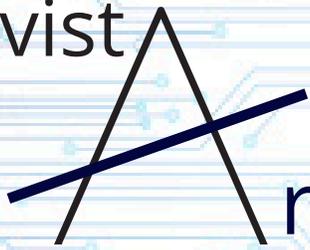




GOBIERNO DE
MÉXICO

revista



Archivos de **N**eurociencias
México

Abril - Junio

Volumen 25 | Numero 2 | 2020

ISSN 0187-4705



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



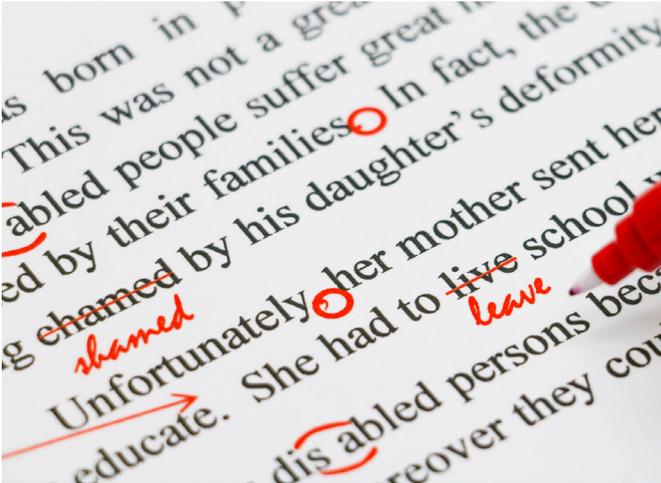
INSTITUTO NACIONAL DE
NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ



@ArchNeurocienMex

<http://archivosdeneurociencias.com>

Consejo editorial



Editor en Jefe

Ricardo Colin Piana

Consejo Editorial (editores asociados)

Julio H. Sotelo Morales

Ma. Lucinda Aguirre Cruz

Teresa Corona Vázquez

Pablo León Ortiz

Coordinador Editorial

José De Jesús Martínez Manrique

Administrador de portal y formación editorial

Laura Elena Granados Valdez

Gestión de medios y formación editorial

Jazmin Naranjo Francisco

INTERNACIONAL

David Arciniegas (E.U.A)
James Ausman
Thomas Berger (Austria)
Ekaterina Blagoeva Titianova (Bulgaria)
Philippe Cornu (Francia)
Jeffrey L. Cummings (EUA)
Peter P. de Deyn (Bélgica)
Ramón Figueroa (E.U.A.)
Ariel Graff (Canadá)
Frank Guilliam (EUA)
Andres M. Kanner (EUA)
Stanley Kutcher (EUA)
Xavier Montalban (España)
Alberto Portera S. (España)
Marc C. Preul (E.U.A.)
María Celina Rodicio (España)
Rafael Rojas-Jasso (E.U.A.)
Gustavo Román (EUA)
Antonio de Salles (EUA)
James Strain (EUA)
Nicholas Theodore (E.U.A.)
Mar Tintoré (España)
Víctor Tortorici (Venezuela)
Erik Ch. Wolters (Holanda)

NACIONAL

Nicasio Arriada Mendicoa
Antonio Araúz Góngora
Juan Manuel Calleja Castillo
Daniel Crail Menéndez
Leo Bayliss
Camilo de la Fuente Sandoval
Mariana Espínola Nadurille
Juan Luis Gómez Amador
Helgi Jung Cook
Iván Pérez Neri
Adolfo Leyva Rendón
Iris E. Martínez Juárez
Sergio Moreno Jiménez
Camilo Ríos Castañeda
Ana Luisa Sosa Ortíz
José Luis Soto Hernández
Zoila Trujillo De los Santos
Olivia Vales Hidalgo
Marco Antonio Zenteno
Fernando Zermeño Póhls
Manuel Alejandro Del Río Quiñones
Aldo Gabriel Eguiluz Meléndez
Santiago Núñez Velasco
Carlos Alberto Rodríguez Aceves

COMITÉ ASESOR

Bernardo Boleaga Durán
Fernando Chico
Bruno Estañol
Enrique Graue
Gerardo Quinto Balanzar
Joaquín López Bárcenas
Jorge Salmerón
Javier Velázquez

OFICINA EDITORIAL

Archivos de Neurociencias (ISSN 0187-4705), es una publicación trimestral, que presenta material científico producto de las investigaciones relacionadas con las neurociencias. De 1966 a 1980 apareció como Revista del Instituto Nacional de Neurología. De 1986 a 1995 apareció como Archivos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Los manuscritos para publicación, correspondencia relativa al material editorial y cartas al Editor, deberán enviarse al Departamento de Publicaciones Científicas. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía con domicilio en: Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama 14269, Ciudad de México, México. Todos los artículos son sometidos al Comité Editorial para su publicación siempre y cuando estén aprobados por él, además de ser contribuciones exclusivas para la Revista, se trate de material inédito y no esté contemplada su publicación en otra revista nacional o internacional. Todos los artículos recibidos son propiedad exclusiva de la Revista Archivos de Neurociencias (México) © 1996. Las afirmaciones y opiniones expresadas en la Revista son responsabilidad de sus autores y no reflejan la opinión de Archivos de Neurociencias, a menos que se afirme lo contrario. Para detalles y recomendaciones concernientes a la preparación de los manuscritos deberán seguirse las normas editoriales, que aparecen en cada número de la Revista. La correspondencia relacionada con la Industria Farmacéutica deberá enviarse a: Dr. José De Jesús Martínez Manrique a las oficinas administrativas de la Revista. La publicación de anuncios o comerciales en Archivos de Neurociencias, no significa compromiso de la Revista para con los productos o servicios descritos en el anuncio o cualquier afirmación hecha por el anunciante con respecto a su producto o servicio. Queda prohibida su reproducción parcial o total por cualquier medio conocido o por conocer, sin la autorización por escrito del titular de los Derechos de Autor. Todas las fotografías que aparecen en cada uno de los artículos son responsabilidad única y exclusivamente del autor. Certificados otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas. Licitud de Título: 04-1999-080417140500-102 de Control, ante la Dirección General de Derecho de Autor, SEP. Certificado de licitud de contenido: 7463 y licitud de título 10779. Publicación periódica, página de internet: <http://archivosdeneurociencias.com>

Solicitud de artículos

Artículos originales

Los artículos deberán ser trabajos originales, así sean clínicos o experimentales relacionados a cualquier área de las neurociencias

Artículos de revisión

Los artículos de revisión son estudios selectivos y críticos que integrarán la información más relevante de un tema en específico en el campo de las neurociencias, del área clínica o teórica.

Reportes preliminares

Estudio que discute en profundidad los hallazgos sobre un espécimen/tema en particular, en el campo de las neurociencias; es un análisis de resultados parciales o preliminares de investigación.

Reportes de Casos Clínicos o Patológicos

Estos artículos estarán dirigidos hacia la educación del médico, acerca de un caso en particular o una serie de casos que son importantes, poco comunes, que estén relacionados a nuevos tratamientos.

Temas selectos

Los temas selectos integran información con material histórico, puntos de vista, artículos de naturaleza filosófica o divulgación que no estén dentro de las categorías antes mencionadas. Relatos de entrevistas o de exposiciones con relevancia médica. Los artículos serán breves e ilustrativos.

Contenido

- 6** ✨ Potenciales fuentes de sesgo en los estudios de factores de riesgo y protección asociados a la Enfermedad de Parkinson
Parra-Medina Luis E, Álvarez-Cervera Fernando J, Góngora-Alfaro José L
- 19** ✨ Trastornos miotónicos. Revisión sistemática sobre aspectos físicos y su respuesta al ejercicio
Brea-Folgar Alesandra, Taboada-Iglesias Yaiza
- 34** ✨ Síndrome metabólico y enfermedad de Parkinson
Gómez-Chavarín M, Morales-Gómez Ma. del Rocío
- 45** ✨ Meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*
Ramos-Robledo Alejandro, Mejjides-Mejías Christian, Zamora-Fung Rolando, Dorta-Contreras Alberto Juan
- 57** ✨ Craniectomía descompresiva vs Tratamiento conservador en infartos de la arteria cerebral media. Toma de decisión en profesionales de las neurociencias y sus familiares como pacientes
Incontri-Abraham Diego, Juárez-Vignon Whaley Juan José, Rodríguez-Sanchez Jesus Rene, Mejía-Pérez Sonia Iliana, Cervantes-Alexis Iliana, Morales-Acevedo Adrián, Navarro-Bonnet Jorge
- 67** ✨ Estimulación nerviosa transcutánea en el manejo del dolor crónico: Una revisión sistemática
Barcia-Mejía Cristina, González-González Yoana, Da Cuña-Carrera Iria, Alonso-Calvete Alejandra
- 80** ✨ Síndrome medular lateral con hemiplejía ipsilateral; síndrome de Opalski. Reporte de caso y revisión de la literatura
González-González Gustavo, Anzures-Gómez Perla Karina
- 87** ✨ Participación del personal de trabajo social durante la pandemia de Covid-19, en un Instituto de tercer nivel de atención
García-Pastrana Claudia, Trujillo-De los Santos Zoila, Volkers-Gaussmann Georgina, Ochoa-Morales Adriana

Potenciales fuentes de sesgo en los estudios de factores de riesgo y protección asociados a la Enfermedad de Parkinson

Parra-Medina Luis E, Álvarez-Cervera Fernando J, Góngora-Alfaro José L

Departamento de Neurociencias, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán, México.

Correspondencia: Dr. José L. Góngora Alfaro. Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán Avenida Itzáes, No. 490 Calle 59, Col. Centro, C.P. 97000. Mérida, Yucatán, México

E mail: jlgongoralf@gmail.com

Recibido 18-septiembre-2019

Aceptado 17-junio-2020

Publicado 28-julio-2020

Resumen

Introducción: Numerosos estudios epidemiológicos indican que la enfermedad de Parkinson (EP) resulta de una interacción compleja entre diversos factores, algunos de los cuales confieren riesgo y otros protección. Sin embargo, cuando se analiza a fondo el diseño metodológico de cada estudio, se descubre que muchos no controlaron diversos factores de confusión, abriendo la posibilidad de que la asociación encontrada (o ausencia de ella) fuese en realidad un artefacto metodológico.

Objetivo: Destacar algunos de los factores de confusión que deberían ser controlados para minimizar fuentes de sesgo en los estudios epidemiológicos de los factores de riesgo y protección de la EP.

Desarrollo: Se describen posibles sesgos en los estudios de factores que se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar la EP (exposición a plaguicidas, traumatismos craneoencefálicos, tener familiares en primer y segundo grado con EP, haber padecido depresión, tener antecedentes de estreñimiento crónico), así como factores que parecen conferir protección (consumo de tabaco, cafeína y analgésicos no esteroideos).

Conclusión: Es necesario llegar a un consenso en cuanto a la metodología de los estudios epidemiológicos de factores de riesgo/protección asociados a la EP. Para reducir los sesgos se recomienda: (1) aplicar criterios que aumenten la certeza de que los familiares con EP fueron diagnosticados correctamente, (2) estimar cuantitativamente la intensidad y duración de los factores bajo estudio, (3) reducir los sesgos de causalidad inversa, excluyendo de los análisis aquellos factores que pudieron ocurrir como consecuencia de los síntomas prodrómicos de la EP, que conservadoramente inician 10 años antes del diagnóstico.

Palabras clave: casos y controles, causalidad inversa, enfermedad de Parkinson, factores de riesgo y protección, sesgos, meta-análisis

2020, Parra-Medina LE, et al.. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

Potential sources of bias in the studies of risk and protection factors associated with Parkinson's Disease

Abstract

Introduction: Numerous epidemiological studies indicate that Parkinson's disease (PD) results from a complex interaction between several factors, some of which confer risk and others protection. However, when the methodological design of each study is thoroughly analyzed, it is found that many did not control for various confounding factors, opening the possibility that the identified association (or absence of it) was in fact a methodological artifact.

Objective: To highlight some of the confounding factors that should be controlled to minimize sources of bias in epidemiological studies of risk and protection factors for PD.

Development: A description is made of the possible sources of bias in the studies of factors that have been associated with an increased risk of developing PD (exposure to pesticides, traumatic brain injuries, having relatives in the first and second degree with PD, having suffered from depression, having a history of chronic constipation), as well as factors that seem to confer protection (consumption of tobacco, caffeine and nonsteroidal analgesic drugs).

Conclusions: It is necessary to reach a consensus on the methodology of epidemiological studies of risk/protection factors associated with PD. To reduce bias, the following measures are recommended: (1) apply criteria that increase the certainty that family members with PD were correctly diagnosed, (2) quantitatively estimate the intensity and duration of the factors under study, (3) reduce bias due to reverse causality, excluding from the analysis factors that could occur as a consequence of the prodromal symptoms of PD, which conservatively begin 10 years before diagnosis.

