después del primer diagnóstico de TEPT<sup>12</sup>.

Las variaciones individuales en la presentación clínica y/o preclínica del TEPT dependen de factores genéticos<sup>13</sup>, neurobiológicos, neuropsicológicos, cambios epigenéticos y de las influencias ambientales<sup>14</sup>. Sin embargo, a pesar de la perspectiva clínica fenomenológica y el incremento de la investigación básica de las últimas décadas, los procesos neurobiológicos subyacentes no se comprenden del todo<sup>15,16</sup>, siendo el objetivo de la revisión profundizar en el conocimiento de las características neurobiológicas más relevantes de los pacientes con TEPT.

Se realizaron búsquedas en diferentes artículos originales, incluidos estudios experimentales, clínicos y de revisión, en las bases de datos MEDLINE, PubMed y Science Direct, publicados después del año 2000. Las palabras clave de búsqueda fueron: «trastorno de estrés postraumático», «estrés postraumático», «neurobiología», «neurociencia» y «modelos animales», siendo

seleccionados únicamente aquellos estudios relevantes en el análisis de la neurobiología del TEPT.

## Desarrollo

### Neurobiología del trastorno de estrés postraumático

Como otros trastornos neuropsiquiátricos, el TEPT representa un estado de enfermedad multifacético<sup>17</sup>, en el cual distintas variables juegan un papel en su desarrollo y neurobiología. Diversas áreas como la corteza cerebral, el hipocampo, la amígdala o el hipotálamo se muestran alteradas en el TEPT<sup>18</sup> y se interconectan para formar circuitos neuronales que median distintas funciones como la adaptación al estrés, la toma de decisiones y el miedo condicionado. A continuación revisaremos brevemente algunas de estas estructuras.

#### CORTEZA PREFRONTAL

La corteza prefrontal dorsal, la corteza prefrontal medial (mPFC) y el área cingulada anterior (CAA) están implicadas en una variedad de funciones, entre las que se señalan los procesos cognitivos de alto nivel, como la función ejecutiva, la cognición social, la regulación emocional y la regulación del eje HPA<sup>19,20</sup>. Los estudios de cambios neurofisiológicos del TEPT se han centrado principalmente en el mPFC, ya que jugaría un papel significativo al mediar la inhibición de la amígdala<sup>18</sup> y la modulación de la respuesta neurohormonal al estrés<sup>21</sup>. Respecto a lo último, se ha reportado que las neuronas de la mPFC contraen sus dendritas y muestran una menor ramificación<sup>19,22</sup>, además de mostrar potenciales a largo plazo alterados<sup>23</sup>. Los hallazgos se correlacionan con un menor rendimiento en pruebas de memoria de trabajo y función ejecutiva<sup>24</sup>, y esto jugaría un papel clave en el aprendizaje de extinción de miedo<sup>25</sup>. Un posible mecanismo que media estos cambios involucra la exposición excesiva a glucocorticoides y glutamato<sup>19</sup>, explicado en otro apartado.

Los estudios de neuroimagen han identificado también alteraciones funcionales y estructurales asociadas al trastorno. Por ejemplo, en un estudio realizado con veteranos de guerra diagnosticados con TEPT, se observó un espesor cortical frontal reducido en ambos hemisferios<sup>26</sup>. Además, la evaluación de memoria de trabajo y activación de la corteza prefrontal, utilizando espectroscopia funcional de infrarrojo cercano, ha encontrado que los pacientes tenían una menor actividad frontal durante los procesos de codificación y

recuperación<sup>27</sup> ante las tareas de memoria. En la misma línea, los estudios con resonancia magnética funcional muestran peor conectividad frontoparietal, que se relaciona con una peor ejecución de tareas con componente atencional y de funciones ejecutivas en estos pacientes<sup>16</sup>.

#### AMÍGDALA

La amígdala es una estructura vinculada con la emoción, con un papel crucial en la detección de amenazas y eventos emocionales<sup>28</sup> relacionados con la adquisición y expresión del miedo condicionado. Esta estructura es capaz de perpetuar una respuesta de estrés mucho después de que un trauma ha terminado<sup>18,29</sup>, como se evidencia en un estudio realizado con ratas expuestas al olor de un depredador donde las células piramidales de la amígdala basolateral (BLA) mostraron una mayor longitud, número de dendritas y espinas<sup>30</sup>. Se ha observado también un incremento del flujo sanguíneo en la amígdala relacionada con una mayor ansiedad y síntomas de TEPT durante la adquisición del miedo, así como una activación incrementada ante la reexposición a estímulos con contenido traumático<sup>21,31</sup>.

#### HIPOCAMPO

El hipocampo es una importante estructura relacionada con la memoria, el aprendizaje y la emoción. Es el principal objetivo neural para los glucocorticoides por las altas concentraciones de sus receptores<sup>32</sup>. Los glucocorticoides hacen sensible al hipocampo a elevados niveles de estrés, aceleran el envejecimiento y la atrofia del área, lo que sumado a la reducción de factores neurotróficos se relaciona con menor neurogénesis, pérdida de la ramificación neuronal, pérdida de espinas dendríticas y atrofia<sup>21,30,32,33</sup>.

Estudios con humanos muestran menores volúmenes de hipocampo en personas diagnosticadas con TEPT<sup>21</sup>. Así, un estudio con imagen de resonancia magnética y con tomografía por emisión de positrones mostró que las mujeres que sufrieron abuso sexual en la infancia y desarrollaron TEPT tenían menor volumen del hipocampo (-16%) y menor activación del área asociada a la memoria declarativa (-19%,) en comparación a mujeres que sufrieron abuso pero no desarrollaron el trastorno<sup>34</sup>.

La disfunción de las subregiones del hipocampo mediaría la sobregeneralización del miedo y los recuerdos intrusivos<sup>7,35</sup>; es el caso del hipocampo anterior,

relacionando la disminución de la conectividad funcional con la corteza prefrontal y CAA con una mayor presencia de sintomatología de TEPT<sup>36</sup>.

### HIPOTÁLAMO E HIPÓFISIS

El hipotálamo inicia distintos ejes de regulación metabólica y homeostática de gran importancia y complejidad, además de mediar la respuesta al estrés por medio del eje HPA<sup>37</sup>. Frente a un estresor, el núcleo paraventricular del hipotálamo sintetiza la hormona liberadora de corticotropina (CRH). La CRH se libera hacia los vasos portales que acceden a la hipófisis anterior para unirse a su receptor e inducir la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). El objetivo principal de la ACTH circulante es la corteza suprarrenal, donde estimula la síntesis de glucocorticoides al unirse a los receptores de mineralocorticoides en la corteza adrenal<sup>38</sup>.

El producto final de la actividad del eje HPA es el cortisol en humanos o la corticosterona en roedores<sup>39</sup>. El cortisol tiene una influencia directa en los circuitos cerebrales implicados en la homeostasis de la emoción, y a su vez controla la actividad del eje HPA. La respuesta al estrés ligada a la regulación del *feedback* negativo en el HPA estaría mediada por los receptores de glucocorticoides, mientras que los receptores de mineralocorticoides se encargarían de los estados basales del eje HPA (Fig. 1).

### EL EJE HIPOTALÁMICO-HIPOFISIARIO-ADRENAL EN EL TEPT

La actividad normal del eje HPA conduce a la liberación rítmica y episódica de glucocorticoides suprarrenales, proceso esencial para la homeostasis del cuerpo y la supervivencia durante el estrés, además de promover las respuestas de regulación de vías metabólicas, cardiovasculares, actividad inmunológica y neuroendocrina<sup>42</sup>. Los glucocorticoides cumplen la función de liberar sustratos de energía y así asegurar su disponibilidad en la oxidación mitocondrial para la respuesta de lucha o huida. Su sobreexposición altera el metabolismo afectando la acción de la insulina y generando su resistencia<sup>41</sup>.

Por otro lado, estudios iniciales mostraron discrepancias sobre los niveles de cortisol en el TEPT<sup>42</sup>. La evidencia señala niveles reducidos de cortisol durante el día y niveles elevados al anochecer<sup>43-45</sup>; es el caso del estudio desarrollado por Griffin, Resick y Yehuda<sup>46</sup>, donde los niveles de cortisol basales a las 9 a.m. mostraron una reducción significativa en mujeres con TEPT

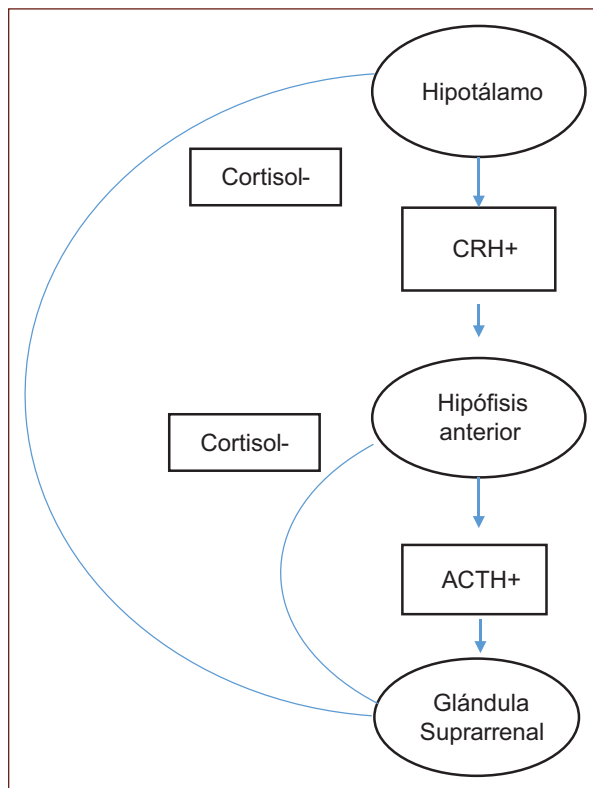


Figura 1. Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal en el TEPT.

que sufrieron violencia doméstica. Datos similares se han encontrado en sujetos que sufrieron abuso sexual en la infancia<sup>43</sup>, así como en veteranos de guerra diagnosticados<sup>47</sup>.

Lo referido sugiere que la alteración del eje HPA es una característica predominante de la fisiopatología del trastorno. Existen una amplia gama de condiciones que pueden alterar el eje HPA<sup>48</sup> o sus receptores<sup>49</sup>, como polimorfismos genéticos, cambios en la expresión de genes por factores epigenéticos y condiciones ambientales, entre otras<sup>50</sup>.

### Test de supresión de dexametasona

La dexametasona es un glucocorticoide sintético con acciones agonistas a los glucocorticoides, tiene una afinidad entre 20-30 veces mayor al cortisol y la corticosterona. Su mecanismo de acción incluye la supresión de la CRH y la ACTH<sup>51</sup> por medio de la unión a los receptores de glucocorticoides y provoca la activación del *feedback* negativo sobre la liberación de corticosterona. Además, muestra un limitado acceso al cerebro debido a la barrera hematoencefálica<sup>52</sup>. Su distribución y acción selectiva se da especialmente en la

hipófisis, a través del sistema portal. En el TEPT, una supresión mayor del cortisol en respuesta a la dexametasona refleja un aumento de la respuesta de inhibición del eje HPA y sería reflejo del incremento en la sensibilidad de sus receptores<sup>48,53</sup>.

El test de supresión de dexametasona (TSD) ha sido ampliamente utilizado para evaluar el eje HPA en diversos trastornos psiquiátricos<sup>52</sup>. Es reconocido como medida para la detección de alteraciones funcionales en el sistema HPA por su fácil uso y su capacidad de detección de cambios fisiopatológicos. Ha sido usado en cuadros como la esquizofrenia, depresión y ansiedad, además de actuar como marcador biológico para el pronóstico de la respuesta del TEPT frente a la psicoterapia. Es el caso de Nijlman, et al., quienes reportaron un incremento de los niveles de supresión de cortisol, que se relacionan con mayor sintomatología y peor pronóstico, siendo las medidas de sensibilidad del eje HPA predictoras de la respuesta clínica positiva<sup>54</sup>.

También se han observado los efectos del TSD frente al miedo condicionado. Sus resultados sugieren que la supresión transitoria de la función HPA puede reducir el miedo exagerado en pacientes con TEPT<sup>55</sup>. Dosis bajas de dexametasona producen una activación selectiva de los receptores de glucocorticoides en la hipófisis mientras que no muestran una acción similar en el tejido cerebral<sup>52</sup>. Este uso concuerda con la idea de emplear glucocorticoides o inhibidores del receptor de glucocorticoides para potenciar la actividad del eje HPA como tratamiento en el TEPT<sup>53</sup>.

### **Alteración del sistema nervioso autónomo en el TEPT**

Distintos estudios han abordado las alteraciones del sistema nervioso simpático (SNS) enfocando su atención en la hiperactivación y excesiva respuesta adrenérgica en el TEPT<sup>28</sup>. Las proyecciones noradrenérgicas que parten desde el *locus* cerúleo hacia la corteza prefrontal, la amígdala, el hipocampo y el hipotálamo, muestran una actividad incrementada ante un estresor<sup>56</sup>. Esta actividad moviliza recursos energéticos para la respuesta de lucha o huida. La noradrenalina, por ejemplo, aumenta la frecuencia cardíaca y el flujo de sangre a los músculos esqueléticos, y provoca la liberación de la glucosa. A su vez, desde el hipotálamo lateral, el sistema orexinérgico promueve la activación del *locus* cerúleo, propiciando cambios en la regulación de estado de sueño/vigilia, la emoción y la cognición en respuesta al miedo<sup>57</sup>.

En el TEPT, el SNS se caracteriza por una excesiva actividad noradrenérgica y esto se relaciona con mayor incidencia de enfermedad cardiovascular, mayor presencia de síntomas de TEPT y síndrome metabólico<sup>58</sup>. Además de asociarse a un respuesta de hipervigilancia, atención selectiva e hiperarousal<sup>59</sup>. La noradrenalina tiene un papel sustancial en la memoria a través de los glucocorticoides. Cuando la actividad noradrenérgica aumentada se asocia a la reducción de los glucocorticoides en la BLA, la respuesta al miedo condicionado se incrementa<sup>60</sup>. El eje HPA influye también la actividad de la noradrenalina, mediante el incremento de CRH<sup>56</sup>. Esta respuesta implica el mantenimiento de los síntomas del TEPT como hiperactivación del SNS, refuerzo del miedo condicionado, pesadillas, *flashbacks*, etc.

### **Sistemas de neurotransmisión implicados en el TEPT y el estrés**

Se ha observado que distintos sistemas de neurotransmisión se encuentran alterados en el TEPT. La presencia de un estresor impredecible durante el desarrollo aumenta los comportamientos de ansiedad en la edad adulta y se producen cambios en genes relacionados con la neurotransmisión de glutamato, ácido gamma aminobutírico (GABA), noradrenalina y serotonina, así como en sus respectivos receptores<sup>61</sup>. El condicionamiento y extinción al miedo se encuentran alterados en el TEPT y son mediados por el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), en la amígdala y la mPFC<sup>62</sup>. Las alteraciones de la plasticidad sináptica, retracción dendrítica y pérdida de espinas en la mPFC están asociadas con un exceso de activación de los receptores de NMDA por el aumento de los niveles de glutamato<sup>63</sup>; efectos similares se encontraron en el hipocampo de roedores sometidos a estrés agudo y severo<sup>64</sup>.

El glutamato en exceso en el cerebro provoca una amplia respuesta proinflamatoria y excitotoxicidad. En sujetos con TEPT se encontraron mayores niveles de glutamato en suero, menores ratios de glutamina/glutamato, asociados inversamente con la sintomatología del trastorno, y menores niveles de cortisol en saliva<sup>65</sup>. Sin embargo, el glutamato no se libera de forma aislada, algunos sistemas como el de la orexina lo utilizan de cotransmisor (actividad de orexina/glutamato, además de orexina/neurotensina, orexina/dinorfina, etc.), para generar una respuesta ante eventos de pánico, miedo o la regulación de la percepción del dolor y la analgesia<sup>66</sup>.

Por otro lado, un desequilibrio entre el GABA y el glutamato provocarían una serie de cambios en la expresión de síntomas del TEPT. El incremento del glutamato puede promover la apoptosis en neuronas del hipocampo y la mPFC propiciando la patogénesis del TEPT<sup>64</sup>. Así mismo, los niveles disminuidos de GABA en suero<sup>67</sup> podrían relacionarse con el estrés, la hiperexcitabilidad sináptica y la aparición de crisis convulsivas psicogénicas<sup>68,69</sup>.

### Modelos animales en el estudio del TEPT

Para un estudio más detallado de las alteraciones neurobiológicas del TEPT se realizan distintos modelamientos del trastorno en animales, utilizando para tal fin la exposición a diversos estresores (inmovilización, nado forzado, *footshock*, inestabilidad del alojamiento, separación materna, etc.). No obstante, el abordaje de los mecanismos implicados en el desarrollo del TEPT requiere el estudio de modelos animales específicos que incorporen validez aparente y de constructo. Dichos modelos reflejan la sintomatología del TEPT de acuerdo con los hallazgos y características teóricas ya encontradas, así como las alteraciones neurobiológicas y neuroendocrinas, permitiendo una mayor comprensión de su fisiopatología<sup>28</sup>.

Dentro de los modelos animales específicos de TEPT destacan la exposición a depredador (ED), el estrés prolongado único (SPS, *single prolonged stress*) y el choque eléctrico con estresores adicionales<sup>28,70</sup>, los cuales mimetizan mejor las distintas características del TEPT. A continuación, describiremos cada uno de ellos:

– En el modelo de ED, los animales son expuestos a un depredador natural o a su olor en un medio en el que no pueda escapar<sup>28</sup>, reflejando el daño potencial al que se ven expuestos las personas que desarrollan TEPT<sup>70</sup>. Los animales sometidos a los eventos simulan diversos criterios diagnósticos de TEPT, entre los que se observan una mayor ansiedad, una respuesta de sobresalto exagerada y déficits de memoria<sup>50</sup>, además de *freezing* y conducta de evitación<sup>17</sup>. Los síntomas persisten en el tiempo algunas semanas o incluso meses<sup>13</sup>. El modelo de ED refleja también las alteraciones en hipocampo, amígdala y mPFC,<sup>30</sup> así como la desregulación del eje HPA, del sistema nervioso simpático<sup>17</sup> y del sistema inmunitario, mostrando un incremento de la respuesta inflamatoria, con mayores niveles de TNF- $\alpha$ , IL-6 y CD45 (un marcador de actividad microglial) en hipocampo e hipotálamo<sup>71</sup>.

– El SPS, contrariamente a su nombre, implica el uso de múltiples estresores, como la inmovilización durante dos horas, nado forzado durante 20 minutos y la exposición a éter hasta la pérdida de consciencia. Este modelo reproduce la alteración del eje HPA, con una disminución de los niveles de corticosterona, así como una sobreexpresión de los receptores de glucocorticoides<sup>70</sup>. Se ha observado que representa también otros síntomas asociados al TEPT como la hiperexcitación, *freezing* y ansiedad<sup>19</sup>.

– El modelo de *footshock* con estresores adicionales utiliza un único episodio de descarga eléctrica asociado a un estímulo condicionado o recordatorios contextuales<sup>28</sup>. Dicho modelo muestra un incremento de la respuesta de sobresalto, hipersensibilidad noradrenérgica, disminución de la conducta social, inmovilidad, neofobia, etc. El uso de recordatorios contextuales incrementa la agresividad y la respuesta de sobresalto, además de disminuir la conducta exploratoria<sup>71</sup>.

Finalmente, los modelos animales del TEPT permiten realizar un estudio detallado de las alteraciones neurobiológicas del trastorno, neurológicas, del sistema inmunitario, endocrinas y metabólicas, donde estas últimas estarían ligadas a la alteración de factores neurotróficos, en relación a la actividad regulatoria del hipotálamo<sup>72</sup>.