Keywords: case-control study, reverse causality, Parkinson's disease, risk and protection factors, bias, meta-analysis

Introducción

En el año 2015 se estimaba que existían en el mundo alrededor de 6.3 millones de personas con enfermedad de Parkinson (EP)¹, pronosticándose que para el 2040 esta cifra aumentará a 14.2 millones, y por su rápido aumento se ha propuesto declararla una pandemia no infecciosa¹. Ninguna de las hipótesis sobre su causa ha sido probada de manera concluyente²⁻⁴. Actualmente se cree que la EP tiene un origen multifactorial, ocurriendo por

una interacción compleja de factores genéticos y ambientales, algunos de los cuales confieren riesgo, en tanto que otros brindan protección^{2,4}. Algunos factores de riesgo para los que hay suficiente evidencia de asociación con la EP son: tener familiares con EP, la exposición crónica a plaguicidas, tener antecedentes de traumatismo craneoencefálico, haber padecido depresión, tener antecedentes de estreñimiento crónico,

haber dedicado mucho tiempo a las labores agrícolas, entre otras^{2,5-7}. Por otro lado, numerosos estudios han encontrado que el tabaquismo y el consumo de caféína por periodos largos son factores que confieren protección para no padecer EP^{2,5-8}. Aunque también se ha reportado que existe una asociación inversa entre el riesgo y el consumo de Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs)^{9,10}, no todos los estudios coinciden¹¹⁻¹⁵. Al analizar a fondo el diseño metodológico de cada estudio, resulta que muchos de ellos soslayaron la existencia de diversos factores de confusión que no fueron controlados, abriendo la posibilidad de que la asociación (o ausencia de ella) entre los factores de riesgo/protección y la EP fuese en realidad un artefacto metodológico⁷. En cuanto al tipo de diseño de los estudios médicos, queda claro que la evidencia más sólida es la que proviene de las revisiones sistemáticas y los meta-análisis con suficiente poder estadístico y bien elaborados^{16,17}, incluso por encima de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, pues reúnen y combinan resultados de múltiples estudios individuales. Es por esto que en el presente trabajo se consideraron preferentemente estudios de estos tipos, que además son los que se usan con más frecuencia para establecer factores de riesgo. Cabe mencionar que la mayoría de los meta-análisis considerados están basados en estudios de casos y controles, frecuentemente combinados con un menor número de estudios de cohorte.

El objetivo de esta revisión es destacar algunos de los factores de confusión que deberían ser controlados para minimizar los sesgos en los estudios de los factores de riesgo y protección de la EP. Para estudiar si determinados factores confieren riesgo o protección para desarrollar la EP, con frecuencia se ha utilizado el diseño de casos y controles, que está sujeto a sesgos de selección de la muestra, de recolección de la información

y de recuerdo, así como sesgos introducidos por factores de confusión, como el de causalidad inversa^{18,19}, por lo que es necesario realizar un análisis crítico de los métodos empleados para la recolección y el análisis de datos, a fin de conocer los alcances y limitaciones de los resultados. Igualmente, se debe tener presente que encontrar una asociación entre dos factores mediante pruebas estadísticas no necesariamente significa que exista causalidad^{18,19}. Por ello, si algún factor se asocia de manera significativa con la EP, tendrá que estar respaldado por los resultados de estudios de meta-análisis y, cuando fuese posible, por los hallazgos obtenidos en modelos animales de la EP.

Posibles sesgos en los estudios de factores de riesgo asociados a la EP

»Plaguicidas

Se considera pesticida o plaguicida a aquella sustancia o combinación de ellas destinadas a matar, reducir, alejar o prevenir cualquier plaga; esto incluye a los herbicidas, insecticidas y fungicidas, entre otros²⁰. Dado que existen diversos tipos de plaguicidas, y considerando que pueden usarse a diferentes concentraciones y durante periodos muy variables, optamos por no hacer una subdivisión basada en estas cuestiones, sino tratar a los plaguicidas de manera global como un posible factor de riesgo para EP. Un meta-análisis (39 estudios de casos y controles, 4 de cohortes y 3 transversales) concluyó que la exposición a herbicidas e insecticidas (pero no fungicidas) está asociada a un mayor riesgo de desarrollar EP²⁰. Otros dos meta-análisis (uno de 12 estudios de cohorte y otro de 83 estudios de casos y controles y 6 de cohorte) también hallaron que la exposición laboral a plaguicidas está asociada con un mayor riesgo de EP^{21,22}. En otro meta-análisis de 64 estudios de casos y controles, además de encontrar que la exposición a plaguicidas está ligada a un elevado riesgo de padecer EP, también

se asocia con un mayor riesgo de alteraciones en varios genes vinculados con su patogénesis²³. Finalmente, un meta-análisis realizado con 23 estudios epidemiológicos seleccionados por su alta calidad en el diseño (15 de casos y controles y 8 de cohorte o transversales) encontró que la exposición a plaguicidas incrementó más de 50% el riesgo de EP²⁴. Sin embargo, algunas de las investigaciones incluidas en estos meta-análisis no hallaron una asociación significativa entre el manejo o exposición a diversos pesticidas y el desarrollo de EP^{25,26}. Esto podría deberse a la gran heterogeneidad metodológica entre estudios. Por ejemplo, dado que algunos pacientes con EP sufren deterioro cognitivo y no todos los estudios aplican pruebas para valorar la memoria de los pacientes y la veracidad de la información que reportan, los estudios retrospectivos de casos y controles pueden incurrir en sesgos de recuerdo²³ pudiendo sobreestimar la exposición a pesticidas. Asimismo, en estos estudios, la falta de confirmación diagnóstica de la EP por un neurólogo y la selección inadecuada de los controles podrían sesgar los resultados, por lo que los estudios prospectivos de cohortes pueden ser una mejor opción para evaluar la relación entre la exposición a pesticidas y la EP²³. La duración de la exposición a los plaguicidas es un factor que puede influir en el riesgo de la EP. Por ejemplo, en un estudio se definieron criterios para clasificar a los participantes en 3 categorías de acuerdo al tiempo que estuvieron expuestos a los pesticidas: alta, baja y nula exposición. Así, se halló que en los pacientes con alta exposición la EP inició a una edad promedio de 50.3 años vs. 60.5 años en los individuos no expuestos²⁷. Empero, la mayor parte de los estudios no aplican criterios para determinar la duración de la exposición a los plaguicidas, lo cual podría originar sesgos. Dado que el control de plagas en cultivos agrícolas es el uso más común de los pesticidas, es posible que este sea el factor determinante para que

residir en una zona rural, tener como ocupación la agricultura o consumir agua de pozo se hayan reportado como factores de riesgo de EP en diversos estudios^{6,22}. Los plantíos están en zona rurales y los pesticidas suelen aplicarse mediante fumigación aérea de grandes extensiones de terreno. Es por esto que los agricultores y otros habitantes de las cercanías no solo están más expuestos a inhalar las partículas de aerosol dispersadas por el viento, sino que podrían ingerir el agua de pozo contaminada por los plaguicidas que penetran al manto freático. Por ejemplo, en un estudio de casos y controles se encontró que el riesgo de desarrollar la EP aumentó significativamente en aquellos individuos que durante 25 años residieron a 500 metros o menos de zonas con fumigación agrícola del herbicida *Paraquat* y el fungicida *Maneb*²⁸. Los pacientes que tenían 60 años o menos al momento del diagnóstico tuvieron un mayor riesgo de padecer la EP si durante los primeros 15 años del periodo de 25 años se expusieron solo al Paraquat o al Maneb (razón de momios [RM] = 2.27), y el riesgo aumentó si se expusieron a ambos plaguicidas (RM = 4.17)²⁸. El diseño de este estudio destaca la importancia de considerar no solo la proximidad al sitio de aplicación de los pesticidas, sino también la duración de la exposición, lo cual puede reducir los sesgos.

No todos los estudios de meta-análisis han encontrado que residir en una zona rural, ser agricultor o beber agua de pozo se asocian significativamente con un mayor riesgo de EP²⁹, lo cual podría deberse a que no en todos los reportes analizados se indagó la duración de la exposición y si los individuos entrevistados vivían cerca del área donde se rociaban plaguicidas. Por lo tanto, al realizar el análisis de riesgo, estos tres factores deberían ser ajustados por el factor de exposición prolongada a plaguicidas agrícolas, para no incurrir en un sesgo.

›Traumatismos craneoencefálicos

Los traumatismos craneoencefálicos han sido identificados como un factor de riesgo para la EP³⁰. Su relación con las enfermedades neurológicas cobró interés tras la evidencia de que las lesiones repetidas en la cabeza representan un factor de riesgo para el desarrollo de encefalopatía traumática crónica. Tal es el caso de los atletas retirados que practicaron deportes en los que son frecuentes los traumatismos craneoencefálicos repetidos, como el fútbol americano y el boxeo³¹. Este síndrome, que se presenta años después de los traumas cefálicos, se caracteriza por deficiencias en la memoria, depresión, tendencias suicidas, apatía, falta de control de impulsos, demencia y, en algunos casos, parkinsonismo³⁰⁻³². El término concusión cerebral y traumatismo craneoencefálico leve son con frecuencia utilizados como sinónimos en la literatura científica³³. Según la OMS, concusión se define como: 1) una transferencia de energía mecánica externa hacia la cabeza; 2) la presencia de confusión / desorientación, pérdida de consciencia durante 30 minutos o menos, u otras alteraciones neurológicas de tipo transitorio; 3) un puntaje de 13-15 en la escala de coma de *Glasgow*³⁴. Según algunos autores, la pérdida de la consciencia puede o no estar presente en una concusión cerebral³³. En un meta-análisis de 19 estudios de casos y controles se halló que las lesiones craneales, con o sin pérdida del conocimiento, se asociaron significativamente con el diagnóstico ulterior de EP (RM = 1.58)⁵, y en otro meta-análisis (21 estudios de casos y controles y uno de tipo cohorte) se concluyó que el antecedente de concusión cerebral está asociado a un mayor riesgo de desarrollar EP (RM agrupada = 1.57)³⁵. Por otra parte, en un estudio de cohorte prospectivo, los traumatismos craneoencefálicos que causaron inconsciencia con duración mayor a una hora se asociaron con una mayor incidencia de EP y signos parkinsonianos (cociente de riesgo = 3.56)³⁶. Una investigación

realizada en un grupo de deportistas retirados del boxeo tradicional tailandés reportó que aquellos que tuvieron más de 100 peleas presentaron mayor riesgo de desarrollar la EP, lo que sugiere un efecto acumulativo de los traumatismos craneoencefálicos que pudiera dar lugar a un proceso de neurodegeneración dopaminérgica³⁷. Por otro lado, en una revisión sistemática del riesgo de EP después de un traumatismo craneoencefálico leve (TCL) se seleccionaron 5 estudios que cumplieron con los criterios de calidad y bajo riesgo de sesgo, de los cuales cuatro no encontraron una asociación significativa, mientras que en el único donde se encontró una asociación positiva significativa (RM = 1.5) la razón de probabilidad estimada disminuyó al aumentar el intervalo entre el diagnóstico de TCL y la EP, lo cual es sugestivo de una causalidad inversa³⁸. Lo anterior abre la posibilidad de que en los estudios donde se encontró asociación entre traumatismos craneoencefálicos y riesgo de EP se haya soslayado la posibilidad de que la sintomatología temprana, previa al diagnóstico, haya sido el origen del supuesto factor de riesgo, introduciendo un sesgo de causalidad inversa. Tal es el caso de la rigidez muscular y la inestabilidad postural que se manifiestan desde la etapa prodrómica y que podrían provocar caídas en los pacientes³⁹. Así, en un estudio de casos y controles anidado realizado con 24,412 personas con diagnóstico de EP y 243,363 controles, se encontró un aumento en el riesgo de caídas hasta 10 años antes del diagnóstico de EP⁴⁰, lo que podría ocasionar traumatismos craneoencefálicos. Por ende, los estudios que pretenden establecer si los traumatismos craneoencefálicos representan un factor de riesgo de desarrollar EP deberían excluir aquellos que sucedieron durante los 10 años previos al diagnóstico de la enfermedad. De otro modo se podría incurrir en un sesgo de causalidad inversa al incluir en el análisis los traumas cefálicos ocasionados por los

trastornos motores tempranos de la EP. Así, las asociaciones positivas entre traumatismos craneoencefálicos y EP encontradas en los meta-análisis^{5,35} pudieron deberse a que incluyeron estudios que no controlaron la causalidad inversa.

Antecedentes familiares de EP

Estudios de meta-análisis⁵ y revisión sistemática⁶ han reportado que las personas que tienen un familiar con EP tienen un mayor riesgo de padecerla, comparado con quienes no lo tienen. Entre los estudios de casos y controles, los hay donde la asociación ha sido significativa tomado en cuenta los parentescos de primero, segundo y tercer grado⁴²; en otros, considerando a los familiares de primero y segundo grado⁴³, y en otros más únicamente a los de primer grado^{44,45,46}. En uno se encontró que el origen étnico influyó en la magnitud del riesgo, pues la incidencia acumulada de EP fue significativamente mayor entre los parientes de primer grado de los casos de EP hispanos (RR = 8.5) en comparación con sus controles hispanos, que entre los casos y controles caucásicos no hispanos (RR = 2.7)⁴⁴.

Un meta-análisis de 26 estudios de casos y controles reportó una asociación significativa entre tener un familiar de primer grado con EP y el riesgo de desarrollar la enfermedad (RM agrupada = 3.23)⁵. En ese mismo reporte, el meta-análisis de 19 estudios de casos y controles concluyó que el antecedente de un familiar con EP en cualquier grado de parentesco está también asociado con un riesgo alto de EP (RM = 4.45)⁵. Sin embargo, los estudios en que se basó el meta-análisis tienen la limitación de que solamente se interrogó sobre la presencia o ausencia de familiares con EP, sin verificar si fueron diagnosticados correctamente. Así, se ha propuesto que el diagnóstico de EP se puede catalogar como definitivo cuando es realizado por médicos en un Centro Especializado de Enfermedad de Parkinson y Trastornos de Movimiento, probable

cuando es realizado por un neurólogo y posible cuando es realizado por otro tipo de médico⁴⁶.

Hasta donde sabemos, son pocos los estudios que indagaron sobre la certidumbre del diagnóstico de EP en un familiar. En uno de ellos se definieron los criterios para determinar si los antecedentes de EP declarados tenían un nivel de certeza definitivo, probable, posible o incierto, dependiendo de la información aportada por los participantes; por ejemplo, si tomaba levodopa o si había sido diagnosticado por un neurólogo⁴⁵. Con esta información se concluyó que el riesgo de desarrollar EP fue 2.3 veces mayor entre los parientes en primer grado de los pacientes con EP que en los familiares de los controles⁴⁵. Pero en otro estudio no se usaron criterios para comprobar la certidumbre del diagnóstico, sino que solo se hizo la pregunta general: "¿Cómo se enteró del diagnóstico de su familiar?", cuya respuesta no garantiza la fiabilidad del antecedente familiar de EP⁴². En este último estudio se encontró que el riesgo de desarrollar la EP fue 14.5 veces mayor entre los parientes (primero, segundo y tercer grado) de los pacientes que, en los familiares de los controles⁴², lo cual podría deberse a un sesgo de sobreestimación por el uso de un criterio muy laxo para verificar el antecedente familiar.

Posibles sesgos en los estudios de factores de protección asociados a la EP

Consumo de tabaco

El consumo de tabaco se ha vinculado con una disminución del 40 al 50% en la probabilidad de desarrollar la EP^{47,48}. Un meta-análisis (26 estudios de casos y controles y 7 de cohorte) encontró que el consumo de tabaco se asocia a una reducción significativa del riesgo de EP (RM agrupada = 0.44)⁵. Un estudio de casos y controles ha descrito que la duración del tabaquismo es más importante que la intensidad, pues esta última no se asoció

significativamente con la EP⁴⁹. Sin embargo, no se definieron con precisión los términos de duración e intensidad⁴⁹. Por otro lado, un estudio de casos y controles halló que tanto la intensidad como la duración contribuyen a la reducción del riesgo de EP, definiendo intensidad como la cantidad promedio de cigarrillos por día en el periodo de tabaquismo, y duración como la cantidad de años desde el inicio del tabaquismo hasta el año de diagnóstico de EP o hasta el año de cese del tabaquismo, restando los años en los que no se haya fumado⁵⁰.

El número de paquetes de cigarrillos consumidos por año es una unidad de medida muy utilizada en estudios de enfermedades respiratorias asociadas al tabaquismo⁵¹. El índice tabáquico se define como el número de paquetes de 20 cigarrillos consumidos por día multiplicado por los años de consumo⁵¹. En varios estudios un mayor índice tabáquico ha sido asociado a un menor riesgo de desarrollar EP, es decir, hay una relación dosis-respuesta en la reducción de riesgo^{12,48,49,52}. Valorar la asociación protectora del tabaco con el desarrollo de EP mediante parámetros como el índice tabáquico ha sido considerado en algunos estudios de tipo meta-análisis⁴⁸, pero no en todos, pues algunos sólo consideran la presencia o ausencia del tabaquismo⁵. Para tener mayor confiabilidad de la información obtenida es recomendable utilizar parámetros cuantitativos, como el índice tabáquico, pues para obtenerlo necesariamente se requieren datos que valoran tanto la intensidad como la duración del hábito de fumar. Mediante el índice paquetes-año se podría valorar una probable relación dosis-respuesta, que arrojaría resultados más confiables que la simple afirmación o negación de fumar. Asimismo, el índice tabáquico podría tomarse como modelo para crear unidades que valorasen de manera cuantitativa la exposición a pesticidas o solventes en estudios epidemiológicos. Entre las hipótesis para explicar la asociación

inversa entre el tabaquismo y el riesgo de EP, se ha planteado que las personas con predisposición a desarrollar EP tienen una personalidad con baja tendencia a buscar sensaciones novedosas, lo que desalienta el tabaquismo en las etapas iniciales de su vida adulta⁴⁹. Por otro lado, hay evidencias de que los fumadores tienen más probabilidades de dejar de fumar durante la fase prodrómica de la EP⁵³, posiblemente por la presencia de síntomas no motores, como la anosmia⁷. Puesto que esta fase puede comenzar al menos 10 años antes del inicio de los síntomas motores que sirven como criterio diagnóstico^{7,55}, el considerar como no fumadores a los individuos que no han tenido el hábito tabáquico durante los 10 años previos a la entrevista podría ocasionar un sesgo en los estudios que valoran el tabaquismo como factor protector asociado al desarrollo de EP.

›Consumo de cafeína

Numerosos estudios prospectivos han mostrado una asociación inversa entre el consumo de cafeína y el riesgo de desarrollar la EP⁸, lo cual ha sido apoyado en modelos animales de EP en los que la cafeína claramente protege del daño ocasionado por diversas neurotoxinas dopaminérgicas⁸. Un meta-análisis (6 estudios de casos y controles, y 7 estudios de cohorte) halló que el consumo de café se asoció a un menor riesgo de desarrollar EP, alcanzando su efecto máximo con el consumo de 3 tazas de café al día⁵⁶. Otro meta-análisis encontró que la ingesta de café actúa de forma independiente del consumo de tabaco en la reducción del riesgo de la EP⁵⁷. La asociación inversa entre el consumo de cafeína y el menor riesgo de EP se ha atribuido a su capacidad para prevenir la neurodegeneración dopaminérgica mediante el bloqueo competitivo de los receptores de adenosina de tipo A2A en el SNC, hipótesis que ha sido apoyada por estudios en varios modelos preclínicos de la EP⁸.

Sin embargo, en un estudio doble ciego controlado con placebo se encontró que la cafeína también ejerce un efecto terapéutico en individuos con EP ya diagnosticada⁵⁸. Así, cuando se añadió cafeína en dosis bajas al tratamiento convencional con levodopa los pacientes experimentaron una reducción significativa de la bradicinesia y la rigidez, lo cual sugirió que el aparente efecto protector de la cafeína reportada en los estudios epidemiológicos podría deberse en realidad a su capacidad de atenuar los síntomas motores, ocasionando un retraso en su diagnóstico⁵⁸. La acción terapéutica de la cafeína ha sido apoyada por un estudio realizado en un grupo de pacientes con EP recién diagnosticada. Durante los 4 años de seguimiento se vio que entre los altos consumidores de cafeína hubo un retraso en el inicio del tratamiento con levodopa, un menor requerimiento de las dosis diarias equivalentes de levodopa y un menor puntaje en la subescala III de síntomas motores de la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson⁵⁹. Por ende, en futuros estudios epidemiológicos de casos y controles lo ideal sería clasificar como consumidores de cafeína solo a quienes tenían este hábito 5 años o más antes de la fecha del diagnóstico.

›Consumo de antiinflamatorios no esteroideos

En un meta-análisis de 7 estudios se encontró una asociación inversa entre el riesgo de EP y el consumo de medicamentos AINEs diferentes a la aspirina⁹, mientras que en un estudio prospectivo la asociación solo fue significativa para el consumo de ibuprofeno, pero no de otros AINEs, incluyendo la aspirina¹⁰.

La aparente acción protectora de los AINEs ha sido atribuida a su capacidad de atenuar los procesos inflamatorios cerebrales que se han vinculado con la neurodegeneración³. Por otro lado, hay algunos estudios de casos y controles^{12,13} y prospectivos¹¹ que no han encontrado dicha asociación, lo cual

ha sido respaldado por dos meta-análisis, uno de 17 estudios, que en conjunto abarcó una población de casi 2.5 millones de personas y 14,713 pacientes con EP¹⁴, y otro cuyo diseño incluyó el análisis dosis-respuesta del consumo de AINEs¹⁵. Puesto que el dolor en la espalda y la articulación del hombro es un síntoma frecuente secundario a la rigidez muscular en la etapa que antecede al diagnóstico de la EP^{60,61}, existe la posibilidad de que se prescriban AINEs para aliviar esta condición. Así, un estudio descriptivo con 114 pacientes reportó que el 31% presentó dolor músculo-esquelético durante la fase prodrómica de la enfermedad, en particular en cuello, hombro y espalda⁶². Destaca el hecho de que el dolor de hombro usualmente se presentaba antes del inicio de los síntomas de la EP y, por lo general, correspondía al lado del cuerpo donde los síntomas motores tenían la máxima severidad⁶². Considerando que el dolor músculo-esquelético en la fase prodrómica podría ser un motivo de prescripción de AINEs, para evaluar su posible asociación con el riesgo de EP se deberían excluir todos aquellos casos en los que el tratamiento con estos analgésicos haya iniciado en los 10 años previos al diagnóstico, pues de no hacerlo así se podría incurrir en un sesgo de causalidad inversa. Cabe señalar que los estudios donde los AINEs se asociaron con menor riesgo de EP no controlaron este posible sesgo.

›Estreñimiento y depresión

En varios estudios el estreñimiento y la depresión han sido reportados como factores de riesgo para desarrollar la EP^{5,63,64}. Sin embargo, durante los pasados 15 años se han acumulado evidencias de que estos trastornos son en realidad manifestaciones clínicas tempranas de la EP, que pueden iniciar en el transcurso de los 10 años previos a los trastornos motores, motivo por el cual se han propuesto como marcadores de la fase prodrómica^{4,65}.

En la actualidad solo es posible establecer un diagnóstico durante la etapa de la EP en que ya son patentes los síntomas motores, el sesgo de causalidad inversa explicaría por qué los síntomas no motores han sido considerados factores de riesgo de la EP en algunas investigaciones⁵⁻⁷, mientras que en otras han sido clasificados como síntomas prodrómicos^{65,66}. Estas discrepancias son un excelente ejemplo de las implicaciones que tiene considerar o no los criterios clínicos de la fase prodrómica de la EP en los estudios epidemiológicos encaminados a identificar los factores asociados a ella.

Discusión

La evidencia indica que diversos factores pueden jugar un papel importante en la etiología de la EP; sin embargo, esta línea de investigación se ha visto obstaculizada por los muchos desafíos que enfrentan los estudios epidemiológicos para controlar los sesgos metodológicos inherentes, algunos de los cuales se resumen en el [tabla 1](#).

Tabla 1. Posibles causas de sesgos en estudios epidemiológicos de factores asociados a EP

No aplicar pruebas para excluir la información obtenida de participantes con deterioro cognitivo.
Incluir individuos cuyo diagnóstico de EP no fue confirmado por un médico neurólogo.
Falta de estimación de la intensidad y duración de los factores asociados a la EP (ejemplo: antecedente de tabaquismo positivo o negativo en vez de estimar el índice tabáquico).
Escasa verificación de los antecedentes de EP en los familiares, omitiendo pedir información que pueda otorgar más certeza de su diagnóstico (ejemplos: si el familiar fue diagnosticado por un neurólogo o tomaba levodopa).
Causalidad inversa al no considerar que los posibles factores asociados a la EP podrían ser consecuencia y no causa de la enfermedad (por ejemplo: estreñimiento, depresión, traumatismos craneoencefálicos y prescripción de AINEs para tratar el dolor músculo-esquelético durante los 10 años que preceden al diagnóstico).