### Conclusiones

En esta breve revisión se han abordado los aspectos más relevantes ligados a la neurobiología del TEPT, un trastorno muy particular en la clínica debido a su distintiva característica de ser rastreado hasta un evento traumático en la vida del paciente. Este hecho es una herramienta única, debido a que se pueden estudiar los cambios en el cerebro con investigación en neurociencia básica y el modelamiento del trastorno en animales. Los mismos que, sumados a los datos aportados por pacientes, confirman una marcada alteración de la actividad prefrontal y cingulada (reducción de la corteza cerebral, disminución de dendritas e hipoactivación), de la amígdala (hiperactivación) y el hipocampo (especialmente atrofia).

Los cambios producto del TEPT se relacionan directamente con la actividad neurocognitiva de los pacientes, quienes muestran principalmente una alteración de las funciones ejecutivas (atención, memoria de trabajo, planificación, etc.) y de la regulación del estado del ánimo. Sin embargo, la alteración provocada por el trastorno no se limita a los procesos cognitivos y a sus

estructuras subyacentes. Existen además zonas como el hipotálamo, relevante para el control de la homeostasis metabólica y endocrina del sujeto, que muestra cambios por medio de la actividad disfuncional del eje HPA, de los glucocorticoides (cortisol en sangre o saliva) y sus respectivos receptores (resistencia o disminución de receptores disponibles en áreas reguladoras como el hipocampo o el hipotálamo). Los cambios metabólicos alteran a su vez la capacidad de conservación y protección del cerebro, modificando el funcionamiento de distintos factores neurotróficos, muchos de ellos ligados al correcto funcionamiento del hipotálamo.

Se debe tener en cuenta que la mayoría de los trastornos neuropsiquiátricos no comportan la alteración específica de una red neural, área o sistema, sino que en su conjunto presentan una alteración de distintos sistemas simultáneamente, que se solapan y a su vez se hacen evidentes con endofenotipos neurocognitivos relativamente específicos (funciones ejecutivas, toma de decisiones, teoría de la mente, coherencia central, cognición social, etc.). Sin embargo, su aproximación neurocognitiva aportará luces sobre los sistemas neurobiológicos alterados, y la investigación básica y la utilización con modelos animales proporcionaría los conocimientos de la alteración celular y molecular relacionada, aspectos significativos en la evaluación, tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

Los actuales acontecimientos que sufre nuestra sociedad marcan la pauta de la salud mental de la población. Es por ello que debemos tener en cuenta el papel multifacético de los trastornos mentales (biopsicosocial) y cómo alteran las distintas actividades de la vida diaria de quienes sufren directa o indirectamente cada uno de estos problemas. A menudo, la población general presenta sintomatología subclínica que pasa desapercibida en atención primaria y que no recibe tratamiento oportuno durante años. Dicha situación genera un desborde de la capacidad de control mental y regulación emocional, soportando una problemática psicosocial relacionada (revictimización, violencia, desajuste socioemocional, suicidio, etc.). Por ello es importante la intervención multidisciplinaria, así como el desarrollo de políticas de salud pública en el ámbito socioemocional que lleguen a las poblaciones más vulnerables; un aspecto que desde la psiquiatría y la psicología sociocomunitaria, y de intervención en emergencias, es necesario promover.

## Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés relevantes para este artículo de revisión.

## Fuentes de financiamiento

No existió una fuente de financiamiento particular para este informe científico.

## Bibliografía

- Herrera-Lopez V, Cruzado L. Estrés postraumático y comorbilidad asociada en víctimas de la violencia política de una comunidad campesina de Huancavelica, Perú. 2013. *Rev Neuropsiquiatr.* 2014;77(3):144.
- Gillespie C, Bradley B, Mercer K, Smith A, Conneely K, Gapen M, et al. Trauma exposure and stress-related disorders in inner city primary care patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;31(6):505-14.
- Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Benjet C, Bromet EJ, Cardoso B, et al. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. *Eur J Psychotraumatol.* 2017; 8(sup5):1353383.
- Alani B, Maghsoudi N, Khatibi A, Noureddini M, Asefifar F, Shams J. Study of the variations in apoptotic factors in hippocampus of male rats with posttraumatic stress disorder. *Adv Biomed Res.* 2013;2(4):42.
- Elzinga BM, Schmahl CG, Vermetten E, van Dyck R, Bremner JD. Higher cortisol levels following exposure to traumatic reminders in abuse-related PTSD. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(9):1656-65.
- Aguirre P, Cova F, Domarchi MP, Garrido C, Mundaca I, Rincón P, et al. Estrés postraumático en mujeres víctimas de violencia doméstica. *Rev Chil Neuropsiquiatr.* 2010;48(2):114-22.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders, Fifth Edition*; American Psychiatric Association Publishing; 2013.
- Vermetten E, Lanius R a. Biological and clinical framework for posttraumatic stress disorder. *Handb Clin Neurol.* 2012;106:291-342.
- Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, Vermetten E, Lanius RA, Nievergelt CM, et al. Post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15057.
- Davidson JR, Hughes D, Blazer DG, George LK. Post-traumatic stress disorder in the community: an epidemiological study. *Psychol Med.* 1991; 21(3):713-21.
- Daskalakis NP, Lehrner A, Yehuda R. Endocrine aspects of post-traumatic stress disorder and implications for diagnosis and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(3):503-13.
- Arbanas G. Patients with combat-related and war-related posttraumatic stress disorder 10 years after diagnosis. *Croat Med J.* 2010;51(3):209-14.
- Goswami S, Rodríguez-Sierra O, Cascardi M, Paré D. Animal models of post-traumatic stress disorder: Face validity. *Front Neurosci.* 2013;7:1-14.
- Zannas AS, Provençal N, Binder EB. Epigenetics of posttraumatic stress disorder: Current evidence, challenges, and future directions. *Biol Psychiatry.* 2015;78(5):327-35.
- Averill LA, Purohit P, Averill CL, Boesi MA, Krystal JH, Abdallah CG. Glutamate dysregulation and glutamatergic therapeutics for PTSD: Evidence from human studies. *Neurosci Lett.* 2017;649:147-55.
- Liberzon I, Abelson JL. Context processing and the neurobiology of post-traumatic stress disorder. *Neuron.* 2016;92(1):14-30.
- Whitaker A, Gilpin N, Edwards S. Animal models of post-traumatic stress disorder and recent neurobiological insights. *Behav Pharmacol.* 2013; 18(9):1199-216.
- Koenigs M, Grafmann J. Post-traumatic stress disorder: The role of medial prefrontal cortex and amygdala. *Neuroscientist.* 2009;15(5):540-8.
- Moench KM, Wellman CL. Stress-induced alterations in prefrontal dendritic spines: Implications for post-traumatic stress disorder. *Neurosci Lett.* 2014:1-5.
- Zegarra-Valdivia J, Vilca BC. Mentalización y teoría de la mente. 2017; 80(3):189-99.
- Bremner JD, Elzinga B, Schmahl C, Vermetten E. Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder. *Prog Brain Res.* 2008;167(07):171-86.
- Radley JJ, Sisti HM, Hao J, Rocher AB, McCall T, Hof PR, et al. Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuroscience.* 2004;125(1):1-6.
- Maroun M. Medial prefrontal cortex: multiple roles in fear and extinction. *Neuroscientist.* 2013;19(4):370-83.
- Hains AB, Vu MA, Maciejewski PK, van Dyck CH, Gottron M, Arnsten AF. Inhibition of protein kinase C signaling protects prefrontal cortex dendritic

- spines and cognition from the effects of chronic stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(42):17957-62.
25. Lisieski MJ, Eagle AL, Conti AC, Liberzon I, Perrine SA. Single-prolonged stress: A review of two decades of progress in a rodent model of post-traumatic stress disorder. *Front Psychiatry*. 2018;9:196.
  26. Geuze E, Westenberg HGM, Heinecke A, de Kloet CS, Goebel R, Vermetten E. Thinner prefrontal cortex in veterans with posttraumatic stress disorder. *Neuroimage*. 2008;41(3):675-81.
  27. Tian F, Yennu A, Smith-Osborne A, Gonzalez-Lima F, North CS, Liu H. Prefrontal responses to digit span memory phases in patients with post-traumatic stress disorder (PTSD): A functional near infrared spectroscopy study. *NeuroImage Clin*. 2014;4:808-19.
  28. Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, Shin LM, Orr SP, Gilbertson MW, et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(11):769-87.
  29. Arnsten AFT, Raskind MA, Taylor FB, Connor DF. The effects of stress exposure on prefrontal cortex: Translating basic research into successful treatments for post-traumatic stress disorder. *Neurobiol Stress*. 2015;1:89-99.
  30. Cohen H, Kozlovsky N, Matar MA, Zohar J, Kaplan Z. Distinctive hippocampal and amygdalar cytoarchitectural changes underlie specific patterns of behavioral disruption following stress exposure in an animal model of PTSD. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(12):1925-44.
  31. Liberzon I, Taylor SF, Amdur R, Jung TD, Chamberlain KR, Minoshima S, et al. Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biol Psychiatry*. 1999;45(7):817-26.
  32. Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci*. 1990;10(9):2897-902.
  33. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN and Nasca C. Mechanisms of stress in the brain. 2015;18(10):1353-63.
  34. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Southwick SM, McGlashan T, Nazeer A, et al. MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2003;160(5):924-32.
  35. Carrion VG, Wong SS. Can traumatic stress alter the brain? Understanding the implications of early trauma on brain development and learning. *J Adolesc Heal*. 2012;51(2 SUPPL.):S23-8.
  36. Malivoire BL, Girard TA, Patel R, Monson CM. Functional connectivity of hippocampal subregions in PTSD: relations with symptoms. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):129.
  37. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation : Central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007;87(3):873-904.
  38. Smith S, Vale W. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006; 8(May):383-95.
  39. Hayes AS, Essex MJ, Oler JA, Davidson R J, Ruttle PL, Molloy EK, et al. Developmental pathways to amygdala-prefrontal function and internalizing symptoms in adolescence. *Nat Neurosci*. 2012;15(12):1736-41.
  40. Torres E, Aguilera G, Herman J, Fiedler J, Deak T, Cordeiro M. Novel aspects of glucocorticoid actions. *J Neuroendocrinol*. 2014;26(9):557-72.
  41. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: Focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):75-102.
  42. Pitman RK, Lasko NB, Paulus LA, Yehuda R, Carson MA, Metzger LJ, et al. Basal and suppressed salivary cortisol in female Vietnam nurse veterans with and without PTSD. *Psychiatry Res*. 2008;161(3):330-5.
  43. Stein MB, Yehuda R, Koverola C, Hanna C. Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse. *Biol Psychiatry*. 1997;42(96):680-6.
  44. Morris MC, Rao U. Psychobiology of PTSD in the acute aftermath of trauma: Integrating research on coping, HPA function and sympathetic nervous system activity. *Asian J Psychiatr*. 2013;6(1):3-21.
  45. Kallarakal AJ, Kvarata MD, Cai X, Cammarata E, Bailey AM, Thompson SM, et al. Chronic stress induces a selective decrease in AMPA receptor-mediated synaptic excitation at hippocampal temporomammic-CA1 synapses. *J Neurosci*. 2013;33(40):15669-74.
  46. Griffin MG, Resick PA, Yehuda R. Enhanced cortisol suppression following dexamethasone administration in domestic violence survivors. *Am J Psychiatry*. 2005;162(6):1192-9.
  47. Yehuda R, Boisoneau D, Lowy MT, Giller EL. Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(7): 583-93.
  48. Yehuda R. Status of glucocorticoid alterations in post-traumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1179:56-69.
  49. Xiong F, Zhang L. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in developmental programming of health and disease. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(1):27-46.
  50. Zovkic IB, Sweatt JD. Epigenetic mechanisms in learned fear: implications for PTSD. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(1):77-93.
  51. Koerner KM. Establishing a protocol for dexamethasone suppression testing in mice. Honor Theses. 1997;Paper 205.
  52. Cole MA, Kim PJ, Kalman BA, Spencer RL. Dexamethasone suppression of corticosteroid secretion: Evaluation of the site of action by receptor measures and functional studies. *Psychoneuroendocrinology*. 2000; 25(2):151-67.
  53. Yehuda R, Golier J. Is there a rationale for cortisol-based treatments for PTSD? *Expert Rev Neurother*. 2009;9(8):1113-5.
  54. Nijdam MJJ, van Amsterdam JGCG, Gersons BPRPR, Olf M. Dexamethasone-suppressed cortisol awakening response predicts treatment outcome in posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord*. 2015;184:205-8.
  55. Jovanovic T, Phifer J, Sicking K, Weiss T, Norrholm S, Bradley B, et al. Cortisol suppression by dexamethasone reduces exaggerated fear responses in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(10):1540-52.
  56. Strawn JR, Geraciotti TD. Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*. 2008; 25(3):260-71.
  57. Flores A, Saravia R, Maldonado R, Berrendero F. Orexins and fear: Implications for the treatment of anxiety disorders. *Trends Neurosci*. 2015;38(9):550-9.
  58. Wilson CB, Ebenezer PJ, McLaughlin LD, Francis J. Predator exposure/ psychosocial stress animal model of post-traumatic stress disorder modulates neurotransmitters in the rat hippocampus and prefrontal cortex. *PLoS One*. 2014;9(2):e89104.
  59. Lipov E, Kelzenberg B. Sympathetic system modulation to treat post-traumatic stress disorder (PTSD): A review of clinical evidence and neurobiology. *J Affect Disord*. 2012;142(1-3):1-5.
  60. Tempesta D, Orsolini L, Fornaro M, Tomasetti C, Bartolomeis A, Sepede G, et al. Targeting the noradrenergic system in posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis of prazosin trials. *Curr Drug Targets*. 2015;16(10):1094-106.
  61. Sarro E, Sullivan R, Barr G. Unpredictable neonatal stress enhances adult anxiety and alters amygdala gene expression related to serotonin and GABA. *Neuroscience*. 2014;31(258):147-61.
  62. Davis M. Translational research. NMDA Recept fear extinction Implic *Cogn Behav Ther*. 2011;(13):463-74.
  63. Nishi D, Hashimoto K, Noguchi H, Hamazaki K, Hamazaki T, Matsuoaka Y. Glutamatergic system abnormalities in posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(23):4261-8.
  64. Gao J, Wang H, Liu Y, Li Y, Chen C, Liu L, et al. Glutamate and GABA imbalance promotes neuronal apoptosis in hippocampus after stress. *Med Sci Monit*. 2014;20:499-512.
  65. Heidenreich JO, Seifert F, Bubner M, Colla M, Schubert F, Luborzewski A, et al. Glutamate as a spectroscopic marker of hippocampal structural plasticity is elevated in long-term euthymic bipolar patients on chronic lithium therapy and correlates inversely with diurnal cortisol. *Mol Psychiatry*. 2009;14(7):696-704.
  66. Inutsuka A, Yamashita A, Chowdhury S, Nakai J, Ohkura M, Taguchi T, et al. The integrative role of orexin/hypocretin neurons in nociceptive perception and analgesic regulation. *Sci Rep*. 2016;6.
  67. Vaiva G, Thomas P, Ducrocq F, Fontaine M, Boss V, Devos P, et al. Low posttrauma GABA plasma levels as a predictive factor in the development of acute posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2004;55(3):250-4.
  68. Montel S, Cohn A, Donne C, Schwan R, Hingray C, El-Hage W, et al. Link between psychogenic nonepileptic seizures and complex PTSD: A pilot study. *Eur J Trauma Dissociation*. 2017;1(2):131-6.
  69. Maguire J, Salpekar JA. Stress, seizures, and hypothalamic-pituitary-adrenal axis targets for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013; 26(3):352-62.
  70. Liberzon I, Khan S, Young E, Cohen H, Matar M, Joseph Z. Animal models of post-traumatic stress disorder. En: Steckler T, Kalin N, Reul J, editors. *Handbook Stress Brain*. 2013;15:388-409.
  71. Barnum CJ, Pace TWW, Hu F, Neigh GN, Tansey MG. Psychological stress in adolescent and adult mice increases neuroinflammation and attenuates the response to LPS challenge. *J Neuroinflammation*. 2012;9(1):9.
  72. Zegarra-Valdivia JA. Insulin-like growth factor type 1 and its relation with neuropsychiatric disorders. *Medwave*. 2017;17(07):e7031.

# Rehabilitación neuropsicológica en daño cerebral: uso de herramientas tradicionales y realidad virtual

José A. Calderón-Chagualá, Miguel Á. Montilla-García, Milady Gómez, Julián E. Ospina-Viña, Jennifer C. Triana-Martínez y Laura C. Vargas-Martínez

Universidad Antonio Nariño, Tolima, Colombia

## Resumen

La rehabilitación neuropsicológica es la disciplina encargada de hacer frente a las alteraciones cognitivas, emocionales y cambios en el comportamiento que surgen como causa de un daño cerebral, este puede deberse a trauma craneoencefálico, hipoxia, accidente cerebrovascular o por tumores. Se realizó una revisión de las herramientas de rehabilitación neuropsicológica tradicional y virtual, determinando la influencia de cada una en los procesos de rehabilitación neuropsicológica. Los resultados revelaron que los dos métodos son confiables y válidos en los procesos de intervención con pacientes de esta índole sin embargo, la rehabilitación virtual está generando mayores herramientas y mejor acceso a este sistema, a través de la creación de programas especializados para rehabilitación. En conclusión la revisión permitió establecer que las dos modalidades de rehabilitación son viables, pero el escenario virtual últimamente ha tenido mayor crecimiento debido a que la integración de los avances tecnológicos y científicos, ha permitido un mejor enfoque con resultados a corto plazo y menor costo.

**Palabras clave:** Daño cerebral adquirido. Rehabilitación neuropsicológica. Realidad virtual. Rehabilitación tradicional. Rehabilitación. Fisioterapia. Rehabilitación cognitiva.

## Neuropsychological rehabilitation in brain damage: use of traditional tools and virtual reality

### Abstract

Neuropsychological rehabilitation is the discipline in charge of treating the cognitive, emotional and behavioral disorders that originate as a result of brain damage, due to traumatic brain injury, hypoxia, stroke or tumors. We made a review of the tools for traditional and virtual neuropsychological rehabilitation, to determine the influence of each in the process of neuropsychological rehabilitation. The results revealed that two methods are reliable and valid in the processes of intervention for these kind of patients; however at the moment the virtual rehabilitation is generating easier access to this system, due to the creation of software specialized in rehabilitation. In conclusion, the review established that the two modalities are adequate, but the virtual modality has been developed for more integration of technological and scientific advances, resulting in improvement in a short time and with less cost.

**Key words:** Acquired brain damage. Neuropsychological rehabilitation. Virtual reality. Traditional rehabilitation. Rehabilitation. Physiotherapy. Cognitive rehabilitation.

### Correspondencia:

José Amilkar Calderón-Chagualá

Cra. 10, n.º 17-35, Barrio Ancón

C. P. 730001, Ibagué, Tolima, Colombia

E-mail: josecal@uan.edu.co

Fecha de recepción: 11-07-2017

Fecha de aceptación: 26-11-2018

DOI: 10.24875/RMN.M22000089

Disponible en internet: 20-03-2019

Rev Mex Neuroci. 2019;20(1):29-35

www.revexneurociencia.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permayer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El daño cerebral adquirido (DCA) se refiere a una lesión en el cerebro que afecta a varios procesos cognitivos del ser humano<sup>1</sup>; se puede deber a traumatismo craneoencefálico, accidente cerebro vascular isquémico o hemorrágico, tumores cerebrales, anoxia, hipoxia o encefalitis<sup>2</sup>. El DCA ocasiona en el individuo alteraciones cognitivas, en el comportamiento, emocionales e incluso sociales y de orden académico y laboral<sup>3,4</sup>. El objetivo principal de la rehabilitación neuropsicológica es el incremento de la autonomía del paciente, el aumento de su calidad de vida y la disminución de la carga familiar. Estos componentes se unifican para ayudar al paciente a retomar sus actividades cotidianas y de esta manera acercarlas a su anterior estilo de vida<sup>5</sup>.