A pesar de sus limitaciones, es importante continuar realizando este tipo de estudios ya que la identificación de los factores de riesgo y protección permitirá emitir recomendaciones para prevenir el incremento acelerado de la EP¹.

Para reducir los sesgos al investigar los factores asociados a la EP, el punto de inicio de la enfermedad no debería ser la fecha del diagnóstico con los criterios neurológicos establecidos sino el momento de la aparición del primer síntoma motor cardinal, pues un estudio concluyó que la edad promedio de inicio de la EP asentada en los registros médicos era significativamente más tardía que la reportada por el propio paciente⁶⁷. Desde una perspectiva más estricta, para los estudios epidemiológicos de asociación solamente deberían de considerarse los factores que ocurrieron antes de manifestarse los síntomas no motores que caracterizan la fase prodrómica.

Se ha sugerido que la fase prodrómica de la EP tiene en promedio una duración de 10 años, pero puede variar en cada individuo, pudiendo alargarse hasta más de 20 años^{4,65}. Por ejemplo, se ha hallado que el riesgo de caídas es alto durante la década previa al diagnóstico de EP, mientras que el riesgo de fracturas de cadera se remonta hasta 15 años antes del diagnóstico⁴⁰. Además, en una encuesta realizada en una cohorte de 115 pacientes con EP, un porcentaje alto tuvo la autopercepción de que padecieron hiposmia, dolor músculo-esquelético y depresión 7 años o más antes de su diagnóstico⁶². Inclusive, se ha reportado que algunos síntomas prodrómicos, como el estreñimiento y el trastorno conductual del sueño MOR, pueden presentarse hasta 20 años antes del diagnóstico de EP⁵⁵. Con base en lo anterior, los estudios epidemiológicos futuros deberían de excluir de sus análisis aquellos factores vinculados con los síntomas prodrómicos, y que se presentaron durante los 10 años previos

al diagnóstico de la EP, para reducir el sesgo de causalidad inversa, pues algunos de los síntomas no motores de la enfermedad pueden confundirse con factores de riesgo, cuando en realidad son manifestaciones tempranas del proceso neurodegenerativo.

Conclusión

Es necesario llegar a un consenso en cuanto a la metodología de los estudios epidemiológicos de factores de riesgo y de protección asociados a la EP, para evitar o reducir sesgos. Para mayor veracidad, los antecedentes familiares de la EP deberían de ser confirmados o valorados de acuerdo a criterios que aumenten su certeza. De ser factible, se debería estimar la intensidad y duración de los factores asociados a la EP, como el consumo de tabaco y cafeína. Asimismo, para reducir el sesgo de

causalidad inversa, solo deberían de considerarse los factores previos al inicio de la fase prodrómica de la EP, que conservadoramente se estima que inicia unos 10 años antes del diagnóstico, por lo que este valor podría emplearse como punto de corte para definir cuáles factores se incluirán en el análisis estadístico de los estudios epidemiológicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Agradecemos a la Secretaría de Salud de México por el apoyo otorgado a Luis E. Parra-Medina para realizar su Servicio Social en Investigación en Salud en el laboratorio de Neurofisiología del CIR-UADY, del 1 de agosto de 2018 al 31 de julio de 2019.

Bibliografía

1. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2018; 8(s1): S3-S8. DOI: [10.3233/JPD-181474](https://doi.org/10.3233/JPD-181474)
2. Przedborski S. The two-century journey of Parkinson disease research. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18(4):251-259. DOI: [10.1038/nrn.2017.25](https://doi.org/10.1038/nrn.2017.25)
3. Caggiu E, Arru G, Hosseini S, Niegowska M, Sechi G, Zarbo IR, et al. Inflammation, infectious triggers, and Parkinson's disease. *Front Neurol* 2019; 10: 122. DOI: [10.3389/fneur.2019.00122](https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00122)
4. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17013. DOI: [10.1038/nrdp.2017.13](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13).
5. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2012; 72(6):893-901. DOI: [10.1002/ana.23687](https://doi.org/10.1002/ana.23687)
6. Martino R, Candundo H, Lieshout PV, Shin S, Crispo JAG, Barakat-Haddad C. Onset and progression factors in Parkinson's disease: A systematic review. *Neurotoxicology* 2017; 61: 132-141. DOI: [10.1016/j.neuro.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.04.003)
7. Chen H. The changing landscape of Parkinson epidemiologic research. *J Parkinsons Dis.* 2018; 8(1): 1-12. DOI: [10.3233/JPD-171238](https://doi.org/10.3233/JPD-171238).
8. Góngora-Alfaro JL. La cafeína como un fármaco preventivo de la enfermedad de Parkinson: evidencias epidemiológicas y sustrato experimental. *Rev Neurol* 2010; 50(4): 221-29. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.5004.2009563>
9. Gagne JJ, Power MC. Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis. *Neurology* 2010; 74(12): 995-1002. DOI: [10.1212/WNL.0b013e3181d5a4a3](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d5a4a3).
10. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2011; 76(10): 863-9. DOI: [10.1212/WNL.0b013e31820f2d79](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820f2d79)

11. Bornebroek M, de Lau LM, Haag MD, Koudstaal PJ, Hofman A, Stricker BH, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *Neuroepidemiology* 2007; 28(4): 193-6. <https://doi.org/10.1159/000108110>
12. Powers KM, Kay DM, Factor SA, Zabetian CP, Higgins DS, Samii A, et al. Combined effects of smoking, coffee, and NSAIDs on Parkinson's disease risk. *Mov Disord* 2008; 23(1): 88-95. DOI: [10.1002/mds.21782](https://doi.org/10.1002/mds.21782)
13. Becker C, Jick SS, Meier CR. NSAID use and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study. *Eur J Neurol* 2011; 18(11): 1336-42. DOI: [10.1111/j.1468-1331.2011.03399.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03399.x).
14. Poly TN, Islam MMR, Yang HC, Li YJ. Non-steroidal antiinflammatory drugs and risk of Parkinson's disease in the elderly population: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019; 75(1): 99-108. DOI: [10.1007/s00228-018-2561-y](https://doi.org/10.1007/s00228-018-2561-y)
15. Ren L, Yi J, Yang J, Li P, Cheng X, Mao P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs use and risk of Parkinson disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(37): e12172. DOI: [10.1097/MD.00000000000012172](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012172)
16. Manterola C, Quiroz G, Salazar P, García N. Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica. *Rev Med Clin Condes* 2019;30(1):36-49. DOI: [10.1016/j.rmcl.2018.11.005](https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2018.11.005)
17. Noordzij M, Hoofst L, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Systematic reviews and meta-analyses: when they are useful and when to be careful. *Kidney Int*. 2009;76(11):1130-6. DOI: [10.1038/ki.2009.339](https://doi.org/10.1038/ki.2009.339)
18. Melamed A, Robinson JN. Case-control studies can be useful but have many limitations: Study design: case-control studies. *BJOG*. 2019;126(1):23. DOI: [10.1111/1471-0528.15200](https://doi.org/10.1111/1471-0528.15200)
19. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002; 359(9302): 248-52. DOI: [10.1016/S0140-6736\(02\)07451-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07451-2)
20. Van der Mark M, Brouwer M, Kromhout H, Nijssen P, et al. Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environ Health Perspect* 2012; 120(3): 340-7. DOI: [10.1289/ehp.1103881](https://doi.org/10.1289/ehp.1103881)
21. Van Maele-Fabry G, Hoet P, Vilain F, Lison D. Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Int* 2012; 46: 30-43. DOI: [10.1016/j.envint.2012.05.004](https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.05.004)
22. Pezzoli G, Cereda E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2013; 80(22): 2035-41. DOI: [10.1212/WNL.0b013e318294b3c8](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318294b3c8)
23. Ahmed H, Abushouk AI, Gabr M, Negida A, Abdel-Daim MM. Parkinson's disease and pesticides: A meta-analysis of disease connection and genetic alterations. *Biomed Pharmacother* 2017; 90: 638-49. DOI: [10.1016/j.biopha.2017.03.100](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.100)
24. Gunnarsson LG, Bodin L. Parkinson's disease and occupational exposures: a systematic literature review and meta-analyses. *Scand J Work Environ Health*. 2017; 43(3): 197-209. DOI: [10.5271/sjweh.3641](https://doi.org/10.5271/sjweh.3641)
25. Engel LS, Checkoway H, Keifer MC, Seixas NS, Longstreth WT Jr, Scott KC, et al. Parkinsonism and occupational exposure to pesticides. *Occup Environ Med* 2001; 58(9): 582-9. DOI: [10.1136/oem.58.9.582](https://doi.org/10.1136/oem.58.9.582)
26. Feldman AL, Johansson AL, Nise G, Gatz M, Pedersen NL, Wirdefeldt K. Occupational exposure in parkinsonian disorders: a 43-year prospective cohort study in men. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17(9): 677-82. DOI: [10.1016/j.parkreldis.2011.06.009](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.06.009)
27. Ratner MH, Farb DH, Ozer J, Feldman RG, Durso R. Younger age at onset of sporadic Parkinson's disease among subjects occupationally exposed to metals and pesticides. *Interdiscip Toxicol* 2014; 7(3): 123-33. DOI: [10.2478/intox-2014-0017](https://doi.org/10.2478/intox-2014-0017)
28. Costello S, Cockburn M, Bronstein J, Zhang X, Ritz B. Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *Am J Epidemiol* 2009; 169(8): 919-26. DOI: [10.1093/aje/kwp006](https://doi.org/10.1093/aje/kwp006)
29. Breckenridge CB, Berry C, Chang ET, et al. Association between Parkinson's disease and cigarette smoking, rural living, well-water consumption, farming and pesticide use: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11(4): e015184. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151841>.
30. Nicoletti A, Vasta R, Mostile G, Nicoletti G, Arabia G, Iliceto G, et al. Head trauma and Parkinson's disease: results from an Italian case-control study. *Neurol Sci* 2017; 38(10): 1835-39. DOI: [10.1007/s10072-017-3076-5](https://doi.org/10.1007/s10072-017-3076-5)
31. Baugh CM, Stamm JM, Riley DO, Gavett BE, Shenton ME, Lin A, et al. Chronic traumatic encephalopathy:

- neurodegeneration following repetitive concussive and subconcussive brain trauma. *Brain Imaging Behav* 2012; 6(2): 244-54. DOI: [10.1007/s11682-012-9164-5](https://doi.org/10.1007/s11682-012-9164-5)
32. Stern RA, Daneshvar DH, Baugh CM, Seichepine DR, Montenigro PH, Riley DO, et al. Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. *Neurology* 2013; 81(13): 1122-9. DOI: [10.1212/WNL.0b013e3182a55f7f](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a55f7f)
 33. Meehan WP, Bachur RG. Sport-related concussion. *Pediatrics* 2009; 123(1): 114-23. DOI: [10.1542/peds.2008-0309](https://doi.org/10.1542/peds.2008-0309)
 34. Rowe BH, Eliyahu L, Lowes J, Gaudet LA, Beach J, Mrazik M, et al., Concussion diagnoses among adults presenting to three Canadian emergency departments: Missed opportunities. *Am J Emerg Med*. 2018; 36(12): 2144-51. DOI: [10.1016/j.ajem.2018.03.040](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.03.040)
 35. Jafari S, Etmnan M, Aminzadeh F, Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2013; 28(9): 1222-9. DOI: [10.1002/mds.25458](https://doi.org/10.1002/mds.25458)
 36. Crane PK, Gibbons LE, Dams-O'Connor K, Trittschuh E, Leverenz JB, Keene CD, et al. Association of traumatic brain injury with late-life neurodegenerative conditions and neuropathologic findings. *JAMA Neurol* 2016; 73(9): 1062-9. DOI: [10.1001/jamaneurol.2016.1948](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1948)
 37. Lolekha P, Phanthumchinda K, Bhidayasiri R. Prevalence and risk factors of Parkinson's disease in retired Thai traditional boxers. *Mov Disord* 2010; 25(12): 1895-901. DOI: [10.1002/mds.23210](https://doi.org/10.1002/mds.23210)
 38. Marras C, Hincapié CA, Kristman VL, Cancelliere C, Soklaridis S, Li A, et al. Systematic review of the risk of Parkinson's disease after mild traumatic brain injury: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95(3 Suppl): S238-44. DOI: [10.1016/j.apmr.2013.08.298](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.08.298)
 39. Fasano A, Canning CG, Hausdorff JM, Lord S, Rochester L. Falls in Parkinson's disease: A complex and evolving picture. *Mov Disord* 2017; 32(11): 1524-36. DOI: [10.1002/mds.27195](https://doi.org/10.1002/mds.27195)
 40. Nyström H, Nordström A, Nordström P. Risk of injurious fall and hip fracture up to 26 Y before the diagnosis of Parkinson disease: nested case-control studies in a nationwide cohort. *PLoS Med* 2016; 13(2): e1001954. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001954>
 41. Smargiassi A, Mutti A, De Rosa A, De Palma G, Negrotti A, Calzetti S. A case-control study of occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease in the Emilia-Romagna region of Italy. *Neurotoxicology* 1998; 19(45):709-12.
 42. Werneck AL, Alvarenga H. Genetics, drugs and environmental factors in Parkinson's disease: a case-control study. *Arq Neuro Psiquiatr* 1999; 57(2B): 347-55. DOI: [10.1590/s0004-282x1999000300001](https://doi.org/10.1590/s0004-282x1999000300001)
 43. Rybicki BA, Johnson CC, Peterson EL, Kortsha GX, Gorell JM. A Family History of Parkinson's disease and its effect on other PD risk factors. *Neuroepidemiology* 1999; 18(5): 2708. DOI: [10.1159/000026222](https://doi.org/10.1159/000026222)
 44. Shino MY, McGuire V, Van Den Eeden SK, Tanner CM, Popat R, Leimpeter A, et al. Familial aggregation of Parkinson's disease in a multiethnic community-based case-control study. *Mov Disord*. 2010; 25(15): 2587-94. DOI: [10.1002/mds.23361](https://doi.org/10.1002/mds.23361)
 45. Marder K, Tang MX, Mejia H, Alfaro B, Côté L, Louis E, et al. Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study. *Neurology* 1996; 47(1): 155-60. DOI: [10.1212/wnl.47.1.155](https://doi.org/10.1212/wnl.47.1.155)
 46. Zorzon M, Capus L, Pellegrino A, Cazzato G, Zivadinov R. Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy. *Acta Neurol Scand* 2002; 105(2): 77-82. DOI: [10.1034/j.1600-0404.2002.1o040.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.1o040.x)
 47. Ma C, Liu Y, Neumann S, Gao X. Nicotine from cigarette smoking and diet and Parkinson disease: a review. *Transl Neurodegener* 2017; 6: 18. DOI: [10.1186/s40035-017-0090-8](https://doi.org/10.1186/s40035-017-0090-8)
 48. Li X, Li W, Liu G, Shen X, Tang Y. Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2015; 61(3): 510-6. DOI: [10.1016/j.archger.2015.08.004](https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.08.004)
 49. Chen H, Huang X, Guo X, Mailman RB, Park Y, Kamel F, et al. Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2010; 74(11): 878-84. DOI: [10.1212/WNL.0b013e3181d55f38](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d55f38)
 50. Van der Mark M, Nijssen PC, Vlaanderen J, Huss A, Mulleners WM, Sas AM, et al. A case-control study of the protective effect of alcohol, coffee, and cigarette consumption on Parkinson disease risk: time-since-cessation

- modifies the effect of tobacco smoking. *PLoS One* 2014; 9(4): e95297. DOI: [10.1371/journal.pone.0095297](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095297)
51. Hanagiri T, Sugio K, Mizukami M, Ichiki Y, Sugaya M, Yasuda M, et al. Significance of smoking as a postoperative prognostic factor in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3(10): 1127-32. DOI: [10.1097/JTO.0b013e318186fafb](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318186fafb)
 52. Hancock DB, Martin ER, Stajich JM, Jewett R, Stacy MA, Scott BL, et al. Smoking, caffeine, and nonsteroidal antiinflammatory drugs in families with Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64(4): 576-80. DOI: [10.1001/archneur.64.4.576](https://doi.org/10.1001/archneur.64.4.576)
 53. Allam MF, Campbell MJ, Hofman A, Del Castillo AS, Fernández-Crehuet Navajas R. Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies. *Mov Disord* 2004; 19(6): 614-21. DOI: [10.1002/mds.20029](https://doi.org/10.1002/mds.20029)
 54. Ritz B, Ascherio A, Checkoway H, Marder KS, Nelson LM, Rocca WA, et al. Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64(7): 990-7. DOI: [10.1001/archneur.64.7.990](https://doi.org/10.1001/archneur.64.7.990)
 55. Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol* 2010; 67(7): 798-801. DOI: [10.1001/archneurol.2010.135](https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.135)
 56. Qi H, Li S. Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14(2): 430-9. DOI: [10.1111/ggi.12123](https://doi.org/10.1111/ggi.12123)
 57. Liu R, Guo X, Park Y, Huang X, Sinha R, Freedman ND, et al. Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women. *Am J Epidemiol* 2012; 175(11): 1200-7. DOI: [10.1093/aje/kwr451](https://doi.org/10.1093/aje/kwr451)
 58. Postuma RB, Lang AE, Munhoz RP, Charland K, Pelletier A, Moscovich M, et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2012; 79(7): 651-8. DOI: [10.1212/WNL.0b013e318263570d](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318263570d)
 59. Moccia M, Erro R, Picillo M, Vitale C, Longo K, Amboni M, et al. Caffeine consumption and the 4-year progression of de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 32: 116-19. DOI: [10.1016/j.parkreldis.2016.08.005](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.08.005)
 60. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(4): 36876. DOI: [10.1136/jnnp.2007.131045](https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045)
 61. Stamey W, Davidson A, Jankovic J. Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson disease. *J Clin Rheumatol* 2008; 14(4): 253-4. DOI: [10.1097/RHU.0b013e3181826d43](https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181826d43)
 62. Walter U, Kleinschmidt S, Rimmele F, Wunderlich C, Gemende I, Benecke R, et al. Potential impact of self-perceived prodromal symptoms on the early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol* 2013; 260(12): 3077-85. DOI: [10.1007/s00415-013-7125-6](https://doi.org/10.1007/s00415-013-7125-6)
 63. Svensson E, Henderson VW, Borghammer P, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Constipation and risk of Parkinson's disease: A Danish population-based cohort study. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 28: 18-22. DOI: [10.1016/j.parkreldis.2016.05.016](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.05.016)
 64. Wang S, Mao S, Xiang D, Fang C. Association between depression and the subsequent risk of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 86: 186-92. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2018.05.025](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.05.025)
 65. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30(12): 1600-11. DOI: [10.1002/mds.26431](https://doi.org/10.1002/mds.26431)
 66. Klingelhoefer L, Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease--the gut-brain axis and environmental factors. *Nat Rev Neurol* 2015; 11(11): 625-36. DOI: [10.1038/nrneurol.2015.197](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.197)
 67. Reider CR, Halter CA, Castelluccio PF, Oakes D, Nichols WC, Foroud T, et al. Reliability of reported age at onset for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18(3): 275-9. DOI: [10.1002/mds.10391](https://doi.org/10.1002/mds.10391)

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

Trastornos miotónicos. Revisión sistemática sobre aspectos físicos y su respuesta al ejercicio

Brea-Folgar Alesandra¹, Taboada-Iglesias Yaiza^{1,2}

¹Facultad de Fisioterapia. Universidad de Vigo, Pontevedra, España.

²Facultad de Ciencias de la Educación y del Deporte. Grupo de Investigación. GIES-10(DE-3), Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS Galicia Sur), SERGAS-U VIGO (España).

Correspondencia: Dra. Yaiza Taboada-Iglesias. Facultad de Fisioterapia. Campus A Xunqueira s/n. CP:36005. Pontevedra. España

E mail: yaitaboada@uvigo.es

Recibido 16-abril-2020

Aceptado 12-mayo-2020

Publicado 31-julio-2020

Resumen

Introducción: los trastornos miotónicos son enfermedades neuromusculares que presentan como síntoma principal la miotonía y, en función de la afectación, se pueden comprometer ciertas actividades de la vida diaria. Los pacientes con este síntoma a menudo se quejan de rigidez que puede empeorar con el frío o la fatiga, pero algunos estudios afirman que esta sintomatología mejora con la activación repetida del músculo. Por ello, el objetivo del estudio fue el de analizar las características físicas, así como su respuesta al ejercicio de los TM heredados.

Desarrollo: En el mes de diciembre de 2018 se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Medline, Scopus y Cinahl. Se obtuvieron un total de 15 artículos después de aplicar los criterios de selección divididos en tres apartados: valoración de las capacidades físicas y funcionales, valoración de la miotonía y efecto de los programas de ejercicio.

Conclusión: La principal afectación que se encontró en los TM en la fuerza, pero el equilibrio, la marcha y rendimiento también se vieron alterados. Así mismo, el ejercicio moderado y habitual ayuda a mejorar las capacidades físicas, proporcionando una mayor calidad de vida. Sin embargo, se necesitan más estudios de alta calidad metodológica para comprobar estos hallazgos y comprender mejor qué tipo de movimiento de ejercicios son los más adecuados para las diferentes adquisiciones.

Palabras clave: capacidades físicas, ejercicio, miotonía, movimiento, prueba de ejercicio, trastornos miotónicos.

2020, Brea-Folgar A, et al.. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

Myotonic disorders. Systematic review of physical aspects and response to exercise

Abstract

Introduction: Myotonic disorders are neuromuscular diseases that present myotonia as the main symptom and, depending on the affection, certain activities of daily life can be compromised. Patients with this symptom often complain of stiffness that may worsen with cold or fatigue, but some studies claim that this symptomatology improves with repeated muscle activation. Therefore, the objective of the study was to analyze the physical characteristics, as well as their response to the exercise of the inherited TM. **Development:** In the month of December 2018 a systematic search was carried out in the PubMed, Medline, Scopus and Cinahl databases. A total of 15 articles were obtained after applying the selection criteria divided into three sections: assessment of physical and functional abilities, assessment of myotonia and effect of exercise programs. **Conclusion:** The main affection that was found in TM is in strength, but balance, gait and performance were also altered. Likewise, moderate and habitual exercise helps improve physical abilities, providing a better quality of life. However, more studies of high methodological quality are needed to verify these findings and to better understand which type of exercises are the most suitable for the different acquisitions.

Keywords: exercise, exercise test, movement, myotonia, myotonic disorders, physical abilities

Introducción

Los trastornos miotónicos (TM), en particular los heredados, son enfermedades neuromusculares que presentan como síntoma principal la miotonía; clínicamente se manifiesta como un retraso anormal en la relajación de los músculos después de una contracción voluntaria^{1,2}. Los TM distróficos presentan atrofia y debilidad muscular, mientras que los no distróficos no presentan atrofia y la debilidad es variable³. Dentro de los TM distróficos nos podemos encontrar dos tipos de miopatías, la distrofia miotónica tipo 1 (DM1) y distrofia miotónica tipo 2 (DM2)¹. Por otro lado, la clasificación de los TM no

distróficos no es tan exacta, debido a su variedad y la incapacidad de establecer una correlación entre clínica y alteración genética. Actualmente se dividen principalmente en dos grupos, alteraciones del canal cloruro (mutación en el gen CLCN1) donde se engloba la miotonía congénita, o del canal sódico (mutación en el gen SCN4A) que se divide principalmente en 3 subtipos: paramiotonía congénita, miotonía agravada por el potasio y parálisis periódica hipercalcémica¹.

Los pacientes con miotonía a menudo se quejan de rigidez² y en ocasiones empeora con el frío o la fatiga¹, pero algunos estudios como el de Miller²

afirman que esta sintomatología mejora con el ejercicio por la activación repetida del músculo, conocido como "fenómeno de calentamiento", a excepción de la paramiotonía donde, al realizar varias contracciones voluntarias seguidas empeora, siendo estas contracciones indoloras y asociadas a descargas miotónicas espontáneas.

El diagnóstico de un trastorno miotónico, no es siempre sencillo, ya que hay estudios que muestran que un 28% de los diagnósticos, no estaban previstos en el estudio clínico previo⁴. Sin embargo, cuando hay sintomatología, la miotonía es fácilmente demostrable mediante ciertos movimientos y pruebas físicas (EMG, conducción nerviosa, estimulación repetida y pruebas de ejercicio entre otras) pero su diagnóstico siempre se confirma con un análisis genético².

La presencia de miotonía puede comprometer ciertas actividades de la vida diaria como caminar, saludar con un apretón de manos, o abrir y cerrar los ojos en función de la afectación¹.