A partir de esto surgen los programas de rehabilitación tradicional y rehabilitación virtual, los cuales se diseñaron de forma integral para restablecer al mismo tiempo las funciones cognitivas, como la atención, las funciones ejecutivas y la memoria<sup>2</sup>. Se concibe como un proceso interventivo que trabaje en conjunto las dificultades, debido a que estas funciones comparten numerosas estructuras y circuitos neurales<sup>6</sup>. Con el fin de que la rehabilitación tradicional de lápiz y papel trascendiera, la ciencia y la tecnología se han unido por la necesidad de brindar mejores condiciones a los pacientes, creando entornos virtuales que simulen actividades de rehabilitación<sup>7</sup>.

La innovación de estas nuevas estrategias en neurorehabilitación se ha convertido en un elemento significativo, ya que ha ganado expansión y desarrollo en el entorno neuropsicológico<sup>7</sup>. Por tanto, los terapeutas que usan la realidad virtual estipulan que es una práctica más eficiente en comparación con las terapias tradicionales, mientras que los tradicionalistas no ven la necesidad de utilizar equipos tan sofisticados y costosos. Lo cierto es que la realidad virtual ha demostrado que los resultados de su intervención son mejores, porque las tareas no son peligrosas, son personalizadas y sobre todo muy divertidas, lo que hace que la rehabilitación sea percibida de una manera mucho más positiva y activa<sup>8</sup>.

El propósito de esta investigación consistió en realizar una revisión de la rehabilitación neuropsicológica mediante realidad virtual y tradicional. Es bien conocido que en los últimos años la rehabilitación neuropsicológica ha tomado mayor importancia en los entornos clínicos, puesto que su objetivo principal ha estado centrado en el restablecimiento del bienestar personal y en la disminución del impacto que producen las secuelas en los procesos cognitivos y en el desempeño de las actividades cotidianas<sup>3</sup>.

## Método de investigación

Se ha realizado una revisión de las plataformas sobre los mecanismos de rehabilitación neuropsicológica, buscando información en la web, documentos y artículos publicados, todos enfocados en la utilización de herramientas tradicionales y virtuales que permitan el entrenamiento de las funciones afectadas por el daño cerebral. Para su búsqueda se utilizaron palabras claves como: «daño cerebral adquirido», «rehabilitación neuropsicológica», «realidad virtual», «rehabilitación tradicional», «rehabilitación», «fisioterapia» y «rehabilitación cognitiva».

Se analizaron un total de 70 artículos, de los cuales se escogieron 41, a pesar de que los demás contenían información que se relacionaba con el proyecto, no cumplían los criterios de inclusión, que se describen a continuación:

- Estar publicado en revistas indexadas.
- Estar publicado entre 2010 y 2016.
- No tratarse de documentos que estén dirigidos a la rehabilitación neuropsicológica en daño cerebral.
- La temática central corresponde a la rehabilitación neuropsicológica en daño cerebral tradicional y la basada en la realidad virtual.
- Exponer una investigación empírica o teórica.

A partir de estos criterios se seleccionaron las publicaciones de mayor preeminencia para el proceso investigativo, publicadas en América Latina y parte de Europa, en su mayoría provenientes de España; divulgadas por diferentes bases de datos, como Science Direct, Springer, Web of Science, Redalyc, Scielo y Proquest.

Dentro de las revistas que se tuvieron en cuenta para la elección de los artículos, las más utilizadas fueron: 1<sup>st</sup>. *International Workshop on Virtual Reality Rehabilitation (Mental Health, Neurological, Physical and Vocational)*, Revista CES Psicología, Acta Neurol Colombia, Revista Neuropsicología Latinoamericana, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Revista de Neurología, Política y Sociedad, Neurología, Liberabit, Revista Mexicana de Neurociencia, Revista Rehabilitación, Revista Chilena de Neuropsicología, Revista de Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, Clínica y salud, Revista Española de Neuropsicología, RevistaeSalud.com, *Computer Methods and Programs in Biomedicine* y Revista Vínculos.

## Resultados de la revisión en rehabilitación neuropsicológica tradicional y virtual

En este apartado se presentan y analizan los resultados derivados de la revisión de artículos científicos

enfocados en la rehabilitación neuropsicológica tradicional y rehabilitación mediante realidad virtual.

De los estudios encontrados, 20 estuvieron dirigidos a la rehabilitación tradicional, los cuales establecen herramientas de intervención y algunos modelos enfocados al entrenamiento de las capacidades cognitivas como atención, memoria, lenguaje y funciones ejecutivas. La exploración cometida permite visualizar la efectividad que produce el reentrenamiento de estas áreas<sup>2</sup>. Se ha encontrado que lo ideal es que los trastornos atencionales sean los primeros en recibir tratamiento por la importancia de la atención como base de otros procesos cognitivos. En el momento de rehabilitar la atención se consideran dos mecanismos de gran relevancia, la restitución y la compensación<sup>4</sup>, que se ha demostrado que influyen positivamente en las dificultades cognitivas, aunque presentan algunas limitaciones específicas. La restitución es efectiva solo con pacientes que tienen lesiones leves y moderadas<sup>2</sup>. Algunos estudios recopilan modelos planteados para la intervención en la atención. El primero de estos es el modelo de rehabilitación de la orientación, que estipula cinco objetivos; inicialmente pretende que los pacientes reaccionen ante estímulos que ofrece el ambiente, el segundo objetivo está orientado en el aumento de la velocidad del procesamiento, el tercero se dirige a fomentar la consciencia de los procesos atencionales, el cuarto procura que el paciente se focalice en el tiempo, y en el último paso que se atiende a los estímulos externos e internos<sup>9</sup>.

El modelo *Attention Process Training* (APT) estimula diferentes áreas, trabajando con la atención selectiva, sostenida, dividida y alternante, aumentando la dificultad de las tareas conforme se van consiguiendo los objetivos. A medida que el paciente avanza las tareas, estas se vuelven más complicadas y agregan componentes complejos de control atencional y memoria operativa. El APT dirige el abordaje de las alteraciones en la atención a un tratamiento específico para que logre ser efectivo.

La memoria es una de las áreas más afectadas cuando se presenta un DCA y si el grado de afectación es muy grave, se considera como un indicador de mal pronóstico para el proceso. En la recuperación de esta área se han propuesto una serie de objetivos para reducir el impacto en la vida diaria de los lesionados, facilitando el desarrollo de habilidades y la adquisición de información mediante ayudas externas como computadoras o agendas<sup>2</sup>.

Las estrategias internas de mayor uso en la rehabilitación neuropsicológica de la memoria son visualización, asociación y categorización. La visualización consiste en entrenar al paciente en la generación

de imágenes mentales del material que desea memorizar<sup>10</sup>. La asociación forma conexiones entre información que pretende ser recordada en el mismo momento, como el aprendizaje de pares, las secuencias de palabras, la construcción de acrósticos y la conformación de historias que encadenen contenido a memorizar. La categorización se enfoca en organizar la información en subgrupos antes de memorizarla, por ejemplo, ordenar una lista de mercado por granos, lácteos y carnes, para luego intentar recordar cada categoría<sup>11</sup>.

Otros de los constructos cognitivos que son esenciales a la hora de llevar a cabo una rehabilitación neuropsicológica son las funciones ejecutivas<sup>12</sup>, las cuales deben entrenarse durante todo el proceso para mejorar el funcionamiento ejecutivo. Se han implementado herramientas de intervención dirigidas al uso de autoinstrucciones, autorregulación, autoevaluación y la supervisión de la conducta. En el entrenamiento de estas funciones inicialmente se considera el entrenamiento de la autoconciencia y automonitoreo para que el paciente logre controlar las conductas emitidas en los escenarios con los que tiene contacto<sup>4</sup>.

Durante la rehabilitación neuropsicológica, un aspecto a resaltar dentro de las estrategias de intervención es la planeación de actividades. El paciente debe realizar una lista para que las ejecute durante el día o en la semana, estipulando en un cronograma el tiempo de dedicación a cada una de mayor a menor importancia, con el objetivo de reducir los olvidos que generan las dificultades en la programación<sup>13</sup>.

Por su parte, la restauración de las funciones ejecutivas siempre ha estado enfocada en mejorar la secuencia de las conductas para de esta manera guiarla hacia la obtención de objetivos deseados. Regresar las habilidades perdidas en este espacio comprende un gran reto para el rehabilitador dada su complejidad, puesto que no es sencillo que el afectado retome el direccionamiento de las áreas de ajuste de su vida y también responda a las exigencias de su ambiente<sup>12</sup>.

Las ayudas externas son herramientas de intervención que influyen positivamente en el entrenamiento de los problemas ejecutivos, aunque han sido menos estudiadas arrojan resultados positivos. Comprenden el uso de elementos de fácil alcance como calendarios, alarmas, relojes y listas con los pasos a realizar en actividades cotidianas. Cuando los pacientes exhiben dificultades graves en el funcionamiento ejecutivo pueden no beneficiarse de algunas de las estrategias planteadas; sin embargo, las ayudas externas y la modificación del ambiente contribuyen levemente a la mejora de las habilidades cognitivas y conductuales<sup>14</sup>.

En estas intervenciones por lo general se tiene en cuenta el tiempo y la duración, puesto que a estos también se les atribuye el éxito de la recuperación. En este caso no se encuentra una fecha concreta de tiempo, sin embargo, según sus adherencias al tratamiento, cada intervención sostiene una serie de fases y por supuesto de tiempo para su aplicación, refieren que son necesarias por lo menos 12 sesiones para efectuar un adecuado tratamiento, lo que implica que en aproximadamente dos meses el paciente habrá recuperado sus funciones<sup>15</sup>. Algunos autores proponen de una a cinco sesiones por semana<sup>4</sup>, y otras 15 horas semanales durante 16 semanas<sup>16</sup>, con una duración de 20 minutos con descansos de media hora, uniéndose a la concepción de que el manejo del tiempo contribuye al logro de avances significativos en los pacientes<sup>17</sup>.

En lo que concierne a la rehabilitación mediante realidad virtual, se establece que la duración de un tratamiento debe de ser de por lo menos 4 meses<sup>18</sup>, con una duración de 4 minutos en el día, durante 5 días a la semana o, como señala el programa Previrtec, un promedio de 10 semanas con 5 sesiones semanales de 45 y 60 minutos<sup>5</sup>. Asimismo, se ha propuesto que estas sean en menos tiempo, 5 sesiones de 20 minutos<sup>19</sup>. Como se puede observar, la duración y el tiempo son trascendentales, pero estos varían según el propósito de cada entrenamiento.

Por otra parte, los 21 artículos revisados sobre realidad virtual muestran información significativa del uso de esta herramienta en la rehabilitación de pacientes con lesiones cerebrales, la cual ofrece grandes ventajas:

- Brinda al paciente privacidad, debido a que este podría negarse a realizar actividades del proceso de rehabilitación en entornos reales.
- Permite al terapeuta la manipulación del entorno, teniendo todo el control de la situación para de esa manera aislar o resaltar aspectos significativos para el paciente.
- Reduce significativamente los costos, porque no son necesarias las operaciones logísticas.

Cabe destacar que dentro de estas propuestas tecnológicas se ha implementado la utilización de programas que permiten la creación de aplicaciones dinámicas para rehabilitar las funciones cognitivas; la gran ventaja de este implemento es que están a disposición de los terapeutas y pueden ser configurados según las necesidades del paciente<sup>20</sup>. Hay que dejar en claro que los que utilicen estas herramientas no tienen que tener un conocimiento previo de este tipo de tecnologías; los pacientes pueden estar tranquilos ante este estilo de rehabilitaciones, ya que son intuitivas y de fácil manejo para las personas que no están acostumbradas<sup>21</sup>.

Por su parte, los avances tecnológicos que ha propiciado la informática gráfica han generado la aparición de herramientas innovadoras, con gran potencial y buenos aportes para el campo de la rehabilitación neuropsicológica; que permiten al usuario sumergirse en entornos tridimensionales interactivos que reproducen ambientes y situaciones reales, generando que se logre enfocar en las limitaciones específicas, causadas por los déficits neuropsicológicos<sup>14</sup>.

Dentro de la revisión se encontraron algunos equipos de *software* de rehabilitación cognitiva como Neuroprotenic®, que consiste en un programa de estimulación para pacientes que hayan tenido diferentes alteraciones cognitivas en la atención, memoria y funciones ejecutivas, y consta de 18 actividades computarizadas. Para la creación de las tareas de rehabilitación de las funciones cognitivas se basaron en la literatura y los diferentes modelos teóricos que existen alrededor de esta temática, con el fin de que las actividades no solo estimulen el proceso cognitivo para las que fueron hechas, sino que permita una mejor jerarquización de cada proceso cognitivo, haciendo más especializada la intervención por medio del *software*. Neuroprotenic® podría ser de los primeros programas en Colombia que someta a validación las actividades de rehabilitación, consiguiendo un alto índice de validez en las tareas diseñadas, garantizando en gran parte que realmente las personas con DCA que participen de la estimulación neuropsicológica presenten mejoría significativa en la curva de recuperación<sup>22</sup>.

Smartbrain® es un programa diseñado para estimular la capacidad cognitiva, guiado por un ordenador. El programa se basa en principios de técnicas de restauración, enfocado a déficits cognitivos de orientación, atención, memoria, comunicación, apraxias y funciones ejecutivas. Permite modificar la duración de las sesiones, el número de estímulos, la velocidad de respuesta, el número de repeticiones, los tipos de refuerzos y la presentación de las instrucciones; graduando el nivel de dificultad de forma automática en función de los progresos que el usuario vaya alcanzando<sup>18</sup>. Cabe destacar que la eficacia de este programa fue demostrada en un estudio con personas que padecían enfermedad de Alzheimer<sup>23</sup>.

El programa Grador® es un sistema multimedia dirigido a la rehabilitación de funciones cognitivas como consecuencia de traumatismos craneoencefálicos o enfermedades como parálisis cerebrales, demencias y esquizofrenia, entre otras. Se implementa por medio de un ordenador, el cual permite la realización de programas dirigidos al entrenamiento y recuperación de las funciones afectadas. El objetivo principal de este programa se

basa en la intervención personalizada. Para ello no es necesario la presencia del clínico, ya que la visualización de los resultados se evidencia mediante informes que a su vez introducen nuevos ejercicios que permitan complementar el proceso interventivo<sup>24</sup>.

Por su parte, el programa *CogniFit Personal Coach*<sup>®</sup> realiza un proceso de valoración inicial, analiza los resultados e interviene en las funciones cognitivas que presentan dificultad. La mayoría de los programas tienen archivos con la información del paciente que se almacena de forma confidencial y que en el transcurso de las intervenciones sirve para analizar el progreso de los sistemas cognitivos intervenidos en las sesiones<sup>25</sup>.

La plataforma NeuronUP<sup>®</sup> (Psico360<sup>®</sup>) se caracteriza porque personaliza las actividades de estimulación cognitiva. Estas se pueden poner en marcha por medio de un ordenador, pantalla táctil e incluso lápiz y papel; lo más importante es que se adaptan al nivel de cada paciente. Este diseño está enfocado en el entrenamiento de déficits cognitivos como consecuencia de un daño cerebral<sup>26</sup>.

A esta sintonización se suma BioTrak<sup>®</sup>, el cual está conformado por tres módulos que han sido creados para la rehabilitación psicosocial, motora y cognitiva, dirigido a pacientes con diferentes lesiones neurológicas. Este programa dispone de un computador, una pantalla de 47" y un seguimiento óptico electromagnético similar al KinectTM21<sup>®</sup>, dispositivo con tres cámaras que identifican la posición de la persona por medio de marcas reflectantes que se ponen en los hombros, tobillos, cabeza y muñecas. Este *software* es muy completo, ya que permite crear las sesiones para cada paciente y configurar la duración, el número de repeticiones y el tiempo de descanso; además comprueba la evolución por medio de los resultados registrados<sup>27</sup>. Por su parte, Neuro Home<sup>®</sup> busca la rehabilitación de las áreas motoras y cognitivas que se han visto afectadas por enfermedades neurológicas; esta herramienta permite que los rehabilitadores creen y den seguimiento a los tratamientos, y puedan personalizar los ejercicios de las sesiones y ejecutarlos a distancia<sup>1</sup>.

Los resultados hallados son de gran importancia debido a que permite una contextualización de los dos medios de rehabilitación neuropsicológica, además generan una visión extensa de las herramientas que permiten regresar la funcionalidad a las áreas lesionadas como causa de un DCA. Se ha logrado identificar que las dos son fiables y válidas en los procesos de intervención con pacientes de esta índole, sin embargo, en el momento la rehabilitación virtual está generando mayores herramientas y mejor acceso a este sistema, lo

que ha producido la creación de *software* como elemento fundamental en la recuperación de un daño cerebral.

## Discusión

El propósito de esta investigación se fundamenta en una revisión de la rehabilitación neuropsicológica mediante realidad virtual y tradicional. Es bien conocido que en los últimos años la rehabilitación neuropsicológica ha tomado mayor importancia en los entornos clínicos, puesto que su objetivo principal está centrado en el restablecimiento del bienestar personal y en la disminución del impacto que producen las secuelas en los procesos cognitivos y en el desempeño de las actividades cotidianas<sup>3</sup>.

Para dar inicio al periodo de rehabilitación inicialmente se debe identificar el grado de afectación y las alteraciones que presenta el paciente. Luego de tener claras las áreas que necesitan ser reestructuradas, se prosigue a diseñar un programa con jerarquía de tareas con distintos grados de complejidad<sup>28</sup>; antes de ejecutar este procedimiento lo realmente significativo es ofrecer la oportunidad a los pacientes de ser independientes y lo más funcional posible en los entornos en los cuales se desempeñaban y en los que esperan interactuar, por tanto es indispensable diseñar un proceso rehabilitador compacto y estructurado que se ajuste a las necesidades de cada paciente<sup>4</sup>.

Los efectos de este tipo de intervenciones no solo son de carácter social o cognitivo, también producen cambios a nivel biológico, ya que brindan la posibilidad de que el sistema reorganice las redes neurales, concibiendo el surgimiento de nuevos componentes en dichas conexiones<sup>29</sup>, accediendo a la recuperación funcional del cerebro después de una lesión<sup>30</sup>.

A pesar de los avances identificados en la neuropsicología para rehabilitar pacientes con daño cerebral, surgen especulaciones frente a qué tan fiables y válidos pueden ser estos procesos, para esto se basan en la implementación de estrategias básicas como la restitución<sup>31</sup>, la cual estimula repetidamente las funciones que se han perdido o deteriorado por el tipo de afectación. La compensación es otra de las técnicas empleadas, utiliza las funciones cognitivas que no se afectaron por la lesión para de esta manera realizar actividades donde estaban implicadas las que sí se afectaron; mientras que la sustitución se ha encargado de implementar ayudas externas para una adecuada ejecución de la tarea<sup>1</sup>.

El proceso de intervención, sea con realidad virtual o tradicional, debe iniciar en la fase aguda del daño

cerebral, cuando el paciente ha salido del estado crítico y continúa con el manejo neurológico y las observaciones médicas pertinentes<sup>32</sup>. Es recomendable que inicie en esta fase, puesto que si empieza antes posiblemente la persona todavía esté en un estado de confusión y alteración cognitiva, lo que no le permite contar con las condiciones necesarias para iniciar el periodo de rehabilitación<sup>33</sup>.

Las estrategias que se pueden poner en marcha y a su vez revelan resultados positivos en la rehabilitación tradicional implementan juegos de mesa, sopas de letras, situaciones hipotéticas de la vida cotidiana, extracción de ideas frente a imágenes expuestas, comprensión de textos y problemas aritméticos, entre otras actividades<sup>34</sup>.

Como ya se ha nombrado, el tiempo juega un papel importante en estos procesos; sin embargo, no se encuentra una duración de las sesiones y de los programas de rehabilitación estandarizada. Algunos proponen que esta debe ser individualizada según las necesidades del paciente<sup>4</sup> y plantean el uso de terapias intensivas, las cuales podrían traer mejores resultados a corto plazo<sup>35</sup>. Este postulado se asemeja a lo estipulado por las intervenciones con realidad virtual, las cuales refieren que una de sus mayores ventajas es que el tiempo se puede graduar, para así ajustarlo a los requerimientos del paciente; a esto se suma que también permite la adaptación y personalización de las tareas a ejecutar<sup>1</sup>.

El tratamiento con realidad virtual también se destaca porque incluye algunas ayudas electrónicas como los ordenadores, dispositivos móviles, grabadoras de voz o agendas electrónicas. Aunque han tenido gran acogida, algunos autores no consideran significativa la efectividad que tiene este tipo de herramientas en los pacientes que han padecido lesiones cerebrales<sup>36</sup>.

Otras posturas ofrecen una visión diferente frente a los resultados de la realidad virtual. Establecen algunas ventajas en cuanto a este tipo de entrenamiento, que consisten en brindar mayor privacidad, puesto que en algunas situaciones los pacientes pueden negarse a exponer su dificultad ante otros, mientras que la realidad virtual brinda un espacio completamente privado, lo que produce que se aislen o resalten los estímulos ambientales clínicamente significativos para el paciente. El autoentrenamiento y el sobreaprendizaje son otras ventajas significativas, los sujetos no tienen que esperar a que los sucesos tengan lugar en la vida real, sino que puede producirlos y reproducirlos cuantas veces lo deseen; al mismo tiempo, el terapeuta puede ver lo mismo que el paciente está observando, lo que hace posible

diseñar la exposición de categorías, para que el paciente sea expuesto a todas las situaciones posibles<sup>20</sup>.

Se ha podido observar que las intervenciones enfocadas desde la realidad virtual están a la vanguardia en la rehabilitación neuropsicológica, posicionándose por la generalización de aprendizajes, el acercamiento a su ambiente natural y porque la mayoría de estos sistemas están bajo la conducción de un *hardware*, donde los terapeutas pueden diseñar actividades de rehabilitación y no es necesario que estén presentes durante su ejecución<sup>21</sup>.

## Conclusiones

La revisión permite establecer que las dos modalidades de rehabilitación son viables, sin embargo, el escenario virtual últimamente ha tenido mayor crecimiento debido a que la integración de los avances tecnológicos y científicos permiten que se tenga un mejor enfoque en la lesión y, por ende, en la mayoría de los casos los resultados se dan a corto plazo y con menos costos, además de que facilita la inclusión de los pacientes, porque se puede realizar desde la comodidad del hogar.

Cada una, con sus aciertos y desaciertos, genera cambios positivos en la calidad de vida de las personas rehabilitadas; de todas formas, es conveniente realizar un trabajo multidisciplinario en el cual se integren otros especialistas que contribuyan en la estabilización de las deficiencias propiciadas por la lesión.

Se logra estipular que se cuenta con aportes significativos en el campo de la rehabilitación neuropsicológica, se han encargado de hacer su contribución y dejar un legado, especialmente la tradicional por el tiempo y trayectoria que tiene en la neuropsicología; aunque la virtual es relativamente nueva, son importantes las contribuciones que brinda al campo clínico.

Son diversos los países que publican en relación con la rehabilitación neuropsicológica virtual y tradicional en daño cerebral. Chile, México y España son algunos de los que participan en este tipo de estudios; es necesario destacar que Colombia está entre ellos, incluso han empezado a incorporar herramientas tecnológicas en sus investigaciones, como la implementación de *software* que rehabilite las funciones cognitivas de los pacientes con daño cerebral, pero a pesar de que están abriendo espacios importantes en este camino, se hallaron pocas investigaciones dirigidas desde esta temática que ha empezado a modificar los patrones tradicionales de restablecimiento de procesos cognitivos.

En lo que concierne a investigaciones futuras, se espera que desde la rehabilitación tradicional se estimulen programas más detallados, como los que se plantean desde la realidad virtual, para de esta manera identificar los componentes que hacen que sea una intervención efectiva. A partir de lo anterior, se puede concluir que es importante continuar con la construcción del camino de la producción científica en esta área que produce matices que generan una experiencia mágica y diferente para las personas que han solventado lesiones cerebrales.

## Declaración de conflictos de interés

No existen potenciales conflictos de interés para ninguno de los autores en este informe científico.

## Fuentes de financiamiento

El financiamiento de este informe científico estuvo a cargo de la Universidad Antonio Nariño, Colombia.

## Bibliografía

- Pertíñez GG, Linares AG. Plataformas de rehabilitación neuropsicológica: estado actual y líneas de trabajo. *Neurología*. 2015;30(6):359-66.
- De Noreña D, Ríos-Lago M, Bombín-González I, Sánchez-Cubillo I, García-Molina A, Tirapu-Ustárriz J. Efectividad de la rehabilitación neuropsicológica en el daño cerebral adquirido (I): atención, velocidad de procesamiento, memoria y lenguaje. *Rev Neurol*. 2010;51(11):687-98.
- Wilson BA. Neuropsychological rehabilitation: State of the science. *S Afr J Psychol*. 2013;43(3):267-77.
- Carvajal-Castrillón J, Restrepo Pelaez A. Fundamentos teóricos y estrategias de intervención en la rehabilitación neuropsicológica en adultos con daño cerebral adquirido. *CES Psicología*. 2013;6(2):135-48.
- García-Molina A, Gómez A, Rodríguez P, Zumarraga L, Enseñat A, Bernabeu M, et al. Programa clínico de telerrehabilitación en el traumatismo craneoencefálico Clinical program of cognitive telerrehabilitation for traumatic brain injury. *Trauma Fund MAPHRE*. 2010;21(1):58-63.
- Pertíñez GG, Linares AG. Aplicación de las tecnologías en la rehabilitación neuropsicológica: ELENA. Electronic cognitive stimulation. [Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Gloria\\_Guerrero/publication/225099070\\_APLICACION\\_DE\\_LAS\\_TECNOLOGIAS\\_EN\\_LA\\_REHABILITACION\\_NEUROPSICOLOGICA\\_ELENA\\_ELECTRONIC\\_NEUROCOGNITIVE\\_STIMULATION/links/5475a170cf234bdb21dd8e6.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Gloria_Guerrero/publication/225099070_APLICACION_DE_LAS_TECNOLOGIAS_EN_LA_REHABILITACION_NEUROPSICOLOGICA_ELENA_ELECTRONIC_NEUROCOGNITIVE_STIMULATION/links/5475a170cf234bdb21dd8e6.pdf)].
- Gutiérrez-Martínez J, Núñez-Gaona MA, Carrillo-Mora P. Avances tecnológicos en neurorrehabilitación. *Rev Invest Clin*. 2014;66(S1):8-23.
- Suárez AA, Ramírez GEQ. Ambientes virtuales para rehabilitación física y cognitiva [Internet]. Panama City: Tenth LACCEI Latin American and Caribbean Conference (LACCEI'2012). Megaprojects: Building Infrastructure by fostering. 23-27 de julio de 2012. Disponible en: <http://www.laccei.org/LACCEI2012-Panama/RefereedPapers/no%20cw/RP060.pdf>.
- Ríos-Lago M, Muñoz-Céspedes JM, Paúl-Lapedriza N. Alteraciones de la atención tras daño cerebral traumático: evaluación y rehabilitación. *Rev Neurol*. 2007;44(5):291-7.
- Rohling M, Faust M, Beverly B, Demakis G. Effectiveness of cognitive rehabilitation following acquired brain injury: a meta-analytic re-examination of Cicerone et al.'s (2000, 2005) systematic reviews. *Neuropsychology*. 2009;23:20-39.
- Ostrosky-Solis F, Lozano-Gutiérrez A. Rehabilitación de la memoria en condiciones normales y patológicas. *Revista Latinoamericana en Psicología*. 2003;21:39-51.
- Delgado ID, Etchepareborda MC. Trastornos de las funciones ejecutivas. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol*. 2013;57(1):95-103.
- Gupta A, Naorem T. Cognitive retraining in epilepsy. *Brain Injury*. 2003;17:161-74.
- De Noreña D, Sánchez-Cubillo I, García-Molina A, Tirapu-Ustárriz J, Bombín-González I, Ríos-Lago M. Efectividad de la rehabilitación neuropsicológica en el daño cerebral adquirido (II): Funciones ejecutivas, modificación de conducta y psicoterapia, y uso de nuevas tecnologías. *Rev Neurol*. 2010;51(12):733-44.
- Cuervo MT, Rincón A, Quijano MC. Diseño y efecto de un programa de intervención en atención para pacientes con trauma craneoencefálico moderado. Tesis de Grado, Pontificia Universidad Javeriana: Cali; 2007.
- Los Reyes-Aragón D, José C, Rodríguez Díaz MA, Sánchez Herrera AE, Gutiérrez Ruíz K. Utilidad de un programa de rehabilitación neuropsicológica de la memoria en daño cerebral adquirido. *Liberabit*. 2013;19(2):181-94.
- Thomas H, Feys M, LeBlanc J, Brosseau J, Champoux MC, Christopher A, et al. North Star Project: Reality orientation in an acute care setting for patients with traumatic brain injuries. *J Head Trauma Rehabil*. 2003;18(3):292-302.
- Zarco-Periñán MJ, de Vargas CER, Chacon JB, Obrero IG, Ahumado MMS, Palacín AF. (). Valoración del impacto del tratamiento cognitivo, dentro del programa de rehabilitación, en pacientes con traumatismo craneoencefálico. *Rehabilitación*. 2013;47(2):90-8.
- Kober SE, Wood G, Hofer D, Kreuzig W, Kiefer M, Neuper C. Virtual reality in neurologic rehabilitation of spatial disorientation. *J Neuroeng Rehabil*. 2013;10:17.
- Mora MG. Aplicación de realidad virtual en la rehabilitación cognitiva. *Vínculos*. 2013;10(1):130-5.
- Zarzuola MM, Pernas FJD, García AA, Ortega DG, Rodríguez MA. Cocina virtual para ayudar en la rehabilitación de personas con lesiones cerebrales mediante entrenamiento en una actividad cotidiana. *Revistae-Salud.com*. 2013;9(35):3.
- Urazan J, Palacios J. Validación de un programa de estimulación neuropsicológica NEUROPROTENIC en pacientes con daño cerebral adquirido. *Rev Chil Neuropsicol*. 2014;9(1-2):12-5.
- Tárraga L, Boada M, Modinos G, Espinosa A, Diego S, Morera A, et al. A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease. *JNNP*. 2016;77(10):1116-21.
- Domínguez Luque A. Importancia del Programa GRADIOR en la intervención neurocognitiva en Alzheimer y otras demencias [Internet]. XII Congreso Virtual de Psiquiatría.com. Interpsiquis 2012. 1 al 29 de febrero de 2012. Disponible en: <https://docplayer.es/51168310-Importancia-del-programa-gradior-en-la-intervencion-neurocognitiva-en-alzheimer-y-otras-demencias.html>.
- Smith GE, Housen P, Yaffe K, Ruff R, Kennison RF, Mahncke HW, et al. A cognitive training program based on principles of brain plasticity: Results from the Improvement in Memory with Plasticity based Adaptive Cognitive Training (IMPACT) Study. *JAGS*. 2009;57(4):594-603.
- Tomás Romero FJ. Cloud computing y rehabilitación neuropsicológica: NeuronUP, un caso práctico [Internet]. Conferencias científicas. Repositorio institucional de la Universidad de Málaga; 2014. Disponible en: <https://riuma.uma.es/xmlui/handle/10630/7288>.
- Lloréns R, Colomer-Font C, Alcañiz M, Noé-Sebastián E. BioTrak: análisis de efectividad y satisfacción de un sistema de realidad virtual para la rehabilitación del equilibrio en pacientes con daño cerebral. *Neurología*. 2013;28(5).
- Mateer C. Introducción a la rehabilitación cognitiva. *APL*. 2003;21:11-20.
- Chen AJW, Abrams GM, D'Esposito M. Functional reintegration of prefrontal neural networks for enhancing recovery after brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2006;21(2):107-18.
- Portellano JA. Introducción a la Neuropsicología. España: McGraw- Hill/ Interamericana de España; 2005.
- Butfield E, Zangwill OL. Reeducation in aphasia: A review of 70 cases. *JNNP*. 1946;9(2):75-9.
- Carvajal-Castrillón J, Suárez-Escudero J, Arboleda-Ramírez A. Rehabilitación neuropsicológica de pacientes hospitalizados con trauma encefalocraneano en fase subaguda: estudio piloto en la fundación Instituto Neurológico de Antioquia/Colombia. *Rev Chil Neuropsicol*. 2011;6(2):85-90.
- Tate RL, Pfaff A, Baguley IJ, Marosszky JE, Gurka JA, Hodgkinson AE, et al. A multicentre, randomised trial examining the effect of test procedures measuring emergence from post-traumatic amnesia. *JNNP*. 2006;77(7):841-9.
- Barrera JBJ, Machinskaya RI. Rehabilitación neuropsicológica de un caso de lesión fronto-temporal derecha como resultado de un traumatismo craneoencefálico. *Neuropsicología Latinoamericana*. 2013;5(1).
- Carvajal-Castrillón J, Henao E, Uribe C, Giraldo M, Lopera R. Rehabilitación cognitiva en un caso de alteraciones neuropsicológicas y funcionales posteriores a traumatismo craneoencefálico severo. *Rev Chil Neuropsicol*. 2009;4:52-63.
- Cappa SF, Benke T, Clarke S, Rossi B, Stemmer B, Heugten CM. EFNS guidelines on cognitive rehabilitation: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2005;12(9):665-80.

# Género y diagnóstico en el niño con trastorno por déficit de atención-hiperactividad en un hospital público de España

Denise Medici<sup>1,2</sup>, María Morales Suárez-Varela<sup>3</sup> y Pilar Codoñer-Franch<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Dr. Peset; <sup>2</sup>Departamento de Neuropsicología Clínica, Hospital Vithas Nisa 9 de octubre; <sup>3</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Bromatología, Toxicología y Medicina Legal de la Universidad de Valencia, Valencia, España

## Resumen

**Introducción:** Uno de los propósitos en la investigación en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es identificar si existe relación entre el género y el diagnóstico de TDAH en niños. **Objetivos:** Los objetivos fueron identificar si existe: 1) una relación entre en los subtipos en el diagnóstico del TDAH según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales versión IV (DSM-IV) y el género, y 2) una proporción del subtipo en el diagnóstico de TDAH según el género. **Metodología:** Estudio retrospectivo de 297 historias clínicas de niños con diagnóstico de TDAH de un Servicio de Pediatría en un hospital público. **Resultados:** 1) en el diagnóstico según los tres subtipos del TDAH (DSM-IV) se obtiene una mayor proporción en TDAH de tipo inatento en niñas y una mayor proporción en TDAH de tipo combinado en niños, independientemente del número de niños según el género. Los resultados fueron estadísticamente significativos (test chi cuadrado 3 subtipos:  $p \leq 0.001$ ) y también lo fueron en los subtipos inatento y combinado del autor analizado; 2) en el género masculino es mayor el diagnóstico de TDAH (73.40%) con respecto al género femenino (26.60%); el resultado fue estadísticamente significativo, como también los obtenidos por el autor, que se correspondieron con el presente estudio. **Conclusiones:** En el diagnóstico del TDAH y el género, se obtuvo una proporción de niños diagnosticados con TDAH significativamente mayor y con el subtipo combinado en comparación con las niñas y su subtipo inatento. La tasa elevada de niños con el subtipo combinado por sus características en la conducta probablemente represente un disparador para esta mayor proporción de niños con diagnóstico de TDAH con respecto al género femenino.

**Palabras clave:** TDAH. Género. Diagnóstico.

## Gender and diagnosis in the child with attention deficit hyperactivity disorder in a public hospital in Spain

### Abstract

**Introduction:** One of the purposes in the research in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is identify whether there is a relationship between gender and its diagnosis in ADHD in children. **Objectives:** The objectives were to identify whether there is: (1) A relationship between subtypes in the diagnosis of ADHD according to the diagnostic and statistical manual of mental disorders version IV (DSM-IV) and gender, and (2) a subtype proportion in the diagnosis of ADHD according to gender. **Method:** Retrospective study of 297 clinical records of children diagnosed with ADHD of a Pediatric Service in a public

### Correspondencia:

Denise Medici  
E-mail: denise\_medici@yahoo.es

Fecha de recepción: 31-08-2017

Fecha de aceptación: 23-11-2018

DOI: 10.24875/RMN.M19000039

Disponible en internet: 20-03-2019

Rev Mex Neuroci. 2019;20(1):36-41

www.revmedneurociencia.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

hospital. **Results:** (1) In the diagnosis according to the three subtypes of ADHD (DSM-IV), there is a higher proportion of ADHD of the inattentive type in female and a greater proportion in ADHD of the combined type in male regardless of the number of children according to gender. The results were statistically significant (test Chi-square 3 subtypes:  $p \leq 0.001$ ) and also were in the inattentive and combined subtypes of the analyzed author; (2) in the male gender, the diagnosis of ADHD was higher (73.40%) than among females (26.60%). The result was statistically significant as well as those obtained by the author that corresponded to the present study. **Conclusions:** In the diagnosis in ADHD and gender, a significant proportion of more male diagnosed with ADHD and with the combined subtype were obtained compared to the female and their inattentive subtype. The high rate in male gender with the combined subtype because of their behavioral characteristics probably represents a trigger for this higher proportion of children diagnosed with ADHD with respect to the female gender.

**Key words:** ADHD. Gender. Diagnosis.

## Introducción

Un estudio nacional en EE.UU. concluye que existe un 11% de niños con trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) con una edad entre los 4 a los 17 años, habiendo un 8.8% diagnosticado y un 6.1% en tratamiento farmacológico<sup>1,2</sup>. El aumento en la prevalencia en el diagnóstico del TDAH se debe a criterios menos estrictos y ha sido apoyado por estudios epidemiológicos y multidisciplinarios. La investigación epidemiológica ha demostrado que la prevalencia se reduce después de la aplicación de los criterios diagnósticos más rigurosos que podrían explicar los síntomas del TDAH<sup>3,4</sup>. En la misma línea, los hallazgos clínicos previos comprueban que cuando se utiliza un modelo multidisciplinario, la preocupación en cuanto al número significativo de niños y adolescentes que presentan características clínicas propias del TDAH, pueden comprobar si tienen otros diagnósticos primarios<sup>5,6</sup>.

Entre los años 2011 al 2013, el 9.5% de los niños estadounidenses con edades comprendidas entre 4 y 17 años habían sido diagnosticados con TDAH. El informe se suma a la investigación mediante el estudio de la relación entre la región demográfica seleccionada, las características socioeconómicas y la edad del niños de 4 a 17 años en el diagnóstico de TDAH, repartidos en tres grupos de edades: 4-5, 6-11 y 12-17. En los tres grupos, la prevalencia de diagnóstico de TDAH para los varones fue mayor que la prevalencia en las niñas. La prevalencia por raza y etnia hispana indicó que las diferencias entre estos grupos cambiaban dependiendo de la edad del niño. Entre los niños de 4-5 años no hubo diferencias raciales y étnicas significativas en la prevalencia del TDAH. Sin embargo, entre los 6 y 11 años, la prevalencia del diagnóstico fue significativamente mayor entre los niños blancos no hispanos comparado con los niños hispanos. Entre los 12 y 17 años, fue significativamente mayor la prevalencia entre los niños blancos no hispanos en comparación con niños negros no hispanos,

como también con niños hispanos. El alcance de este informe es limitado debido a que los datos solo describen las diferencias en la prevalencia de sujetos diagnosticados con TDAH realizados una vez y no indica variaciones en la prevalencia de TDAH sin diagnosticar<sup>7</sup>.