Es frecuente que las personas que padecen enfermedades neuromusculares progresivas lleven un estilo de vida más sedentario que sujetos sanos, provocando problemas secundarios a la propia enfermedad. Por tanto, los trastornos miotónicos no solo afectan al músculo sino pueden provocar problemas cardiovasculares, respiratorias y en las funciones cognitivas. El ejercicio de manera regular es un factor esencial en la salud general, proporcionando una mayor calidad de vida⁵. Además, se ha demostrado que en algunos trastornos miopáticos una rutina de ejercicio aeróbico puede proporcionar beneficios⁶.

Por todo ello, el objetivo de este trabajo es analizar las características físicas, así como su respuesta al ejercicio de los TM heredados. Incluyendo

únicamente los que presentan confirmación genética, debido a la gran diversidad de trastornos.

Material y método

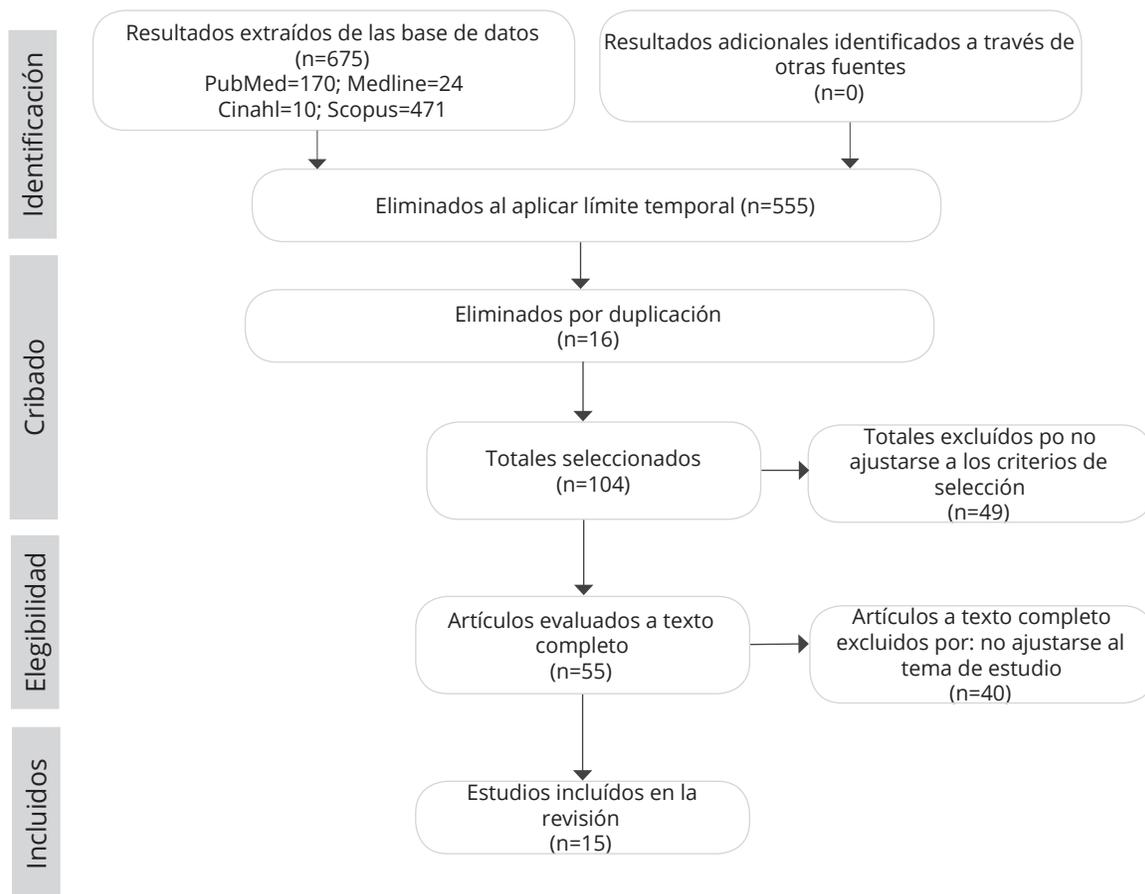
Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión sistematizada de la bibliografía en las siguientes bases de datos: *PubMed*, *Medline*, *Scopus* y *Cinahl* en diciembre de 2018. Se utilizaron los siguientes descriptores Medical Subject Headings (MeSH): "Myotonic Disorders", "Myotonia", "Exercise", "Exercise Test" y "Movement".

Al total de los artículos encontrados se aplicaron como criterios de inclusión, ser publicados a partir de 2014 y estar escritos en inglés, español, portugués y /o francés. Como criterios de exclusión estar repetidos en diferentes bases de datos, las revisiones, capítulos de libro, estudios de caso o series de casos, no disponer de texto completo, muestra animal, o no ajustarse al tema de estudio (estudios genético-bioquímicos, estudio de las alteraciones cardio-respiratorias o cognitivas-psicológicas, tratamientos farmacológicos u otro tema). Una vez aplicados los criterios, se seleccionaron un total de 15 artículos (figura 1). Por otra parte, para medir su calidad metodológica se aplicó la escala Jadad⁷.

Tabla 1. Criterios de selección

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Publicaciones a partir del año 2014	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Artículos repetidos en las diferentes bases de datos. ✓ Revisiones bibliográficas, capítulos de libro, estudios de casos/serie de casos y cartas al director. ✓ No texto completo. ✓ Muestra animal. ✓ No se ajustan al tema de estudio (estudios genético-bioquímicos, estudio de las alteraciones cardio-respiratorias o cognitivas-psicológicas, tratamientos farmacológicos u otro tema).
Escritos en inglés, español, portugués y francés	

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para selección de estudios



Resultados

Los resultados se estructurarán en 3 apartados: valoración de capacidades físicas y funcionales en los trastornos miotónicos, valoración de la miotonía y efecto de los programas de ejercicio.

Las características de los estudios se establecen en las [tablas 1, 2 y 3](#). La calidad metodológica registrada según la escala Jadad se considera baja en todos los artículos⁷ como podemos observar en la [tabla 4](#).

Tabla 2. Características de los artículos referentes a capacidades físicas y funcionales (tipo de estudio, muestra, variables y herramientas).

Estudio	Tipo de estudio	Muestra	Variable/Herramienta/Procedimiento
Hammarén, et al. ⁸ (2014)	Descriptivo transversal	GE: 51 DM1; 20♂ y 31♀; edad 41,3 años. GC: 220 sanos; 111♂ y 109♀; edad \bar{x} 37 años.	AM: MIRS. AE: ABC; preguntas sobre caídas. Marcha: 10m MÁX; 10COM. EQ: TUG; STEP. F isométrica: dinamómetro.
Hammarén, et al. ⁹ (2015)	Longitudinal prospectivo	GE: 46 DM1; 18 ♂ / 25 ♀; edad \bar{x} 41 años.	AE: ABC; RW-index; preguntas sobre caídas. AM: MIRS. F isométrica: Dinamómetro. Marcha: 10m MÁX; TUG. EQ: STEP
Bachasson, et al. ¹⁰ (2016)	C-experimental	GE: 22 DM1; 11♂ y 11♀; edad \bar{x} 42 años. GC: 20 sanos; 9♂ y 11♀; edad \bar{x} 44 años.	AE: ABC; RW-index; preguntas sobre caídas. AM: MIRS. F isométrica: Dinamómetro. Marcha: 10 m MÁX; TUG. EQ: STEP.
Solbakken, et al. ¹¹ (2016)	Descriptivo Transversal	GE: 38 DM1; 21♂ y 17♀; edad \bar{x} 39 años. Duración enfermedad: <11 años (n=10); 11-17 años (n=10); 18-27 años (n=10); > 27 años (n=8).	F: PMM (MRC modificada) Capacidad y movilidad: 6MWT; RIM; TUG. IMC: altura y peso. Reevaluación CTG: análisis de linfocitos.
Pucillo, et al. ¹² (2017)	Descriptivo Transversal	GE: 37 DM1 congénita; 49% ♂; CTG \bar{x} 1226,9; edad \bar{x} 7,4 años. GC: 27 sanos; 44% ♂; edad \bar{x} 9,7 años.	Tiempo: PFC Distancia: 6MWT o 2MWT. MCV: dinamómetro; calibrador de pellizco. F: miometría. CM: BOT-2. MM: rayos X de energía dual
Krokmark, et al. ¹¹ (2017)	Longitudinal prospectivo	GE: niños y niñas con DM1 congénita o infantil; 57-59% ♂; edad \leq 18; CTG \bar{x} 1167. 3 grupos (congénita grave, congénita leve y infantil) Son valorados en 3 momentos temporales (T1, T2 y T3). En T1 n=42; T2 n=56; T3 n=51. Dos cohortes, Cohorte 1: medidas en los 3 tiempos (n=39) Cohorte 2: T2 y T3 (n=51)	Escala de habilidad motora de Hammersmith. F: Miómetro.
Hayes, et al. ¹² (2018)	Descriptivo Transversal	GE: 25 DM1 congénita; 13♂ y 12♀; CTG>200; edad 0-13	Mediciones durante 7 días. Funcionalidad: 6MTW; ponerse de pie desde decúbito supino;10MTW. AF: monitor de actividad escalonada. MM: escáner Hologic.

C-experimental: Cuasiexperimental; GE: Grupo Estudio; DM1: Distrofia Miotónica tipo 1; ♂: hombres; ♀: mujeres; \bar{x} : media; GC: Grupo Control; n: número de sujetos; CTG: Citosina-Timina-Guanina; T: tiempo; AM: Afectación Muscular; MIRS: *Muscular Impairment Rating Scale*; AE: Autoevaluaciones; ABC: *Activities-Specific Balance Confidence*; 10 m MÁX: 10 metros a velocidad máxima; 10COM: 10 metros a velocidad cómoda; EQ: equilibrio; TUG: *Timed Up-and-Go test*; STEP: *Step test*; F: fuerza; RW-index: *Reported Walking index*; 6MWT: *Six-minute walk test*; DCP: *Desplazamiento del Centro de Presión*; PMM: *Pruebas Musculares Manuales*; MRC: *Medical Research Council*; RIM: *Rivermead Mobility Index*; IMC: *Índice de Masa Corporal*; PFC: *Pruebas Funcionales Cronometradas*; 2MTW: *Two-Minute Walk Test*; MCV: *Máxima Contracción Voluntaria*; CM: *Coordinación-Movimiento*; BOT-2: *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – 2nd edition*; MM: *Masa Magra*; 10MWT: *10 m-walk test*; AF: *Actividad Física*.

Tabla 3. Características de los artículos referentes a la valoración de la miotonía (tipo de estudio, muestra, variables y herramientas).

Estudio	Tipo de estudio	Muestra	Variable / Herramienta/ Procedimiento
Gawel, et al. ¹³ (2014)	C-experimental	GE 1: 32 DM1; 59% ♂; edad \bar{x} 35,8 años; GE 2: 28 con DM2; 39% ♂ ; edad \bar{x} 44,5 años.	PAMC: EMG/ENG. Prueba corta de ejercicio: estímulo supramaximo del nervio cubital + 10s ejercicio máximo posible el aductor del dedo meñique de la mano (ADM)+ estimulación aupramáxima (tiempo total 50s) Prueba corta con enfriamiento: enfriar el ADM a 20°C + protocolo prueba corta de ejercicio. Realizaron 3 ensayos de cada prueba.
Alejo, et al. ¹⁴ (2016)	Descriptivo Transversal	GE: 5 MC; 4♂ y 1♀; edad:8-39 años	PAMC: EMG; EE. Test de ejercicio corto de Streib y Fournier Test de ejercicio de larga duración de McManis y Kuntzer
Esposito, et al. ¹⁵ (2016)	C-experimental	GE: 13 DM1 inicio adulto; edad \bar{x} 37años; CTG \bar{x} 431. GC:13 sanos; edad \bar{x} 36 años.	F máx voluntaria: Cicloergómetro; EMG; MMG. 3 ensayos. Fmáx provocada eléctricamente: Cicloergómetro; EMG, MMG, EE (trenes de impulso). 3 ensayos. Repiten ambos protocolos dos veces.
Esposito, et al. ¹⁶ (2017)	ECA	GE: 14 ♂ DM1 adulta; edad \bar{x} 31 años. GC:14 ♂ sanos; edad \bar{x} 35 años.	MCV: Cicloergómetro; EMG; MMG. Contracción isométrica 3 s y relajación lo más rápido posible (MCV) + ejercicio de fatiga con contracciones voluntarias al 50% MCV hasta el agotamiento. reevalúan al acabar y a los 2, 5 y 10 minutos de finalizar.
Toth, et al. ¹⁷ (2015)	C-experimental	GE: 8 DM1; 3♂ y 5♀; edad \bar{x} 48,33 años; miotonía de agarre positiva. GC: 8 DM1; 4♂ y 4 ♀; edad \bar{x} 47,29 años; no miotonía de agarre.	Actividad cortical: RM. Ejercicio: Agarre 10s con la mano izquierda con ojos cerrados x 6 con descanso entre repeticiones Después se realizan movimientos pasivos de apertura y cierre. Estudian la activación cortical mediante 3 resonancias magnéticas funcionales (RMF): cuando aparece la miotonía de agarre (RMF1), después del fenómeno de calentamiento tras ejercicio activo repetido (RMF2) y con los movimientos pasivos de apertura y cierre (RMF3).