Con respecto al estrés y el consumo de tabaco prenatal, no existe un claro consenso que los vincule al género en el diagnóstico de TDAH. Sin embargo, en un estudio realizado por la Universidad de Uppsala hallaron una sólida asociación entre esta exposición prenatal y el TDAH para el género masculino, incluso teniendo en cuenta que en la mayoría de las investigaciones es más numerosa la participación de niños con respecto a las niñas. Los resultados en las diferencias de género pueden deberse a una mayor vulnerabilidad en los fetos masculinos<sup>8</sup>. Finalmente, si la elevada testosterona intrauterina representa una influencia en el autismo, podría también representar influencia en otros trastornos del desarrollo, motivo por el cual encontramos una tasa mayor de madres cuyos hijos varones han sido diagnosticados con TDAH. Los niños son más propensos a ser diagnosticados con TDAH que en las niñas, incluso en otros países, como en Brasil, Colombia, Irán y Puerto Rico<sup>9-12</sup>, y no únicamente en España<sup>13</sup>, donde es más frecuente el diagnóstico de TDAH en niños, donde la suma e interacción de diversos factores neurobiológicos y ambientales parecen ser determinantes para que se diagnostiquen más del doble de niños<sup>7,12-18</sup>. La *National Health Interview Survey* proporciona información sistemática sobre el diagnóstico de TDAH que puede ser utilizada para describir importantes diferencias demográficas y socioeconómicas. En vista de los costes económicos y sociales asociados con TDAH y los beneficios potenciales del tratamiento, se justifica la vigilancia continua en el diagnosticado del TDAH<sup>14</sup>. Un estudio incluyó también informes de los padres sobre los síntomas del TDAH de sus hijos y resultados de diagnósticos realizados previamente y estimaron que un poco menos de la mitad de los niños con diagnóstico

**Tabla 1.** Descripción de la selección de los sujetos de estudio

Total excluidos
226 nacidos entre 1990 y 1998
379 no fueron diagnosticados en forma interdisciplinaria
14 presentaban trastorno de espectro autista
47 con TDAH comórbido, presentaban patología neurológica previa diagnosticada (epilepsia, TCE, ACV)
9 presentaban síndromes genéticos diagnosticados (p. ej., deleciones)
26 adoptados nacional o internacionalmente, en régimen de acogimiento familiar y/o nacidos en España de padres de origen extranjero
39 presentaban estudios neurofisiológicos pero no continuaban siendo pacientes del Servicio de Pediatría del hospital
12 datos inaccesibles
Total incluidos
297 reunían los criterios clínicos (N = 297)

ACV: accidente cerebrovascular; TCE: traumatismo craneoencefálico; TDAH: trastorno por déficit de atención/hiperactividad.

de TDAH según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales versión IV (DSM-IV) habían sido realizados por un profesional de la salud<sup>15</sup>. La mayor prevalencia de niños mayores refleja que estos niños con más años tienen la posibilidad de volver a ser diagnosticados con el TDAH. La investigación británica y estadounidense ha aportado informes de los padres para hacerlo más válido y fiable en lugar de contar solo con registros realizados por los servicios clínicos<sup>16</sup>. Las niñas con diagnóstico de subtipo inatento y los niños con el subtipo combinado representan los dos perfiles clínicos destacados en el TDAH por género, siendo estas características clínicas una causa directa de que existan más niños que niñas diagnosticados<sup>9-11,19-24</sup>. Un estudio analizó cómo los maestros clasificaron a los niños más hiperactivos y más inatentos, pero solo el primer subtipo fue considerado como el grupo más opuesto en comparación con estudiantes sin TDAH. El grupo subtipo inatento fue el menos competente académica y socialmente, y menos propensos a tener problemas de conducta. También hubo problemas con el comportamiento disruptivo pero con menor deterioro social. El subtipo combinado fue de los más perturbadores socialmente (según calificaciones maternas) y sus padres más propensos a ser agresivos y consumidores de alcohol. El grupo con subtipo hiperactivo-impulsivo también tuvo problemas con el comportamiento disruptivo con menor deterioro social<sup>25</sup>.

### Método

Se procedió a un estudio de análisis retrospectivo de 1,049 historias clínicas (HC) de niños y adolescentes

**Tabla 2.** Criterios de diagnóstico del TDAH (DSM-IV)

Variable	FR	%	IC 95%	p
TDAH inatento (I)				
Niña	53	17.84	13.75-22.78	0.007
Niño	88	29.62	24.56-35.23	
TDAH hiperactivo/impulsivo (H/I)				
Niña	7	2.35	1.03-5.00	0.005
Niño	31	10.43	7.30-14.62	
TDAH combinado (C)				
Niña	18	6.06	3.73-9.57	0.001
Niño	95	32.00	26.78-37.66	
TDAH/Síndrome de Asperger				
Niña	1	0.33	0.01-2.15	0.369
Niño	4	1.34	0.43-3.64	

DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales versión IV; FR: frecuencia; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; p: grado de significación; TDAH: trastorno por déficit de atención-hiperactividad.

diagnosticados con TDAH según los criterios del DSM-IV en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Peset, seleccionándose y analizándose estadísticamente los datos clínicos. En primer lugar, se procedió a la búsqueda y análisis estadístico de datos personales y clínicos de los niños con diagnóstico de TDAH que reunían los criterios clínicos previamente establecidos, y en segundo lugar se continuó con el análisis sobre el impacto y relación del trastorno específico del lenguaje en el diagnóstico TDAH.

Los perfiles de los niños de las HC incluidas en el estudio no presentaban diferencias significativas en cuanto a variables clínicas, psicológicas y sociales. Partiendo de esta homogeneidad en todos los participantes,

**Tabla 3.** Criterios de diagnóstico de TDAH (DSM-IV) según estudios previos

Variable	FR	%	IC 95%	p	
TDAH I					
Niña	12	1.31	0.71-2.34	≤ 0.001	Bauermeister JJ <sup>12</sup>
Niño	35	3.56	2.53-4.97	0.009	
TDAH H/I					
Niña	42	4.60	3.36-6.20	0.258	Bauermeister JJ
Niño	60	6.10	4.73-7.84	0.156	
TDAH C					
Niña	14	1.53	0.87-2.61	0.027	Bauermeister JJ
Niño	36	3.66	2.61-5.09	≤ 0.001	

C: combinado; DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales versión IV; FR: frecuencia relativa; H/I: hiperactivo/compulsivo; I: inatento; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; p: grado de significación; TDAH: trastorno por déficit de atención-hiperactividad.

**Tabla 4.** Género TDAH

Variable	FR	%	IC 95%	p
Niña	79	26.60	21.73-32.07	
Niño	218	73.40	67.92-78.26	≤ 0.001

FR: frecuencia; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; p: grado de significación; TDAH: trastorno por déficit de atención-hiperactividad.

**Tabla 5.** Género TDAH según estudios previos

Variable	FR	%	IC 95%	p	
Niña	60	36.60	29.31-44.49	0.104	Malek, et al., 2012 <sup>11</sup>
Niño	104	63.40	55.50-70.68	0.341	
Niña	75	23.40	18.92-28.45	0.471	Silva, et al., 2014 <sup>26</sup>
Niño	246	76.60	71.54-81.07	0.725	

FR: frecuencia; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; p: grado de significación; TDAH: trastorno por déficit de atención-hiperactividad.

finalmente fueron 297 HC (79 niñas y 218 niños) con nacionalidad española y con una edad establecida mayor o igual a 6 años y menor o igual a 16 años (media de edad: 09.10 años) las que reunieron los criterios clínicos establecidos. En la [tabla 1](#) se describe la selección de los sujetos de estudio.

### **Criterios de selección**

De las HC estudiadas en el Servicio de Pediatría de un hospital público universitario, finalmente se seleccionó únicamente las que cumplían los siguientes criterios de inclusión: a) pacientes con diagnóstico de TDAH de ambos géneros nacidos y criados en España de padres españoles entre enero de 1999 a diciembre 2014 con una capacidad intelectual igual o superior a 80; b) pacientes con diagnóstico de TDAH con correcta

asistencia a las revisiones pediátricas, y c) pacientes con diagnóstico de TDAH que han cumplido con las indicaciones médicas pertinentes. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: a) pacientes con diagnóstico de TDAH realizado entre 1990 y 1998 (ambos años incluidos), tengan o no una adecuada asistencia a las revisiones pediátricas establecidas; b) pacientes con diagnóstico de TDAH de ambos géneros nacidos y criados en España de padres españoles entre enero de 1999 a diciembre 2014 con capacidad intelectual limítrofe o inferior y/o analfabetismo; c) pacientes con diagnóstico de TDAH con edades ≤ 6 o ≥ 16 españoles, nacidos y criados en España o extranjeros; d) pacientes con diagnóstico de TDAH con edades de 6 a 16 años adoptados o nacidos y criados en España de padres extranjeros; e) pacientes con diagnóstico de TDAH con inasistencia a las revisiones pediátricas y/o incumplimiento de las indicaciones médicas pertinentes, y f) pacientes con diagnóstico de TDAH posterior a daño cerebral adquirido, cirugías y/o enfermedades neurológicas, como, por ejemplo, traumatismo craneoencefálico (TCE), accidente cerebrovascular (ACV), epilepsia y/o síndrome de Guilles de la Tourette.

En el estudio, aprobado el 20 de agosto de 2014 por el Comité de Ética para la Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset de la ciudad de Valencia, se inició en enero de 2015. Los antecedentes relacionados con el niño se registraron en una base de datos confidencial para su utilización única y exclusiva en el proyecto. Los datos sobre el diagnóstico de cada niño, tratamientos y circunstancias personales, así como los que hacen referencia a su evolución, se recogieron de acuerdo a la ley 15/99 sobre Protección de Datos de Carácter Personal.

Para los datos descriptivos, se utilizaron medidas de dispersión con el propósito de evaluar en qué medida

los datos difieren entre sí, estableciendo frecuencias (FR), porcentajes y el valor de p para indicar el nivel estadístico significativo, considerando un valor  $> 0.05$  no significativo y uno  $\leq 0.001$  estadísticamente significativo. En el análisis bivalente de las variables cuantitativas se utilizó el test de chi cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ).

## Resultados

### Diagnóstico del TDAH según el DSM-IV

En cuanto al diagnóstico en los niños con TDAH según el DSM-IV del presente estudio en relación con el género, se obtiene una mayor proporción de TDAH de tipo inatento en niñas y una mayor proporción de TDAH de tipo combinado en niños, independientemente del número de niños según el género. Entre los tres tipos de diagnóstico de TDAH, los resultados son estadísticamente significativos (test chi cuadrado 3 subtipos:  $p \leq 0.001$ ) (Tabla 2).

En el estudio de Bauermeister sobre el diagnóstico de TDAH (DSM-IV), los resultados son estadísticamente significativos en ambos géneros para TDAH de tipo inatento y para TDAH de tipo combinado, mientras que los resultados en el TDAH de tipo hiperactivo/impulsivo se corresponden con los obtenidos en el presente estudio (Tabla 3).

### Género de los niños diagnosticados con TDAH

En los niños diagnosticados con TDAH, el género masculino es mayor (73.40%) con respecto al femenino (26.60%) y se obtiene un resultado estadísticamente significativo ( $p \leq 0.001$ ) (Tabla 4).

El género masculino en los niños diagnosticados de TDAH por Malek<sup>11</sup> y Silva<sup>26</sup> es mayor (63.40 y 76.60%, respectivamente) con respecto al género femenino (36.60 y 23.40%, respectivamente) en los sujetos estudiados con el mismo diagnóstico, resultados que se correlacionan con los del presente estudio, siendo incluso más próximos a los obtenidos por Silva<sup>26</sup> (Tabla 5).

## Discusión

En cuanto al diagnóstico del TDAH según los criterios clínicos del DSM-IV, se observa que los niños son más propensos a un diagnóstico TDAH del subtipo combinado y las niñas a un diagnóstico TDAH del subtipo inatento, independientemente del número de

niños según el sexo. Los resultados han demostrado una proporción que casi triplica a los niños con respecto a las niñas en el diagnóstico de TDAH. La investigación y la práctica clínica demuestran que la suma e interacción de diversos factores neurobiológicos y ambientales parecen ser determinantes para que se diagnostiquen más del doble de niños que de niñas<sup>8-18</sup>. Las niñas diagnosticadas con TDAH de tipo inatento y los niños con TDAH de tipo combinado representan los dos destacados perfiles clínicos por género en el TDAH y según la literatura científica estas características clínicas en el comportamiento son una causa directa para que identifiquemos más niños que niñas<sup>9-12</sup>.

## Conclusiones

En el diagnóstico de TDAH según el DSM-IV se identifica una asociación entre los subtipos y el género que arroja una mayor proporción de niños con respecto a las niñas con TDAH. Conociendo y analizando en profundidad todos los antecedentes y no únicamente el género y las observaciones subjetivas del profesorado sobre el niño, podrían interpretarse satisfactoriamente las prioridades y necesidades escolares y/o terapéuticas según el género y el subtipo de TDAH, puesto que las diferencias entre ambos no son solo cognitivas, sino también de comportamiento.

## Bibliografía

1. Perou R, Bitsko RH, Blumberg SJ. Centers for Disease Control and Prevention. Mental health surveillance among children—United States, 2005-2011. *MMWR Surveill Summ*. 2013;62(suppl 2):1035.
2. Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(1):34-46.
3. Rohde LA, Biederman JEA, Busnello H, Zimmermann M, Schmitz S, Martins, et al. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions, and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(6):716-22.
4. Polanczyk G, Jensen P. Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17:245-60.
5. Pearl PL, Weiss RE, Stein MA. Medical mimics. Medical and neurological conditions simulating ADHD. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;931:97-112.
6. Pearl PL, Weiss RE, Stein MA. Mimics of ADHD: medical and neurological conditions. En: Adler LA, Spencer TJ, Wilens TE, editores. *Attention deficit hyperactivity disorder in adults and children*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2005.
7. Pastor P, Reuben C, Duran C, Hawkins L. Association between diagnosed ADHD and selected characteristics among children aged 4-17 years: United States, 2011-2013. *NCHS Data Brief*. 2015 May;(201):1-8.
8. Rodriguez A, Gunilla B. Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46(3):246-54.
9. Fontana RS, Vasconcelos MM, Werner J Jr, Góes FV, Liberal EF. ADHD prevalence in four Brazilian public schools. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(1):134-7.
10. Pineda D, Ardila A, Rosselli M, Arias BE, Henao GC, Gomez LF, et al. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder symptoms in 4- to 17-year-old children in the general population. *J Abnorm Child Psychol*. 1999;27(6):455-62.

11. Malek A, Amiri S, Sadegfard M, Abdi S, Amini S. Associated factors with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a case-control study. *Arch Iran Med.* 2012;15(9):560-3.
12. Bauermeister JJ, Shrout PE, Chávez L, Rubio-Stipec M, Ramírez R, Padilla L, et al. ADHD and gender: are risks and sequela of ADHD the same for boys and girls? *J Child Psychol Psychiatry.* 2007; 48(8):831-9.
13. García García MD, Prieto Tato LM, Santos Borbujo J, Monzón Corral L, Hernández Fabián A, San Feliciano Martín L. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad: un problema actual. *An Pediatr.* 2008; 69:244-50.
14. Froehlich TE, Lanphear BP, Epstein JN, Barbaresi WJ, Katusic SK, Kahn RS. Prevalence, recognition, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a national sample of US children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(9):857-64.
15. Ford T, Hamilton H, Dosani S, Burke L, Goodman R. The children's services interview: validity and reliability. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2007;42(1):36-49.
16. Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, Perou R, Blumberg SJ. Convergent validity of parent-reported attention-deficit/hyperactivity disorder diagnosis: A cross-study comparison. *JAMA Pediatr.* 2013;167(7):674-5.
17. Doshi JA, Hodgkins P, Kahle J, Sikirica V, Cangelosi MJ, Setyawan J. Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(10):990-1002.
18. Harris MN, Voigt RG, Barbaresi WJ, Voge GA, Killian JM, Weaver AL, et al. ADHD and learning disabilities in former late preterm infants: a population-based birth cohort. *Pediatrics.* 2013;132(3):e630-6.
19. Ghanizadeh A. Distribution of symptoms of attention deficit-hyperactivity disorder in schoolchildren of Shiraz, south of Iran. *Arch Iran Med.* 2008;11:618-24.
20. Graetz BW, Sawyer MG, Baghurst P. Gender differences among children with DSM-IV ADHD in Australia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44(2):159-68.
21. Christner J, O'Brien JM, Felt BT, Harrison RV, Kochhar PK, Bierman B. Attention-deficit hyperactivity disorder [Internet]. Ann Arbor, Mich.: University of Michigan Health System; 2013 [fecha de última actualización: 3 de enero de 2014]. Disponible en: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=46415&search=adhd>
22. Wolraich M, Brown L, Brown RT. Subcommittee on Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics.* 2011;128(5):1007-22.
23. Floet AM, Scheiner C, Grossman L. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Rev.* 2010;31(2):56-69.
24. Levy F, Hay D, Bennett K, Mc Stephen M. Gender differences in ADHD subtype comorbidity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005; 44(4):368-76.
25. Gadow KD, Nolan EE, Litcher L, Carlson GA, Panina N, Golovakha E, et al. Comparison of attention-deficit/hyperactivity disorder symptom subtypes in Ukrainian schoolchildren. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000;39(12):1520-7.
26. Silva D, Colvin L, Hagemann E, Bower C. Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2014;133(1):e14-22.

# Hábitos de sueño, memoria y atención en niños escolares

Gisela Oropeza-Bahena<sup>1,2</sup>, Jorge D. López-Sánchez<sup>1,3</sup> y Dora E. Granados-Ramos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Psicobiología, Facultad de Psicología Xalapa, Universidad Veracruzana; <sup>2</sup>Centro Estatal de Detección y Atención del Autismo, CRISVer; <sup>3</sup>Maestría en Neuroetología, Universidad Veracruzana, Xalapa. Veracruz, México

## Resumen

**Introducción:** Los hábitos de sueño son aquellas conductas que favorecen el dormir. En la etapa escolar el sueño es fundamental para el desarrollo de los niños porque durante él ocurren procesos fisiológicos de restauración del organismo. Los hábitos inadecuados de sueño (HIS) pueden ocasionar dificultades en diversos procesos cognitivos, como memoria y atención. **Objetivo:** Analizar la relación entre hábitos de sueño, memoria y atención en niños escolares. **Métodos:** Se evaluaron 52 niños (22 niñas y 30 niños), de los cuales 34 fueron del turno matutino y 18 del turno vespertino. Los padres contestaron el cuestionario de hábitos de sueño de Owens que califica los hábitos de sueño en la semana previa a la evaluación. Se consideraron las tareas de memoria de codificación y evocación de estímulos visuales-auditivos, atención auditiva y visual de la Evaluación Neuropsicológica Infantil y la tarea de memoria de trabajo de la Escala de Inteligencia Wechsler para niños. Se documentaron como factores psicosociales la cantidad de tiempo que los niños ven la televisión antes de dormir, el turno de estudio y el nivel socioeconómico. **Resultados:** Hubo HIS en el 80% de los niños. En promedio, los días de escuela durmieron 9 horas y 11 horas los fines de semana. Se encontraron asociaciones negativas entre HIS con memoria de codificación auditiva, atención auditiva y ver la televisión antes de dormir. **Conclusiones:** Los HIS en interacción con otros factores biopsicosociales, como dormir menos horas de las recomendadas, pueden asociarse con el desempeño deficiente en los procesos de memoria y de atención en los escolares.

**Palabras clave:** Sueño. Memoria. Atención. Factores psicosociales. Escolares.

## Sleep habits, memory and attention in school children

### Abstract

**Introduction:** Sleep habits are behaviors that favor sleep. Sleep is fundamental for the development of children, given the physiological restoration processes of the organism that occur during it. Inadequate sleep habits can lead to difficulties in various cognitive processes, like memory and attention. **Objective:** To analyze the relationship between sleep habits, memory and attention processes in children of elementary school. **Methods:** 52 children (22 girls and 30 boys) were assessed, 34 in

### Correspondencia:

Gisela Oropeza-Bahena  
Laboratorio de Psicobiología  
Facultad de Psicología Xalapa  
Universidad Veracruzana  
Av. Manantiales, s/n

Col. San Cristobal  
C.P. 91097, Xalapa Enríquez, Veracruz, México  
E-mail: gisela\_4893@hotmail.com  
1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 03-06-2018  
Fecha de aceptación: 18-12-2018  
DOI: 10.24875/RMN.M19000021

Disponible en internet: 20-03-2019  
Rev Mex Neuroci. 2019;20(1):42-49  
[www.revmexneurociencia.com](http://www.revmexneurociencia.com)

*the morning and 18 in the afternoon shift. Parents answered the Children's sleep habits questionnaire, which rates sleep habits of the week before the assessment. Auditory and visual memory and attention were measured with the Evaluación Neuropsicológica Infantil and working memory was measured with the Wechsler Intelligence Scale for Children. The amount of time children watched television before bed time, the study shift, and the socioeconomic level were documented as psychosocial factors. Results: There were inadequate sleep habits in 80% of children; on average, during school days children slept 9 h and 11 h on weekends. Negative correlations were found between inadequate sleep habits and auditory encoding, auditory attention and watching television before bed time. Conclusions: Inadequate sleep habits in interaction with other biopsychosocial factors, such as sleeping less than recommended hours, may be associated with poor performance in memory and attention processes in school children.*

**Key words:** Sleep. Memory. Attention. Psychosocial factors. School children.

## Introducción

Los hábitos de sueño saludables favorecen el dormir adecuadamente. Incluyen diversos cambios en la rutina de sueño, desde el ambiente en donde se duerme hasta las actividades que se realizan antes de dormir; estas conductas también se conocen como medidas de higiene del sueño. Es importante señalar que el sueño es una conducta aprendida que puede reaprenderse para dormir bien<sup>1</sup>. Con la adecuada educación por parte de los padres y los cuidadores desde el nacimiento del niño, la mayoría de los problemas y trastornos del sueño podrían prevenirse, lo cual favorece la calidad de vida del niño<sup>2-3</sup>.

El sueño en la infancia es fundamental debido a que mientras se duerme ocurren diversos procesos de maduración y desarrollo del sistema nervioso, como la liberación de la hormona del crecimiento, la consolidación de la memoria, la regulación metabólica y el restablecimiento de la energía<sup>4-5</sup>. Por ello, la presencia de problemas de sueño puede dar lugar a alteraciones en el desarrollo, deficiencias en la memoria, en la atención y en el aprendizaje<sup>6</sup>.

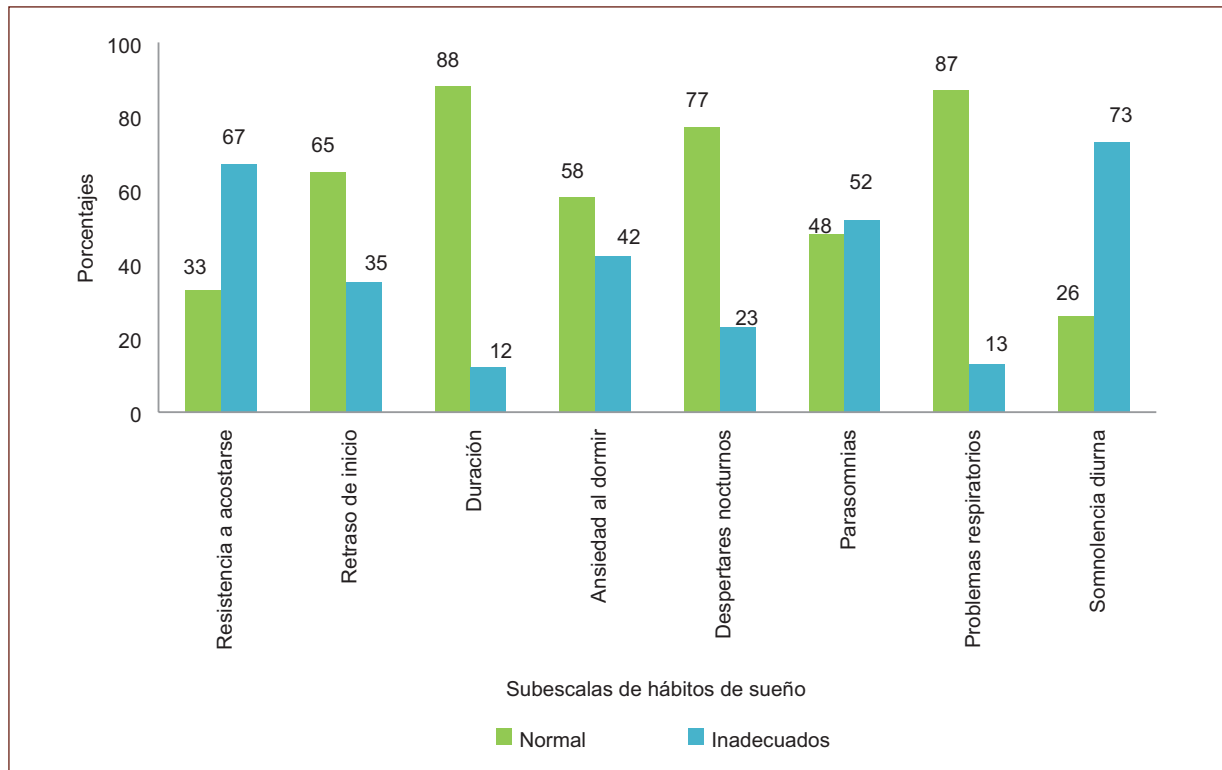
Como ya se mencionó, no contar con higiene de sueño puede generar problemas en el buen dormir y si no se da atención oportuna a dichos problemas pueden llegar a convertirse en trastornos de sueño<sup>7</sup>. Se considera que uno de cada tres niños puede presentar problemas al dormir, además es común que estos pasen desapercibido para los padres y los pediatras<sup>4,8</sup>. La alta prevalencia de trastornos del sueño en niños es un tema importante en salud por su alta prevalencia y sus efectos negativos en el desarrollo<sup>3</sup>. En México se estima que entre el 10 y el 40% de los niños en edad preescolar y escolar presentan algún trastorno de sueño<sup>4</sup>. Por lo anterior, el objetivo del estudio fue analizar la relación entre los hábitos de sueño, la memoria y la atención en los niños escolares.

## Métodos

Se realizó un estudio de tipo observacional, transversal, descriptivo y comparativo con 52 niños de educación primaria de primero a sexto grado, 34 niños del turno matutino y 18 del vespertino de escuelas públicas de la ciudad de Xalapa, Veracruz. Se llevó a cabo en un periodo de 8 meses (junio 2015-enero 2016). Como criterios de inclusión se consideró que todos los niños tuvieran de 6 a 12 años de edad y un coeficiente intelectual (CI) de 80 a 109, valorado con la Escala Wechsler de Inteligencia para niños mexicanos (WISC-IV). No se incluyó a los niños que no cumplieron con estos criterios o presentaron algún trastorno del neurodesarrollo como Trastorno por déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), autismo o problemas de salud. Los padres firmaron una carta de consentimiento informado donde se les comunicaron los objetivos de la investigación y las pruebas que se realizarían a sus hijos, y los niños firmaron una carta de asentimiento.

Se consideraron para esta investigación las siguientes variables: hábitos de sueño, memoria de codificación auditiva (MCA), memoria de codificación visual (MCV), memoria de evocación auditiva (MEA), memoria de evocación visual (MEV), memoria de trabajo (MT) atención auditiva (AA), atención visual (AV), turno de estudio, sexo y factores psicosociales.

Para medir los hábitos de sueño los padres contestaron el Cuestionario de hábitos de sueño de Owens (CHSO)<sup>9</sup> en su versión en español, el cual tiene consistencia interna de 0.68 a 0.78, sensibilidad de 0.80 y especificidad de 0.72. El CHSO es una escala tipo Likert de 33 preguntas que permite conocer los hábitos de sueño de los niños durante la semana anterior a la evaluación. Está diseñado para valorar a niños de 4 a 12 años de edad; evalúa el sueño con ocho subescalas diferentes: resistencia a acostarse (RA), retraso de inicio del sueño, duración de sueño, ansiedad al dormir, despertares nocturnos, parasomnias, problemas respiratorios y somnolencia diurna. Se registra



**Figura 1.** Subescalas del cuestionario de hábitos de sueño de Owens.

la frecuencia con la que el niño realiza las conductas enlistadas en una semana y se clasifica en: habitualmente (5 veces por semana), con valor de 3 puntos; a veces (2 a 4 veces por semana), con valor de 2 puntos, o raro (0 a 1 vez por semana), con valor de 1 punto. Para obtener el puntaje final se sumaron los resultados de cada reactivo. Los puntajes mayores de 41 puntos se consideraron como presencia de hábitos inadecuados de sueño (HIS) en una o varias de las subescalas.

Para medir el CI y la MT se utilizó el WISC- IV<sup>10</sup> estandarizado para población mexicana. Los puntajes se clasificaron como: > 130, muy superior; 120-129, superior; 110-119, promedio alto; 90-109, promedio; 80-89, promedio bajo; 70-79, límite, y < 69, muy bajo. Se incluyeron para esta investigación los participantes que obtuvieron puntajes de 80 a 109.

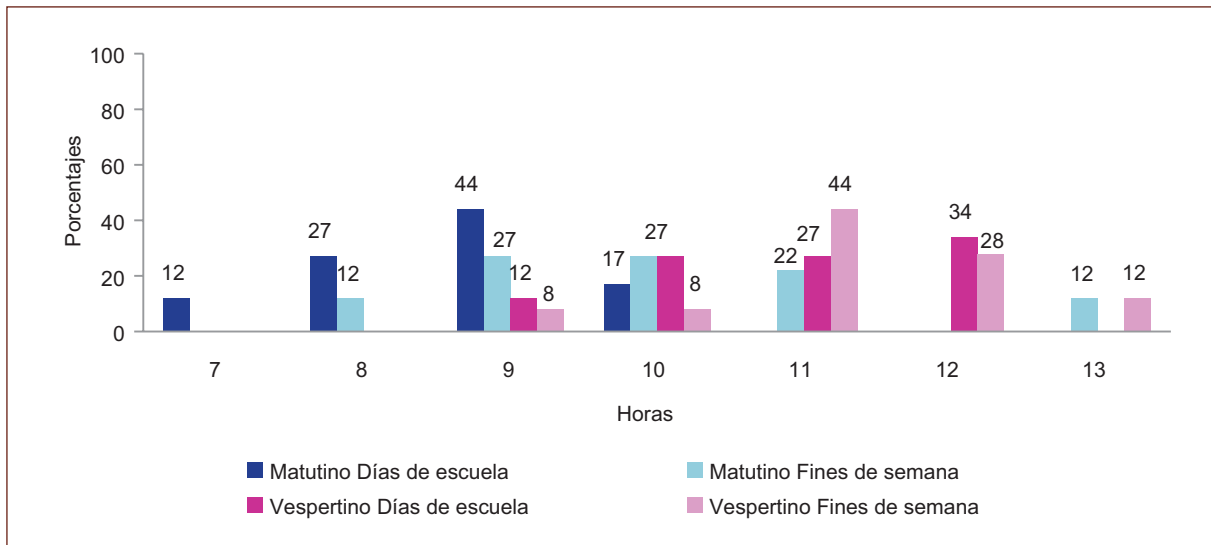
Para medir la MCA, la MCV, la MEA, la MEV, la AA y la AV se realizó la Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI)<sup>11</sup>, la cual examina el desarrollo neuropsicológico de la población infantil de habla hispana en edades de 5 a 16 años. Se califica en rangos de: > 75, por arriba del promedio; 26-75, promedio; 11-25, promedio bajo; 3-10, bajo, y ≤ 2, extremadamente bajo. Para esta investigación se consideraron los puntajes ≥ 26 como promedio y < 26 bajos.

En los factores psicosociales se documentaron: el turno de estudio, la cantidad de horas que ven la televisión los niños antes de dormir y el nivel socioeconómico de los padres, el cual se obtuvo con el ingreso mensual de acuerdo a la clasificación de la Asociación Mexicana de Agencias de Investigación de Mercado: pobreza extrema (\$0 a \$2,699), clase pobre (\$2,700 a \$6,799), clase media baja (\$6,800 a \$11,599), clase media (\$11,600 a \$34,999), media alta (\$35,000 a \$84,999) y clase rica (mayor a \$85,000)<sup>12</sup>.

Se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS® v20 para Windows, se obtuvieron estadísticos descriptivos. Se emplearon pruebas no paramétricas debido a que la distribución de los datos no cumplió los criterios de normalidad. Se analizó la correlación entre las variables: hábitos de sueño, memoria, atención, horas de sueño y factores psicosociales. Se realizó la prueba de rangos de Wilcoxon para analizar si existían diferencias entre los turnos de estudio (matutino y vespertino).

## Resultados

La muestra estuvo compuesta por 10 niños de primero, 12 de segundo, 11 de tercero, 11 de cuarto, 5 de quinto y 3 de sexto grado de educación primaria. La



**Figura 2.** Horas de sueño de los niños escolares.

edad promedio fue de 8 años y 5 meses con desviación estándar (DE): 1.2. El promedio grupal de CI fue de 98, con DE: 9.

De acuerdo al instrumento CHSO, se encontró que el 80% de los niños presentó HIS, correspondiendo los mayores porcentajes a las subescalas de somnolencia diurna, RA y parasomnias (Fig. 1).

El mínimo de horas que durmieron los niños fue de 7 y el máximo de 13; de lunes a viernes durmieron en promedio 9 horas y los fines de semana 11 horas. En el turno matutino el 83% de los niños durmieron menos de 9 horas entre semana y el 17% más de 10 horas. Los fines de semana el 39% de los niños del turno matutino durmieron menos de 9 horas y el 61% más de 10 horas. En el turno vespertino el 12% de los niños durmieron menos de 9 horas entre semana y el 88% más de 10 horas. Los fines de semana el 8% de los niños del turno vespertino durmieron menos de 9 horas y el 92% más de 10 horas (Fig. 2).

En los niños evaluados se observó que en las variables de memoria y atención predominaron los puntajes promedio (26-75), siendo mayor la proporción de puntajes promedio para la MCV con un 71% y para la AA con un 82% (Fig. 3).

Al comparar los hábitos de sueño por sexo se encontró que el 73% de las niñas y el 90% de los niños presentaron hábitos inadecuados. En las pruebas de memoria y atención la mayoría de los niños evaluados obtuvieron puntajes promedio: el 67% de las niñas y el 70% de los niños en MCV, el 59% de las niñas y el 67% de los niños en MEA, el 68% de las niñas y el 70% de

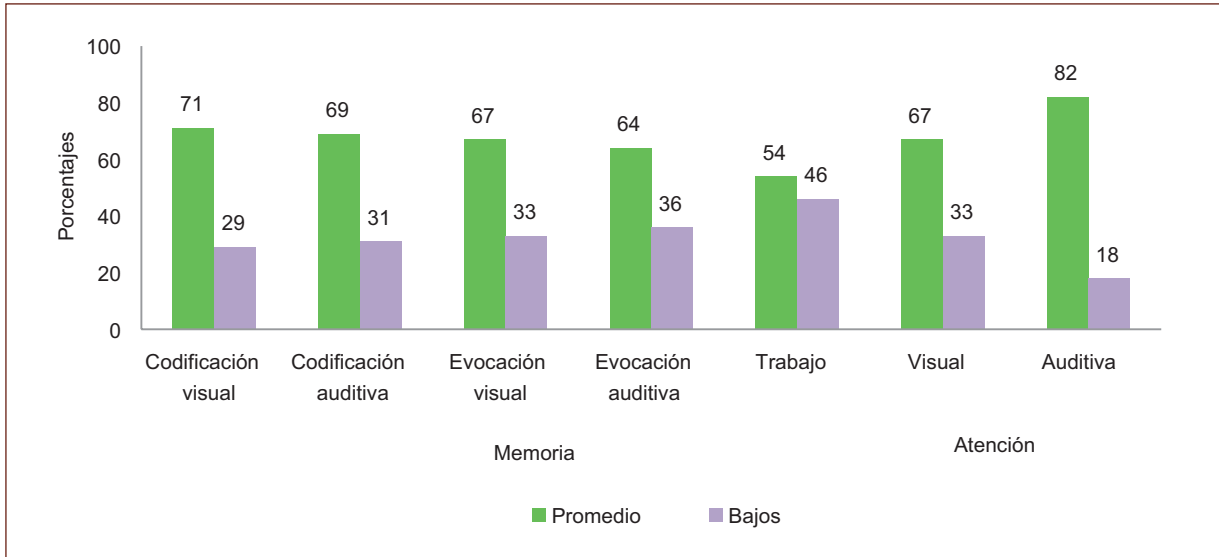
los niños en MCA y el 68% de las niñas y el 67% de los niños en MEV. En atención, las niñas tuvieron mayor porcentaje en AA (91%) que los niños (76%) y en AV los niños obtuvieron mayor porcentaje (70%) que las niñas (64%).

Al comparar los hábitos de sueño por turno de estudio, se encontró que mayor porcentaje de los niños del turno matutino presentó somnolencia diurna (72%), RA (50%) y despertares nocturnos (39%); por otro lado, en el turno vespertino se observó RA (83%), retraso de inicio de sueño (66%) y somnolencia diurna (45%) (Fig. 4). Los niños del turno vespertino obtuvieron puntajes mayores en MCV, MEA, MEV, AA y AV, y los niños del turno matutino en MCA (Fig. 5).