C-experimental: Cuasiexperimental; ECA: Ensayo Clínico Aleatorio; GE: Grupo Estudio; DM1: Distrofia Miotónica tipo 1; ♂: hombres; ♀: mujeres; \bar{x} : media; CTG: Citosina-Timina-Guanina; GC: Grupo Control; DM2: Distrofia Miotónica tipo 2; MC: Miotonía Congénita; PAMC: Potencial de Acción Muscular Compuesto; EMG: electromiograma; ENG: electroneurograma; EE: Estimulación Eléctrica; F: fuerza; MMG: mecanomiograma; MCV: Máxima Contracción Voluntaria; RM: Resonancia Magnética

Tabla 4. Características de los artículos referentes a los efectos de un programa de ejercicio (tipo de estudio, muestra, variables y herramientas) y la calidad metodológica obtenida.

Estudio	Tipo de estudio	Muestra	Variable / Herramienta/ Procedimiento	Jadad
Brady, et al. ¹⁸ (2014)	Longitudinal retrospectivo	GE: 31 DM1 adulta; 10♂ y 21♀; edad \bar{x} 39; CTG 100-500; activo (ejercicio + de 2 días a la semana). GC: 32 DM1 adulta; 16♂ y 16♀; edad \bar{x} 44; CTG 100-500; sedentario.	F: Dinamómetro. AF: Información, proporcionada por el paciente. Pretest: registro de fuerza en extensores de rodilla, flexores de codo y F de agarre de ambas manos con actividad o sedentarismo previo de un año de duración. Posttest: registro de fuerza a 4 grupos: Sedentarios que se mantienen sin actividad (n=18); Sedentarios que inician actividad (n=7); Activos que continúan actividad (n=17); Activos que dejan el ejercicio (n=7)	1/5
Cudia, et al. ¹⁹ (2016)	ECA (Estudio piloto)	GE: 8 DM1; 4♂ y 4♀; edad \bar{x} 53 años. GC: 8 DM1; 3♂ y 5♀; edad \bar{x} 48,75 años. Hospitalizados	PE: Cicloergómetro; EE. AM: MIRS. F: MRC. V + R: 6MWT; 10MWT. MM: RM. Protocolo GE: cicloergómetro + EE de cuádriceps, isquiotibiales, gemelos y tibial anterior (5 días/semana durante 15 días). Protocolo GC: F isométrica submáxima (5 días/semana durante 6 semanas) con bandas elásticas en los mismos músculos + cicloergómetro al 60% de la FCM.	1/5
Andersen, et al. ²⁰ (2017)	ECA	GE: 8 MC; 5♂ y 3♀; edad:18-75 años.	Condición física y carga de trabajo máxima: Cicloergómetro. Miotonía: 14 STEP; TUG; cronógrafo en ojos; cronómetro en mano. AE: MBS. Daño muscular: analítica en sangre de CK. (cada 2 semanas) Protocolo: 3días a la semana durante 10 semanas Cicloergómetro: progresión de 10 (primera semana) a 30 min (a partir de tercera semana) Control con pulsómetro	2/5

ECA: Ensayo Clínico Aleatorio; GE: Grupo Estudio; DM1: Distrofia Miotónica tipo 1; ♂: hombres; ♀: mujeres; \bar{x} : media; CTG: Citosina-Timina-Guanina; GC: Grupo Control; MC: Miotonía Congénita; EE: Estimulación Eléctrica; F: fuerza; RM: Resonancia Magnética; AF: Actividad Física; n: número de sujetos; PE: Programa de Ejercicio; AM: Afectación muscular; MIRS: *Muscular Impairment Rating Scale*; MRC: *Medical Research Council*; V: velocidad; R: resistencia; 6MWT: *Six-minute walk test*; 10MWT: 10 m-walk test; MM: Masa Magra; FCM : Frecuencia Cardíaca máxima; 14STEP: 14-step stair-test; TUG: *Timed Up-and-Go test*; AE: Autoevaluaciones; MBS: *Myotonia Behavior Scale*; CK: Creatina quinasa.

Tabla 5: Calidad metodológica. Escala Jadad.

Artículos	A	B	C	D	E	Total
Hammarén et al. (2014)	No	No	No	No	Sí	1/5
Hammarén et al. (2015)	No	No	No	Sí	Sí	2/5
Bachasson et al. (2016)	No	No	No	No	No	0/5
Solbakken et al. (2016)	No	No	No	No	No	0/5
Pucillo et al. (2017)	No	No	No	No	No	0/5
Kroksmark et al. (2017)	No	No	No	No	Sí	1/5
Hayes et al. (2018)	No	No	No	No	Sí	1/5
Gawel et al. (2014)	No	No	No	No	Sí	1/5
Alejo et al. (2016)	No	No	No	No	No	0/5
Esposito et al. (2016)	No	No	No	No	No	0/5
Esposito et al. (2017)	Sí	No	No	No	No	1/5
Toth et al. (2015)	No	No	No	No	Sí	1/5
Brady et al. (2014)	No	No	No	No	Sí	1/5
Cudia et al. (2016)	Sí	No	No	No	No	1/5
Andersen et al. (2017)	Si	No	No	No	Si	2/5

A: se describe como aleatorizado?; B: se describe como doble ciego?; C: Se describe el método de aleatorización y es adecuado?; D: Se describe el método de cegamiento y es adecuado?; E: Describe pérdidas de seguimiento y abandono?

Valoración de capacidades físicas y funcionales

Entre las investigaciones que se centraron en la valoración se encuentra el estudio de Hammarén, et al.⁸ sobre sujetos con DM1. Los pacientes fueron clasificados por su afectación muscular según *Muscular Impairment Rating Scale* (MIRS), en la que 32 obtuvieron una puntuación ≥ 4 (mayor % hombres). Estos autores registraron, en la autoevaluación inicial, menores valores en la *Activities-Specific Balance Confidence* (ABC) en los pacientes con DM1 comparado con los sujetos de referencia. Así mismo, el 37% se cayó 4 veces o más, el 45% dejaron de hacer alguna actividad por miedo y el 41% refirió miedo a caerse. En cuanto a los pacientes con mayor deficiencia muscular (MIRS ≥ 4) reflejaron más caídas y mayor miedo. A continuación, realizaron las pruebas físicas (los 10 metros (m) de caminata, *Step test* (STEP) y *Timed Up-and-Go test* (TUG)) en las que el grupo DM1 presentó mayor afectación que el grupo control (GC). Los pacientes con menor deficiencia muscular (MIRS ≤ 3) registraron mejor movilidad en la caminata. En cuanto a la F isométrica el grupo DM1 reflejan una mayor afectación de dorsiflexores de tobillo y flexores de rodilla (F=52% y 53% respectivamente) detectando que la frecuencia de caída aumentaba su riesgo hasta un 15% cuando los dorsiflexores de tobillo registraban una disminución de 10 Newton.

En esta misma línea Hammarén, et al.⁹ investigan los cambios en un periodo de 5 años en la F, marcha y equilibrio (EQ) y la confianza en el equilibrio y caídas de pacientes con DM1.

El grado MIRS no mejoró en ningún paciente y 13 pacientes empeoraron. Se registró un descenso en la F muscular especialmente en los dorsiflexores de tobillo (disminución media del 12%), y no tan marcada en flexores de cadera, flexores de rodilla y extensores de rodilla. Los hombres registraron un empeoramiento más marcado, menos en los

flexores de cadera. La marcha y el equilibrio también empeoraron, teniendo los hombres peor resultado, pero la diferencia no fue significativa. Establecieron una correlación moderada entre los cambios en EQ basado en pruebas de rendimiento (STEP) y los cambios en la F. La confianza en el EQ también se vio afectada (ABC con disminución media de -7 puntos); así como un aumento en la dificultad para caminar (86% informan de dificultades) y peses a no aumentar el número de caídas por persona, si aumenta el número de personas que se cayeron al menos una vez, con aumento del miedo a caerse también (del 37% inicial al 63%).

Bachasson, et al.¹⁰ compararon pacientes con DM1 y un GC sano en cuanto a la marcha, estabilidad postural, miotonía y debilidad muscular. El grupo DM1 presentó un porcentaje de F muscular más bajo (flexores plantares de tobillo, dorsiflexores de tobillo, flexores de cadera, extensores de rodilla y flexores de cuello). La miotonía de empuñadura no se pudo correlacionar con ninguna variable. En cuanto a la marcha, el grupo DM1 registró una distancia más corta de caminata en *Six-Minute Walk Test* (6MTW), presentó velocidad de marcha significativamente más baja, frecuencia y longitud más pequeña en la zancada, mayor aceleración de miembros inferiores en dirección mediolateral y mostraron patrones de marcha irregular y asimétrica (mayores en dirección vertical y anteroposterior). Las alteraciones registradas se pudieron correlacionar con las alteraciones de la F muscular a excepción de la F en flexores de cadera.

Solbakken, et al.¹¹ investigan si los músculos del tronco en pacientes con DM1 están afectados y en qué medida, valorando la progresión del deterioro muscular. Relacionaron la F con el EQ, movilidad y capacidad de caminar. En cuanto a la F, los músculos más afectados fueron los flexores de cuello y tronco, seguido de una debilidad

moderada de extensores de espalda y leve de flexores de codo y flexores y extensores de rodilla. El 52,6% de los participantes presentaban una debilidad severa en flexión de tronco y el 42,1% en flexión de cuello; la F de los grupos muscular se ve más afectada con el paso de los años. Por otro lado, encontraron correlación entre la capacidad de caminar y el equilibrio con los músculos del tronco.

Aplicando pruebas funcionales cronometradas (PFC), Pucillo, et al.¹² hallaron que los pacientes con DM1 obtienen menor rendimiento que los sujetos sanos, así como en el 6MWT y en los dos primeros minutos del 6MWT. También destacaron menor F en dorsiflexores de tobillo y aductores de hombro en pacientes con DM1.

Continuando con la F y la función motora (FM) Kroksmark, et al.¹³ estudian si hay relación de estas variables con la edad, sexo o gravedad de la enfermedad en pacientes con DM1 desde edades tempranas. Los resultados muestran una importante mejora en la FM en ambos sexos hasta los 6 años de vida, alargable con menos intensidad hasta los 10 años donde alcanza un estancamiento y cerca de los 20 años empieza a verse afectada, siendo la edad la variable que significativamente predice el deterioro. En cuanto a la F isométrica los resultados muestran un deterioro importante en dorsiflexores de tobillo.

La actividad física de niños con DM1 congénita y su relación con la clínica, fue analizada por Hayes, et al.¹⁴. Registraron 19.2 horas de inactividad. Y del tiempo de actividad, el 51. El porcentaje fue de nivel medio, el 33.19% nivel bajo y el 16.1% de nivel alto. Pudieron relacionar el tiempo en actividad alta con el IMC, la edad y la MM; registrando menos tiempo en actividades de nivel alto cuanto mayor sean estos parámetros.

Valoración de la miotonía

Para el estudio de la miotonía, Gawel, et al.¹⁵ analizaron los resultados obtenidos en pruebas cortas de ejercicio con y sin enfriamiento para establecer un diagnóstico diferencial entre DM1 y DM2. Se centraron en el aductor del dedo meñique de la mano con estimulación del nervio cubital. Encontraron diferencias significativas entre los valores de ambos grupos inmediatamente después del ejercicio y los obtenidos en las estimulaciones repetidas. La disminución más marcada del potencial de acción muscular compuesto (PAMC) se registró en la primera estimulación del grupo DM1 después del esfuerzo máximo de 10 s. En las otras dos series no fue tan significativa. Por otro lado, en la DM2 no registraron ningún descenso en ese mismo momento, observaron un ligero aumento. De igual modo a los 50 s registraron un ligero descenso en DM1 y un ligero aumento en DM2. En la prueba de ejercicio con enfriamiento también registran en DM1 un descenso en la primera estimulación después del ejercicio y en la DM2 un aumento.