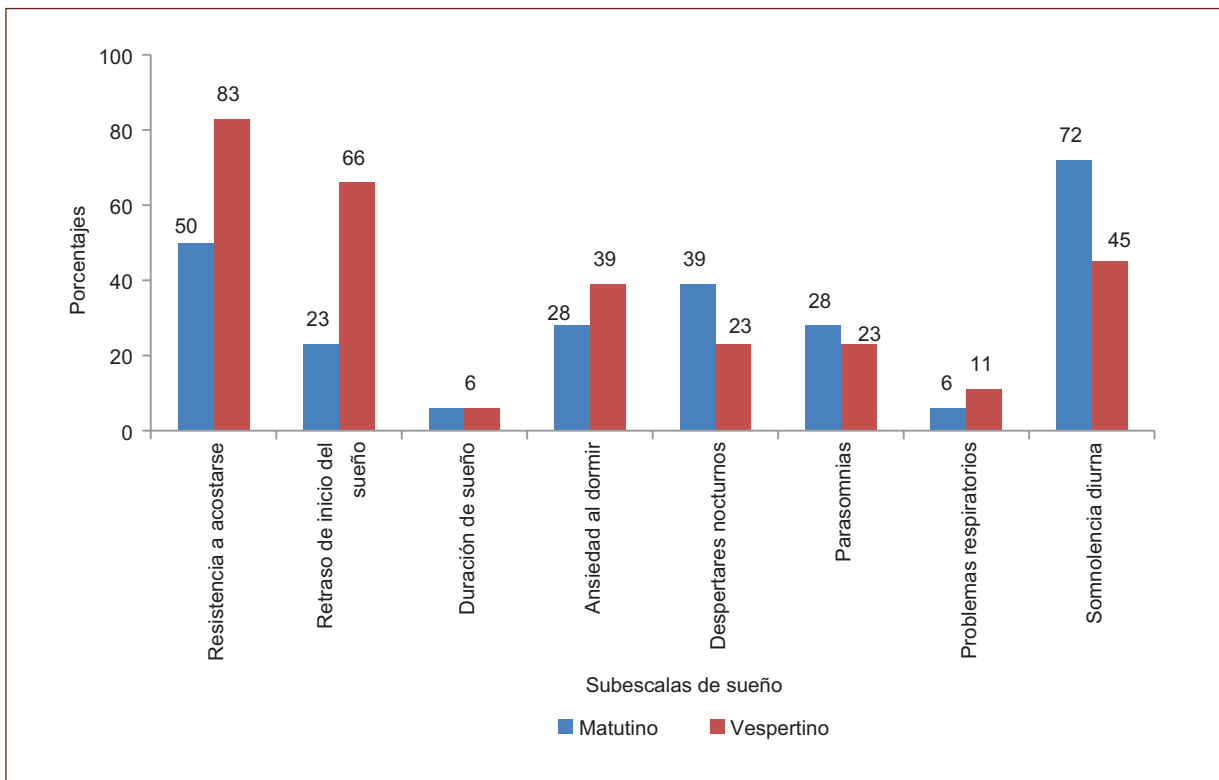
En los factores psicosociales se encontró que el 80% de los niños veía la televisión antes de dormir y el 57% la veía una hora en promedio. El nivel socioeconómico se distribuyó de la siguiente manera: 4% de clase media, 56% de clase media baja, 29% pobre y 11% en pobreza extrema.

Se encontraron correlaciones negativas significativas entre las variables: HIS con MCA, MT con duración de sueño (DS) y AA con RA. Se encontraron correlaciones positivas significativas entre las variables: horas de televisión (HTV) antes de dormir con HIS y AA con la duración de sueño los fines de semana (DSF) (Tabla 1).

No se encontraron diferencias significativas al comparar por sexo y por nivel socioeconómico las variables de hábitos de sueño, memoria y atención. Al comparar



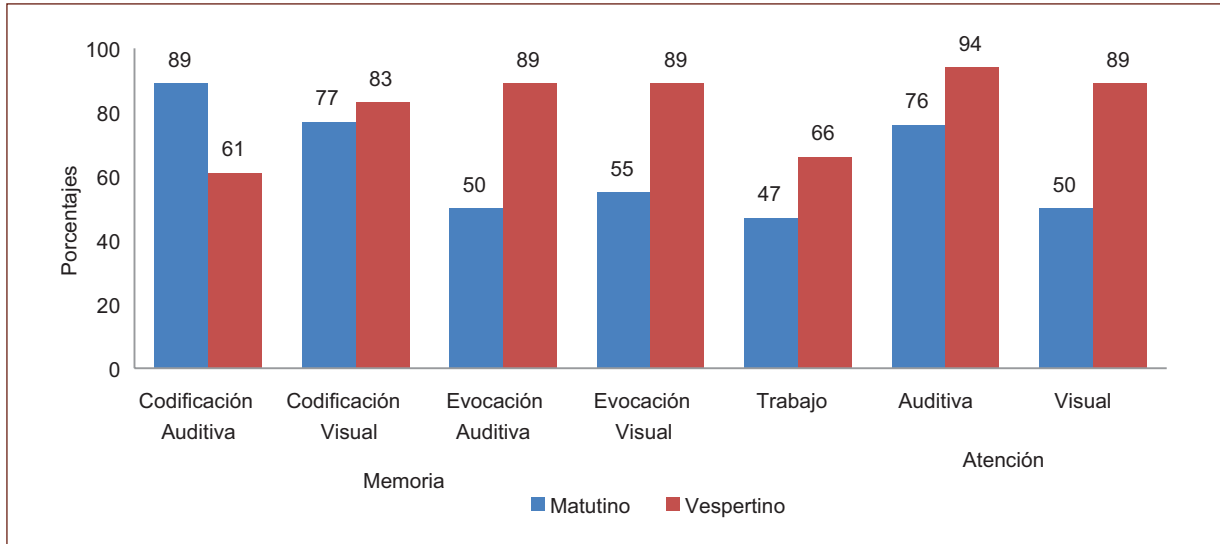
**Figura 3.** Resultados de memoria y atención.



**Figura 4.** Hábitos inadecuados de sueño por turno de estudio.

por turno de estudio (matutino y vespertino) se encontraron diferencias significativas: los niños del turno vespertino tuvieron puntajes mayores en MCV (estadístico de la prueba de Wilcoxon [W]: 186;  $p = 0.020$ ) (matutino,

mediana [Mdn]: 26, vespertino Mdn: 37), MEV (W: 177;  $p = 0.012$ ) (matutino Mdn: 37, vespertino Mdn: 50) y AV (W: 179.5;  $p = 0.014$ ) (matutino Mdn: 26, vespertino Mdn: 37).



**Figura 5.** Calificaciones promedio de los procesos neuropsicológicos valorados por turno de estudio.

**Tabla 1.** Correlaciones Rho de Spearman

	MCA	MT	AA	HIS	RA	DS	DSF	HTV
MCA	1.000							
MT	0.292*	1.00						
AA	0.290*	0.212	1.00					
HIS	-0.353*	-0.122	-0.377 <sup>†</sup>	1.00				
RA	-0.250	-0.073	-0.401 <sup>†</sup>	0.552 <sup>†</sup>	1.00			
DS	-0.269	-0.292*	-0.079	0.449 <sup>†</sup>	0.252	1.00		
DSF	0.157	-0.052	0.310*	-0.263	-0.076	0.543 <sup>†</sup>	1.00	
HTV	-0.170	-0.166	-0.070	0.359 <sup>†</sup>	0.192	-0.027	0.049	1.00

MCA: memoria de codificación auditiva; MT: memoria de trabajo; HIS: hábitos de sueño inadecuados; RA: resistencia a acostarse; DS: duración de sueño; DSF: duración de sueño los fines de semana; HTV: horas de ver televisión.

\*p < 0.05

<sup>†</sup>p < 0.01.

## Discusión

Es importante estudiar los hábitos de sueño en niños debido a su impacto en el desarrollo. El sueño adecuado conlleva a mejor rendimiento en el aprendizaje, la capacidad de focalizar la atención y la consolidación de la memoria, mejora las estrategias cognitivas y la salud de los niños escolares<sup>13-14</sup>. En cambio, la privación de sueño, dormir menos horas de las recomendadas, la somnolencia diurna y los HIS pueden afectar el rendimiento diurno, el desempeño académico y el desarrollo de las competencias básicas<sup>14</sup>.

El objetivo de la investigación se cumplió, ya que se analizaron las variables de hábitos de sueño, memoria

y atención en niños escolares. Las correlaciones negativas encontradas entre los HIS con los puntajes de memoria y atención indican que ante la presencia de mayor cantidad de hábitos inadecuados, fueron menores los puntajes de memoria y atención, esto puede atribuirse a que los hábitos inadecuados ocasionan mala calidad de sueño, lo cual conlleva complicaciones como: dificultades para sostener la atención por periodos prolongados de tiempo e inhibir estímulos distractores, así como la disminución de la capacidad de memoria y del aprendizaje<sup>15-16</sup>.

El problema de sueño más reportado fue la somnolencia diurna, esto se debe a que el número de horas que durmieron los niños fue menor que las 10 a 11

horas recomendadas en la edad escolar<sup>2</sup>. La reducción de horas de sueño empeora el rendimiento neurocognitivo, psicomotor y académico<sup>15</sup>, además se ha encontrado que a mayor duración del sueño mejora la retención de la información<sup>16,17</sup>.

Respecto a la asociación entre la cantidad de horas de ver televisión y el mayor número de problemas de sueño observados en los niños, algunos estudios<sup>18-22</sup> concluyeron que ver durante más tiempo la televisión repercute en el sueño, ocasionando insomnio y menos horas de sueño. Por otro lado, también se ha reportado que ver menos tiempo la televisión mejora la calidad de sueño. Lo anterior se explica porque la televisión, o cualquier otro dispositivo electrónico, emiten luz azul (450 nm) que provoca activación fisiológica. Dicha luz disminuye la producción de melatonina, incrementa la temperatura corporal, dificulta el inicio del sueño, genera retrasos del ritmo circadiano y menor DS.

Los alumnos del turno vespertino tuvieron mejor desempeño en las tareas de memoria y atención en comparación con los del turno matutino, una de las variables que pudo influir fue que los alumnos del turno vespertino durmieron más horas. Se ha descrito que dormir las horas recomendadas para la edad favorece la consolidación de los aprendizajes y mejora la ejecución en tareas motoras, visuales y verbales<sup>16</sup>.

Los cuestionarios de sueño se emplean como pruebas de tamizaje en los niños, debido a su practicidad, bajos costos y aplicación rápida. Si bien no pueden sustituir a técnicas como la polisomnografía y la actigrafía, se han validado como herramientas adecuadas para describir el sueño e identificar trastornos del sueño<sup>9</sup>.

Es importante conocer los hábitos de sueño de los niños para generar estrategias que permitan corregir los hábitos inadecuados, como el uso de dispositivos electrónicos y el consumo de bebidas estimulantes (café, refrescos, chocolate o té negro), ya que son conductas que pueden modificarse<sup>13</sup>. Se debe educar a los padres sobre la importancia del sueño en los niños y cómo favorecer hábitos adecuados; establecer una rutina dos horas antes de dormir que ayude a relajar al niño, como cenar ligero, cepillarse los dientes, ponerse la pijama, leer textos cortos, apagar las luces y acostarse. Es importante recordar que, además del descanso, durante el día las actividades de juego, alimentación, tareas escolares y de casa deben estar organizadas.

Si se establecen hábitos de sueño adecuados en etapas tempranas es probable que permanezcan hasta la edad adulta, por ello es importante dar a conocer la relevancia del sueño en el desarrollo de los niños y

promover los hábitos saludables con los padres, maestros y especialistas de la salud, ya que varios de los problemas de sueño pasan desapercibidos o no se les da importancia<sup>7</sup>.

Esta investigación tiene como limitaciones ser de diseño transversal, lo que no nos permite asegurar que los hábitos adecuados permanezcan estables a lo largo del año, por lo que un estudio longitudinal permitiría realizar diferentes mediciones a lo largo del ciclo escolar. Por otro lado se midió con un instrumento contestado por los padres, por lo que sería relevante diseñar instrumentos que valoren la percepción de los niños para complementar la información. Finalmente, no se consideró la influencia de variables como: características de la dieta, clima, cambios de horario, hábitos de sueño de los padres y contexto donde viven. Estas variables permitirían explicar con detalle los factores asociados a los hábitos adecuados e inadecuados de sueño en los niños escolares, encontrar la explicación del mejor desempeño en los niños del turno vespertino y generar estrategias específicas.

## Conclusión

Los HIS como dormir menos horas de lo recomendado, resistencia a ir a la cama y el uso de dispositivos electrónicos antes de dormir pueden generar somnolencia diurna, afectar la cantidad y calidad del sueño, afectar los procesos de memoria, atención y desempeño en los escolares.

Habría que considerar otras variables biopsicosociales que contribuyan a los hábitos de sueño y a los procesos cognoscitivos adecuados.

## Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés relevantes para este artículo de revisión.

## Fuentes de financiamiento

No existió una fuente de financiamiento particular para este informe científico.

## Bibliografía

1. Carrillo-Mora P, Ramírez-Peris J, Magaña-Vázquez K. Neurobiología del sueño y su importancia: antología para el estudiante universitario. Rev Fac Med (Méx). 2013;56:5-15.
2. Cacho Y. Trastornos de sueño, un problema importante en México [Internet]. México: Conacyt agencia informativa; 2016 [consultado el 20 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.conacytprensa.mx/index.php/ciencia/salud/5055-trastornos-de-sueno-un-problema-importante-en-mexico>.

3. Masalán P, Sequieda J, Ortiz M. Sueño en escolares y adolescentes, su importancia y promoción a través de programas educativos. *Rev Chil Pediatr.* 2013;84:554-64.
4. Vicoso J. El sueño y sus trastornos. En: Barragán E, editor. *Neurodesarrollo variantes, perspectivas y trastornos*. México: Ediciones Graficas Deseret; 2011.
5. Hernández J, García M, Antona M, Sanz A, Cordero P. Hábitos y trastornos del sueño en adolescentes. *Rev Esp Patol Torac.* 2015;27(4):220-30.
6. García F, Nachón F, Hernández G. Ritmos biológicos. En: Coria G, editor. *Neurofisiología de la conducta, cerebro y comportamiento*. México: Universidad Veracruzana; 2012.
7. Cruz Navarro IJ. "La vida es sueño.": lo que Calderón de la Barca no sabía sobre el sueño infantil Introducción. En: AEPa, ed. *Curso de actualización Pediatría*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017.
8. Pin G, Morell M y Mompo L. Higiene del sueño y melatonina. *Curso de Actualización Pediatría*. Madrid: Exlibris Ediciones;2014;133-4.
9. Owens J, Spirito A, McGuinn M. The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep.* 2000;23(8):1-9.
10. Wechsler D. WISC-IV. Escala Wechsler de Inteligencia para Niños-IV. México: Manual Moderno; 2007.
11. Matute E, Rosselli M, Ardila A, Ostrosky-Solís F. *Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI): Manual de aplicación*. México: Manual Moderno; 2007.
12. ¿Cuánto ganan al mes los hogares en México por nivel socioeconómico? [Internet]. México: Amedirh, Asociación Mexicana en Dirección de Recursos Humanos A.C.; 2014 [fecha de acceso: 4 mayo, 2017] Disponible en: <http://www.amedirh.com.mx/publicaciones/noticias/item/cuanto-ganan-al-mes-los-hogares-en-mexico-por-nivel-socioeconomico>.
13. Manonellas S, Ortiz R, Agudo J, Vilaró A, Aparicio M, Pretel L. Hábitos del sueño en niños de 8 a 12 años escolarizados en el barrio "La Mina". *Metas enferm.* 2016;19(10):6-14.
14. Cladellas R, Chamorro A, Badía MM, Oberst U, Carbonell X. Efectos de las horas y los hábitos de sueño en el rendimiento académico de niños de 6 y 7 años: un estudio preliminar. *C&E. Cult. educ.* 2011;23(1):119-28.
15. Arrona-Palacio A, García A, Valdez P. Sleep-wake habits and circadian preference in Mexican secondary school. *Sleep Medicine.* 2015;16:1259-64.
16. Corsi M. ¿Qué le pasa al cerebro cuando no duerme?. *Rev Med UV.* 2008;8(1):53-6.
17. Guzmán E. Sueño, sueños y aprendizaje hacia una neurofisiología de la cognición. *Acta Med Colomb.* 1992;17(4):258-65.
18. Custers K, van den Bulck J. Television viewing, internet use, and self-reported bedtime and rise time in adults: implications for sleep hygiene recommendations from an exploratory cross-sectional study. *Behav Sleep Med.* 2012;10(2):96-105.
19. Nesdal I, Tinnesand L, Straume S, Bjorvatn B, Pallesen S. The association between use of electronic media in bed before going to sleep and insomnia symptoms, daytime sleepiness, morningness, and chronotype. *Behav Sleep Med.* 2013;12(5):343-57.
20. Marinelli M, Sunyer J, Alvarez-Pedrerol M, Iñiguez C, Torrent M, Julvez J. Hours of television viewing and sleep duration in children: a multicenter birth cohort study. *JAMA Pediatric.* 2014;168(5):458-64.
21. Lillo J, Álvaro L, Moreira H, Durán M. Luz y ritmos circadianos: efectos en la salud y en el desempeño. *Ansiedad Estrés.* 2010;16(2-3):259-69.
22. Sekine M, Chen X, Hamanishi S, Wang H, Yamagami T, Kagamimori S. The validity of sleeping hours of healthy young children as reported by their parents. *Epidemiol.* 2002;12(3):237-4.

# Sobreuso de la tomografía computarizada en el traumatismo craneoencefálico infantil

Jorge M. Alcántara-Serrano<sup>1</sup>, Reginaldo A. Alcántara-Peraza<sup>2</sup>, Iván Romero-Solís<sup>2</sup> y Roberto P. González-Cobos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle; <sup>2</sup>Departamento de Imagenología; <sup>3</sup>Gerencia de Enseñanza e Investigación, Sanatorio Durango. Ciudad de México, México

## Resumen

**Introducción:** La tomografía computarizada (TC) es el estudio de neuroimagen de elección para valorar lesiones intracra-neales en el traumatismo, sin embargo, en la actualidad existe un uso indiscriminado de este recurso; se emplea para evaluar traumatismos leves, sin tomar en cuenta las dosis de radiación en niños. **Objetivo:** Evaluar si existe un sobreuso de la TC en los niños con traumatismo craneoencefálico basándonos en los criterios establecidos por la guía de práctica clínica «Atención inicial del traumatismo craneoencefálico en niños menores de 18 años». **Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal analítico, mediante un muestreo opinático se revisaron 121 estudios de tomografía de cráneo simple de pacientes con edades entre 30 días y 18 años enviados al Servicio de Imagenología del Sanatorio Durango, de las cuales se obtuvieron las indicaciones y se evaluó si existió apego a los criterios de práctica clínica comparándolo con los hallazgos por imagen, aplicando la prueba estadística chi cuadrada para dos variables y k muestras. **Resultados:** Se observó que las imágenes de tomografía con hallazgos dentro de la normalidad es lo más frecuente, y al comparar las indicaciones que sí se apegaron a la guía y las que no se apegaron frente a los hallazgos por imagen se determinó que existe significancia estadística ( $p < 0.001$ ). **Discusión:** Se observó un sobreuso de la TC de cráneo y un escaso apego a los criterios de práctica clínica. No es justificable la realización rutinaria de TC en traumatismos craneoencefálicos leves, tomando en cuenta los eventuales efectos nocivos de la radiación ionizante en niños.

**Palabras clave:** Sobreuso. Tomografía de cráneo. Trauma craneal. Niños. PECARN.

## Computed tomography overuse in childhood cranioencephalic trauma

### Abstract

**Introduction:** Computed tomography is the neuroimaging study of choice for assessing intracranial injuries in trauma, however, there is currently an indiscriminate use of this resource to evaluate mild trauma, regardless of the radiation dose in children. **Objective:** To evaluate if there is an overuse of computed tomography in children with traumatic brain injury based on the criteria established by the clinical practice guide "Initial attention to traumatic brain injury in children under 18 years of age". **Material and Methods:** An analytical cross-sectional study was carried out. Twenty-one studies of simple skull

### Correspondencia:

Jorge Manuel Alcántara-Serrano  
Durango, 290

Col. Roma Norte, Del. Cuauhtémoc  
C.P. 60700, Ciudad de México  
E-mail: jalcantara345@gmail.com

Fecha de recepción: 01-06-2013  
Fecha de aceptación: 02-11-2018  
DOI: 10.24875/RMN.M19000020

Disponible en internet: 20-03-2019  
Rev Mex Neuroci. 2019;20(1):50-55  
www.revexneurociencia.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*tomography of patients aged between 30 days and 18 years were reviewed by the Imaging Service of the Durango Sanatorium, from which the indications were obtained and evaluated if there was adherence to the clinical practice criteria comparing it with the imaging findings, applying the chi-square statistical test for two and k samples. Results: It was observed that the images of tomography with findings within normality are the most frequent, and when comparing the indications adherence (whether they adhered to the guide or not) against the findings by image it was determined that there was statistical significance ( $p < 0.001$ ). Discussion: An overuse of computed tomography of the skull and a low adherence to the criteria of clinical practice was observed. The routine performance of computed tomography in mild traumatic head injuries is not justifiable, considering the possible harmful effects of ionizing radiation in children.*

**Key words:** Overuse. Skull tomography. Cranial trauma. Children. PECARN.

## Introducción

El traumatismo craneoencefálico se define como la lesión directa de estructuras craneales, encefálicas o meníngeas, que se presenta como consecuencia de un efecto mecánico, provocado por un agente físico externo, que puede originar un deterioro funcional del contenido craneal<sup>1</sup>.

En el mundo existen cerca de 1.2 millones de personas que fallecen anualmente por traumatismo craneoencefálico y cerca de 20 a 50 millones sufren traumatismos craneoencefálicos no mortales. En México constituye la tercera causa de muerte, con un índice de mortalidad de 38.8 por cada 100 mil habitantes y con mayor incidencia en hombres de 15 a 45 años<sup>2,3</sup>.

En la población pediátrica es la primera causa de morbimortalidad en la Unión Americana. Ocurren 150,000 traumas de cráneo severo en este grupo etario, con un total de 7,000 muertes y con un porcentaje más alto de discapacidad<sup>3,4</sup>.

La tomografía computarizada (TC) constituye la técnica de neuroimagen de referencia en el traumatismo craneoencefálico para permitir identificar lesiones intracraneales<sup>4-6</sup>. Sin embargo, debido a las altas dosis de radiación que se emite en los estudios de tomografía es de vital importancia que la solicitud de TC esté plenamente justificada y que se apliquen técnicas en las que se minimiza la dosis<sup>7</sup>.

Se estima que alrededor del 7% de los niños con traumatismo craneoencefálico leve presentarán una lesión visible en la TC y en menos del 1% existirá una lesión intracraneal que requiera intervención neuroquirúrgica urgente<sup>6,8,9</sup>.

La frecuencia de realización de TC en niños se ha duplicado en los últimos años. Se estima que en EE.UU. se realizaron, durante el año 2000, más de 62 millones de tomografías, de los cuales 4 millones correspondieron a pacientes pediátricos<sup>3,4</sup>. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) indica que el riesgo de desarrollar cáncer después de

una TC con una dosis efectiva de 2.3 mSv podría ser de hasta 1 en 200, equivalente a exponerse a un año de radiación de fondo natural constituida por la radiación ambiental, radiación cósmica, la terrestre y la que nuestro cuerpo emite. Del total de radiación a la cual el hombre está sometido, el 11% equivale a la producida para fines médicos, por lo que es necesario que todo el personal al cuidado de la salud conozca los efectos de la radiación ionizante y las dosis a las que son expuestos los pacientes, principalmente los pediátricos<sup>7,10,11</sup>.

La OMS<sup>19,20</sup> ha estimado el riesgo de presentar cáncer según las dosis absorbidas de radiación mediante estudios diagnósticos de imagen, según el sexo y la edad durante la exposición a dosis de 10 mSv, en población estadounidense, mencionando que el riesgo es mayor en mujeres que en hombres; asimismo, la probabilidad de cáncer en niños será de 1 niño de cada 500.

La OMS señala algunos aspectos importantes a la hora de realizar pruebas de imagen en niños:

- Los niños son más vulnerables al cáncer radioinducido, dos o tres veces más que los adultos.
- El cáncer relacionado con la exposición radiológica en la infancia resulta en años de vida perdidos durante la edad adulta.
- El cáncer radioinducido presenta un periodo de latencia que varía según el tipo de cáncer y la dosis recibidas.
- Es necesario modificar o configurar los ajustes en los parámetros de obtención de imágenes diagnósticas en niños pequeños y bebés.
- El daño celular que ocasiona la radiación ionizante es debido a la formación de radicales hidroxilo como resultado de la interacción de los rayos X con moléculas de agua. Esos radicales libres a su vez interactúan con las cadenas de ADN provocando roturas, los rayos X también pueden interactuar con el ADN y provocar mayor daño, sin embargo existen sistemas de reparación dentro de la célula, pero cuando se rompe la doble cadena de ADN se vuelve difícil de reparar, provocando mutaciones puntuales,

**Tabla 1.** Criterios de decisión clínica PECARN para el uso de tomografía en pacientes menores de 18 años con trauma craneoencefálico

Niños menores de 2 años	Niños mayores de 2 años
<b>Riesgo alto</b> – GCS: 14 – Otros signos de alteración del estado de consciencia* – Fractura de cráneo palpable	<b>Riesgo alto</b> – GCS: 14 – Otros signos de alteración del estado de consciencia* – Signos de fractura de base de cráneo
<b>Riesgo medio</b> – Hematoma del cuero cabelludo no frontal – Historia de pérdida de la consciencia de 5 s o más – Mecanismo severo de la lesión† – No actúa normal según los padres	<b>Riesgo medio</b> – Historia de pérdida de la consciencia – Historia de vómitos – Mecanismo severo de la lesión† – Cefalea severa
<b>Riesgo bajo</b>	<b>Riesgo bajo</b>

\*Agitación, somnolencia, estado confusional, bradipsíquico.

†Accidente de tránsito en vehículo con eyección del paciente, muerte de pasajero, peatón y usuario de bicicleta sin casco arrollado por vehículo, caída de más 0.9 m si es menor de 2 años, de 1.5 m si es mayor de 2 años.

GCS: *Glasgow Coma Scale*; PECARN: *Pediatric Emergency Care Applied Research Network*.

**Tabla 2.** Criterios para realizar tomografía de cráneo según la guía de práctica clínica

– Pérdida de la consciencia con duración de más de cinco minutos (presenciada)
– Amnesia anterógrada o retrógrada que dure más de cinco minutos
– Letargia
– Tres o más episodios de vómito
– Sospecha de clínica de lesión no accidental
– Convulsiones postraumáticas sin antecedentes de epilepsia
– Escala de coma de Glasgow menor de 15 para menores de un año y menor de 14 para los demás pacientes
– Sospecha de lesión en cráneo abierta o deprimida (fontanela tensa)
– Cualquier signo de fractura en la base del cráneo (hemotímpano, «ojos de mapache», fuga de líquido cefalorraquídeo por nariz u oídos, signo de Battle)
– Déficit neurológico focal
– Si es menor de un año, presencia de hematoma, edema o laceración de más de 5 cm en la cabeza
– Mecanismo peligroso de daño
– Coagulopatía

translocaciones cromosómicas y fusión de genes. Todo esto se vincula con la inducción de cáncer<sup>12</sup>.

- Por esta razón existen diversos grupos de investigación que se dedican a planear y elaborar guías con los criterios para la evaluación del paciente con traumatismo craneoencefálico y estandarizar el manejo<sup>8,11,13,14</sup>.
- Tal es el caso de la Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) en EE.UU.<sup>18</sup>, que ha creado criterios (Tabla 1) y un algoritmo para la indicación de tomografía craneal en el traumatismo craneal infantil, los cuales son semejantes a los criterios de nuestra guía de práctica clínica.

- El objetivo del presente trabajo fue indagar si existe un sobreuso de la TC, así como una adecuada solicitud con base en los criterios establecidos, en pacientes pediátricos; y si el apego a los criterios está relacionado con los hallazgos por imagen obtenidos en dichos estudios.

## Material y métodos

Se realizó un estudio transversal y analítico. En el periodo comprendido entre julio de 2014 a julio de 2016 se revisaron 121 tomografías de cráneo simples,

accediendo a las historias clínicas de pacientes pediátricos en edades entre 30 días y 18 años que fueron enviados directos desde el Servicio de Urgencias Pediátricas y solicitadas por los médicos pediatras adscritos a los diferentes turnos, obteniendo las principales indicaciones para realización de tomografía en el Servicio de Imagen de un hospital privado, sin haber obtenido información clínica suficiente (puntuación en la escala de coma de Glasgow).

Las imágenes se obtuvieron mediante un tomógrafo Philips Ingenuity 64 core®, con reconstrucciones multiplanares y volumétricas, con parámetros KV 120 mAs 300 y pitch 0.298. Los estudios fueron evaluados por médicos radiólogos certificados.

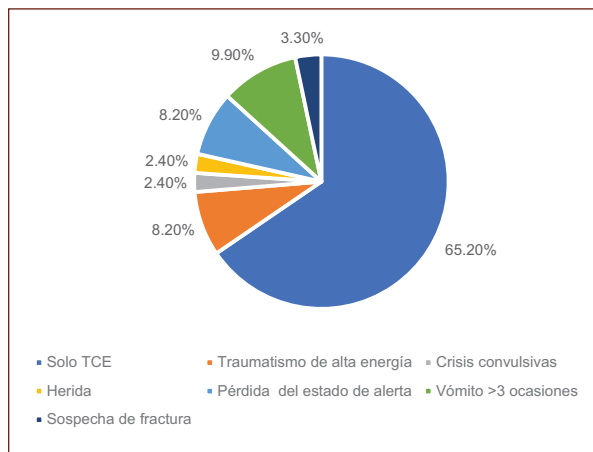
### Resultados

Las indicaciones más frecuentes en las solicitudes de TC fueron: solo el traumatismo craneoencefálico, 79 (65.2%); traumatismo con mecanismo de alta energía, como desaceleración en vehículo de motor y caída de más de 100 cm, 10 (8.2%); crisis convulsivas post-traumáticas, 3 (2.4%); herida menor de 5 cm, 3 (2.4%); pérdida del estado de alerta (no presenciado), 10 (8.2%); vómito en más de 3 ocasiones, 12 (9.9%), y sospecha de fractura (observada por radiografía de cráneo), 4 (3.3%) (Fig. 1). Los hallazgos en las imágenes por tomografía fueron: normal 88 (72.7%); hematoma subgaleal 23 (19%); fractura 7 (5.7%) y hematoma epidural 3 (2.4%) (Fig. 2).

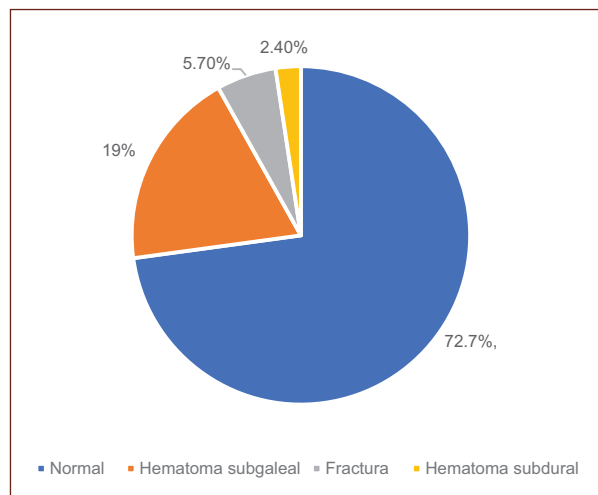
En la tabla 2 se compara al grupo de pacientes a los que se les solicitó TC siguiendo adecuadamente los criterios establecidos para ello (grupo 1), frente al grupo de los que se les solicitó tal estudio sin apego a estos (grupo 2). Se observa que la mayoría de los estudios realizados a los pacientes del grupo 1 tuvieron un resultado negativo, al igual que en el grupo 2. Sin embargo, el cuadro muestra una diferencia significativa ( $p < 0.001$ ) a favor del grupo 1, en cuanto a un mayor número de resultados positivos, es decir, con algún tipo de patología.

En la tabla 3 los sujetos de estudio se agruparon de acuerdo con las etapas pediátricas. Se observa un mayor número de solicitudes sin apego a los criterios, sin presentar significancia estadística.

En la tabla 4 se comparan los grupos de edades pediátricas con los hallazgos obtenidos por imágenes de tomografía, observando que existe un mayor número de pacientes con estudios donde los hallazgos fueron normales, pero sin mostrar significancia estadística.



**Figura 1.** Causas más frecuentes de solicitud de tomografía computarizada en niños. TCE: Traumatismo craneoencefálico



**Figura 2.** Hallazgos tomográficos. Se observa que la normalidad es lo más frecuente en los estudios solicitados.

### Discusión

La radiología se ha convertido en parte habitual de la práctica médica como pruebas complementarias al diagnóstico clínico; sin embargo, incluso las dosis pequeñas de radiación no están exentas de riesgos.

En nuestro estudio se observó un sobreuso de la TC y un bajo apego a los criterios de práctica clínica en pacientes pediátricos con traumatismo craneoencefálico.

De ahí la importancia y obligación del médico tratante de realizar una adecuada valoración clínica y clasificar el traumatismo craneoencefálico según la escala de coma de Glasgow y de esta forma otorgar la

**Tabla 3.** Resultados de la comparación entre los resultados de la tomografía computarizada (TC) en relación al apego a los criterios de solicitud de TC ( $p < 0.001$ , prueba de chi cuadrada para dos muestras independientes)

Criterios	TC		Total
	+	-	
Sí	8	21	29
No	2	90	92
Total	10	111	121

**Tabla 4.** Comparación entre los intervalos de edad y el apego a los criterios de solicitud de tomografía computarizada ( $p$  no significativa, prueba de chi cuadrada para  $k$  muestras)

	Criterios		Total
	Sí	No	
Lactantes	3	17	20
Preescolar	7	22	29
Escolar	8	21	29
Adolescentes	8	35	43
Total	26	95	121

**Tabla 5.** Comparación entre los intervalos de edad y los resultados tomográficos ( $p$  no significativa)

	Hallazgos		Total
	+	-	
Lactantes	4	16	20
Preescolar	4	25	29
Escolar	1	28	29
Adolescentes	2	41	43
Total	11	110	121

información clínica necesaria al médico radiólogo, quien orientará sobre la decisión de realizar el estudio de imagen.

La realización de TC en pacientes con traumatismo craneoencefálico no severo de forma rutinaria no es justificable, en caso de ser necesario hay que pedir la opinión del médico radiólogo.

La misma FDA ha emitido recomendaciones para disminuir la radiación de la exposición y el riesgo

subsiguiente de cáncer: reducción de la corriente del tubo, disminución del voltaje del tubo, incrementar el *pitch* (tiempo de rotación del tubo) y el control automático de la exposición, entre otras<sup>7</sup>.

En el marco normativo de México y otros países se especifica que el médico solicitante deberá justificar y en su caso consultar con el médico radiólogo si el estudio seleccionado proporcionará la información suficiente para beneficio del paciente, y a su vez proporcionar información clínica suficiente para que el médico radiólogo aplique la técnica o procedimiento a la necesidad del diagnóstico médico<sup>1,11,15-17</sup>. En nuestro país, el Centro Nacional de Tecnología en Salud (por medio de su Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica<sup>1</sup>) estipula las indicaciones para la realización de tomografía craneal de forma inmediata (Tabla 5).

## Conclusión

Es necesaria la concienciación sobre los estudios de imagen con radiación ionizante, principalmente en niños, puesto que existe un porcentaje significativo de desarrollo de neoplasias asociadas a radiación artificial, por lo que el personal de salud debe conocer los criterios y protocolos estipulados en las guías de práctica clínica y apegarse a la normatividad establecida.

## Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés relevantes para este artículo de revisión.

## Fuentes de financiamiento

No existió una fuente de financiamiento particular para este informe científico.

## Bibliografía

- Atención inicial del traumatismo craneoencefálico en pacientes menores de 18 años. Guía de referencia rápida [Internet]. México: Consejo de Salubridad General [2008]. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>.
- Ontiveros A, Preciado AK, Matute E, López-Cruz M, López-Elizalde R. Factores pronósticos de recuperación y reinserción laboral en adultos con traumatismo craneoencefálico. *Rev Mex Neuroci.* 2014;15:211-7.
- Motta-Ramírez GA, Jiménez-Parra JL, Limas-Santos NI, Álvarez-Flores NH, Solís-Vargas MC. El uso y abuso de la tomografía computarizada de cráneo en la consulta externa pediátrica neurológica. *Rev Mex Neuroci.* 2011;12:358-64.
- Bejarano Mondragón L, Ramírez D, Ramírez MM. Traumatismo craneoencefálico en niños: Relación entre los hallazgos tomográficos y el pronóstico. *Rev Esp Med-Quirug.* 2008;13:60-8.
- Quayle KS, Jaffe DM, Kuppermann N, Kaufman BA, Lee BC, Park TS, et al. Diagnostic testing for acute head injury in children: When are head

- computed tomography and skull radiographs indicated? *Pediatrics*. 1997;99:1-8.
6. Atabaki SM, Stiell IG, Bazaman JJ. Tomografía computarizada en el traumatismo craneoencefálico menor. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(5):439-45.
  7. Mendizabal Méndez AL. Radiación ionizante en tomografía computarizada: un tema de reflexión. *An Rad Mex*. 2012;2:90-7.
  8. Velasco R, Arribas M, Valencia C, Zamora N, Fernández SM, Lobeiras A, et al. Adecuación del manejo diagnóstico del traumatismo craneoencefálico leve en menor de 24 meses a las guías de práctica clínica de PECARN y AEP. *An Pediatr*. 2015;83:166-72.
  9. De la Torre-Gómez RE, Rodríguez-Rodríguez IC, López-León A, Carranza-Barrera LG, Brancaccio-Orozco J, Guzmán-Rodríguez I, et al. Revisión de trauma de cráneo severo en niños. *Rev Med*. 2014;5:229-37.
  10. Brenner DJ, Hail EJ. Computed tomography-An increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007;357:2277-84.
  11. Guía de indicaciones para la correcta solicitud de pruebas de diagnóstico por imagen. Protección radiológica 118 [Internet]. Comisión Europea. Dirección General de Medio Ambiente; 2000 [fecha de publicación: 2001]. Disponible en: <http://pendientedemigracion.ucm.es/info/fismed/pr118.pdf>.
  12. Brody AS, Frush DP, Walter Huda, Brent RL; American Academy of Pediatrics Section on Radiology. Radiation risk to children from computed tomography. *Pediatrics*. 120;3:677-82.
  13. Manrique Martínez I, Alcalá Minagorre PJ. Manejo del traumatismo craneal pediátrico [Internet]. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP [2010]. Disponible en: [https://www.ae-ped.es/sites/default/files/documentos/manejo\\_del\\_traumatismo\\_craneal\\_pediatico.pdf](https://www.ae-ped.es/sites/default/files/documentos/manejo_del_traumatismo_craneal_pediatico.pdf)
  14. Lee LP, Rojas de Recalde L, Espinola de Canata M, Sostoa G. Tomografía axial computarizada en traumatismos craneoencefálicos leves. *Pediatr*. 2007;34:122-5.
  15. Guías de Práctica Clínica para la solicitud de estudios de diagnóstico por imagen en Pediatría. BSCP Can Ped. 2002;26:2-3.
  16. Franco-Koehrlen CA, Iglesias-Leborfino J, Bernararez-Zapata y Macías-Rendón ME. Decisión clínica para la realización de tomografía axial computarizada de cráneo en niños con traumatismo craneoencefálico no severo. *Bol Med del Hosp Inf Mex*. 2015;72:169-73.
  17. NOM-229-SSA1-2002, Salud ambiental. Requisitos técnicos para las instalaciones, responsabilidades sanitarias, especificaciones técnicas para los equipos y protección radiológica en establecimientos de diagnóstico médico con rayos X [Internet]. México: Diario Oficial de la Federación. Disponible en: <http://dof.gob.mx/normasOficiales.php?codp=4585&view=si#>.
  18. Carlos Mójica, Gañan-Vesga JG, Arenas Correa HC. Utilidad de las reglas de decisión clínica PECARN como predictor de lesión intracraneana en el trauma cráneo encefálico catalogado como leve en la población pediátrica de Tunja, Boyacá. *Pediatr*. 2016;49:78-83.
  19. Brody AS, Frush DP, Huda W and Brent RL. Radiation risk to children from computed tomography. *Pediatrics*. 2007;120(3):677-82.
  20. Comunicando los riesgos de la radiación en radiodiagnóstico pediátrico [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016. Disponible en: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/radiation-risks-paediatric-imaging/es](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/radiation-risks-paediatric-imaging/es).