Alejo-González, et al.¹⁶ analizaron los cambios electrofisiológicos musculares (PAMC) en pacientes con miotonía congénita (MC), a partir test electrofisiológicos de ejercicio de corta y larga duración en el ADM de la mano y en el abductor del pulgar del pie, como alternativa al diagnóstico genético. En el ejercicio corto, el PAMC registra un aumento máximo del 4.84% y un decremento del 17.43%. En el ejercicio largo un aumento máximo del 9.17% y un decremento del -17.43%. No encontraron diferencias significativas en el incremento entre el antes y después de ambos test. El 100% de los pacientes presentaron descargas miotónicas y las pruebas de estimulación repetida resultaron negativas. Estos resultados muestran el fenómeno de calentamiento posterior al ejercicio. Por otro lado, los componentes de retraso

electromecánico en la contracción y relajación en la DM1 fueron estudiados por Esposito, et al.¹⁷, a la vez que comparan la duración de los retrasos con sujetos sanos. Estudiaron dos tipos de F del tibial anterior y del vasto lateral, F máxima provocada eléctricamente (FME) y la máxima contracción voluntaria (MCV). En el EMG de ambas contracciones se obtuvo un valor significativamente menor en la activación eléctrica del tibial anterior y el vasto lateral en DM1. Con la señal del mecanomiograma, determinaron el desplazamiento máximo de las fibras al inicio y final de la contracción, fueron menores en DM1 en los dos músculos y en ambas contracciones. Por otro lado, los valores del pico de FME y la MCV siempre fueron más altos en sujetos sanos. En general ambos músculos del grupo DM1 registran retrasos significativamente más largos.

Posteriormente, Esposito, et al.¹⁸ comparan los componentes de retraso electromecánicos musculares de pacientes con DM1 con un GC sano durante el ejercicio de fatiga y su vuelta a la calma. Valoraron el vasto lateral del cuádriceps y tibial anterior. No registraron diferencias significativas en la duración del ejercicio de fatiga entre los grupos. Inicialmente los componentes de retrasos ya eran más marcados en el grupo DM1 y durante el ejercicio fueron mayores en ambos músculos (p de 0.03 a <0.001). En sujetos sanos la MCV fue mayor y se recuperó antes después del ejercicio de fatiga. La fatiga periférica tuvo un efecto más marcado en la relajación que en la contracción, especialmente en músculos distales.

En cuanto a la miotonía de agarre en pacientes con DM1, Toth, et al.¹⁹ registraron en el grupo sintomático de agarre una reducción de ésta después del fenómeno de calentamiento; así como una señal cortical más intensa en el área motora suplementaria y en el cortex del cíngulo

anterior dorsal, en la aparición de la miotonía que después del fenómeno de calentamiento. Mientras que el GC no presentó miotonía de agarre en ningún momento ni diferencias entre las activaciones corticales. No se encontró diferencia en el movimiento pasivo entre grupos.

Efecto de los programas de ejercicio

En cuanto al ejercicio, Brady, et al.²⁰ investigaron como repercute el ejercicio habitual en la mejora de la F muscular en pacientes con DM1, comparando pacientes activos con sedentarios. La F inicial del grupo activo fue mayor que el sedentario. Durante el estudio, la F de extensores de rodilla aumentó en el grupo que iniciaba actividad (+24.3%) y disminuyó en los que dejaron la actividad (-17.4%), manteniéndose similares en los grupos que no modificaron sus hábitos.

Autores como Cudia, et al.²¹ estudiaron la respuesta de pacientes con DM1 a un entrenamiento con estimulación eléctrica, midiendo F, resistencia y velocidad de la marcha. Los programas no supusieron ningún problema. El grupo con electroestimulación obtuvo una leve mejora de la F global, significativa en el tibial anterior (aumento del 23%) y mejoran la velocidad de la marcha. El GC registró también mejoras, pero no tan marcadas.

Por último, Andersen, et al.²² comprobaron si el entrenamiento aeróbico regular es seguro en pacientes con MC y en la miotonía. De los 8 pacientes, 6 completaron el entrenamiento, sin informe de daño muscular y niveles de creatina quinasa estables. La prueba de agotamiento después del programa reveló un aumento en el rendimiento físico del $9 \pm 10\%$ y en la carga de trabajo del $10 \pm 9\%$. La miotonía después del entrenamiento, no registró cambios significativos.

Discusión

Todos los participantes de los estudios seleccionados están confirmados genéticamente. En general, son muestras muy pequeñas que varían de 5-70 participantes.

La edad media encontrada de las muestras son: 7.4 años de Pucillo, et al.¹², pasando por 35.8 años de Gawel, et al.¹⁵, hasta los 53 años de Cudia, et al.²¹. Los rangos de edad también son muy amplios desde < de 11 años a un rango de 18 a 75 años²².

A la hora de analizar el diseño de los estudios hay gran variedad lo que dificulta la comparación: mayoritariamente son cuasiexperimentales^{10,15,17,19} o descriptivos transversales^{8,11,12,14,16}, también obtuvimos algún ensayo clínico aleatorizado^{18,21,22} y varios longitudinales^{9,13,20}.

Mayoritariamente los estudios analizados investigaron los TM distróficos, ya que es la forma más frecuente de distrofia miotónica en adultos³, a excepción de Alejo, et al.¹⁶ y Andersen, et al.²² que estudiaron la MC.

Se registra que la F de pacientes con DM1 es inferior a la de sujetos sanos de edades similares^{8,10} y empeora con el paso del tiempo^{9,11}. Referente al género existe una afectación marcada en los hombres^{8,9}. Por tanto, es una variable a tener en cuenta debido a su influencia en las manifestaciones clínicas como demostraron Dogan, et al.²³ en su revisión, aunque en el estudio de Solbakken, et al.¹¹ no encuentren relación entre la F de los músculos flexores del tronco y el género.

Tres de los artículos analizados⁸⁻¹⁰ refutan que los TM tienen un predominio distal al registrar afectación sobre todo en dorsiflexores de tobillo ya demostrado por Mathieu, et al.²⁴.

Pero Solbakken, et al.¹¹ cuestionan que su inicio sea distal al hallar un deterioro temprano de los músculos del tronco. Los estudios de Hammarén, et al.⁸ y Hammarén, et al.⁹ obtienen mayor puntuación en la escala Jasad por lo que cabe tener en mayor consideración sus resultados.

Algunos estudios afirman que hay una correlación significativa entre el deterioro de la F y la reducción del EQ, cuanto mayor es la debilidad más probabilidad de caerse^{8,9}. Los pacientes no registran un aumento del número de caídas, pero si el número de personas que se caen, informando mayor miedo a caerse y el cese de actividades repercutiendo en su vida diaria^{8,9}.

Según Hammarén, et al.⁸ el número de caídas se ve influenciado de manera significativa con la F de dorsiflexores. Por otro lado, Bachasson, et al.¹⁰ registran una velocidad mayor de desplazamiento del centro de presión en pacientes con DM1, lo que nos indica que presentan una mala estabilidad postural en bipedestación. Otros estudios como el de Wiles²⁵ corroboran que los pacientes con DM1 son más propensos a caerse y tropezar, pero no establecen la causa principal debido a que se trata de una enfermedad multisistémica. Al analizar la marcha y el rendimiento de estos pacientes la muestra es más heterogénea ya que algún estudio analizado incluye DM1 de inicio congénito^{12,13}; y el inicio de la enfermedad influye en la clínica²⁶. Los estudios con DM1 de inicio adulto registran un peor rendimiento al pasar el tiempo⁷ o en comparación con sujetos sanos⁸. Estos pacientes presentan dificultades para caminar con el paso del tiempo⁹, tienen una marcha alterada como reflejó Bachasson, et al.¹⁰, correlacionando estas alteraciones con la F de grupos musculares de miembros inferiores y flexores de cuello. Por otra parte, en estudios sobre pacientes con DM1 de inicio congénito^{12,13} o infantil¹³, no todos son

capaces de finalizar las pruebas^{12,13} y presentan un menor rendimiento y F que sujetos sanos de la misma edad¹².

En estudios previos ya se establecía que la DM1 de inicio congénito manifiesta degeneración de la función motora a partir de los 20 años²⁷. Este mismo resultado fue registrado por Kroksmark, et al.¹³, al determinar que independientemente del género, la función motora cambia con el tiempo en esta forma de DM1: mejoraron su función motora hasta los 6 años de edad de manera importante, a los 10 años llegan a un estancamiento y aproximadamente al entrar en los 20 años empieza a empeorar la motricidad. Así mismo, confirman que estas formas tempranas de DM1 también registran un deterioro más marcado a nivel distal.

La principal forma de valorar la miotonía es el EMG, pero existen pruebas que nos pueden ayudar en el diagnóstico². Entre ellas están las pruebas de ejercicio como realizaron Gawel, et al.¹⁵ en su estudio, observaron que tras realizar una prueba de ejercicio corto la DM1 y la DM2 no generan la misma respuesta en el PAMC, permitiéndonos hacer un diagnóstico diferencial como ya habían demostrado Sander, et al.²⁸. Esto mismo ocurre cuando se realizan ejercicios cortos con enfriamiento previo del músculo^{15,29}, los resultados reflejan que la miotonía no es igual en DM1 y en DM2, pero el mecanismo exacto no se conoce¹⁵. En la MC también experimenta cambios en el PAMC como registraron Alejo, et al.¹⁶ con pruebas de ejercicio corto y largo, observó al igual que Zapata-Wainberg, et al.³⁰ que la MC después del ejercicio registra un decremento del PAMC; siendo característico de este trastorno por el fenómeno de calentamiento. Pese a lo esperado, Andersson, et al.²² no pudieron evidenciar que este fenómeno se dé siempre en la miotonía, como alcanza una mayor puntuación en la escala Jadad por lo que sus resultados caben tener más peso.

El comportamiento electrofisiológico de la miotonía hace que se desarrolle un retraso en la contracción y en la relajación como reflejaron algunos estudios sobre la DM1^{17,18}. Se observa que los pacientes con este TM registran durante la contracción menor actividad eléctrica, desplazamiento de las fibras y F que pacientes sanos de edades similares¹⁷. Al someter la DM1 a ejercicio de fatiga los retrasos se alargan mucho más durante el ejercicio y en la vuelta a la calma; tardan más en recuperar la F que sujetos sanos, de forma más marcada en músculos distales¹⁸. Cuando aparece este síntoma algunos autores como Toth, et al.¹⁹ afirman que no se activan las áreas motoras primarias, si no el área motora suplementaria y el cortex del cíngulo anterior dorsal. Esta activación disminuye al aparecer el fenómeno de calentamiento por lo que se relacionan con la relajación, la finalidad de su función no está clara pero posiblemente actué como inhibidor de la contracción mantenida.

Para finalizar valoramos el efecto de los programas de ejercicio en estos TM, aunque es cierto que a menudo estos pacientes reflejan mayor intolerancia al ejercicio que los llevan a una vida sedentaria⁶. Cuando Esposito, et al.¹⁸ valoraron la miotonía en pacientes con DM1 y sujetos sanos observaron que no había diferencia en la duración del ejercicio de fatiga entre grupos, plantean que la falta de tolerancia del ejercicio podría tener un origen más central, por su componente multisistémico, que periférico. Los autores como Brady, et al.²⁰ demuestran que si estos pacientes realizan ejercicio habitual hay una mejora de la F. Por otro lado, cuando la musculatura de estos pacientes está gravemente afectada se propone como alternativa realizar un entrenamiento con estimulación eléctrica. Cudia, et al.²¹ corroboraron que este tipo de entrenamiento es seguro y obtiene mejores resultados que un entrenamiento aeróbico convencional. La MC también se beneficia del ejercicio, Andersson et al.²² demostró con un

entrenamiento aeróbico mejoras en la F y en la carga de trabajo soportada, pero no en la reducción de la miotonía. El ejercicio moderado y regular tiene efecto positivo sin dañar los músculos³¹.

La calidad metodológica según la escala Jadad en general es baja, no se obtiene una puntuación ≥ 3 en los estudios⁷. A grosso modo, ninguno realiza un correcto cegamiento y aleatorización. Los participantes saben a qué grupo pertenecen y solo Hammarén, et al.⁹ ciegan a los investigadores. Los estudios de mayor calidad^{9,22} alcanzan un 2/5 en dicha escala. Exactamente estos estudios corroboran que los programas de ejercicio son beneficioso en algunos TM²² ya que muchos de ellos con el tiempo llevan a pérdida de F, afectando a capacidades como el rendimiento y EQ; lo puede llegar a generar miedo a caerse⁹. Debido a la importancia de estos factores, es importante continuar esta línea de investigación para obtener estudios de mayor calidad.

Conclusión

Los estudios analizados en esta revisión sugieren que la principal afectación que registramos en los TM es la fuerza que empeora con la progresión de la enfermedad, a excepción de la DM1 de inicio temprano que puede experimentar una mejora en los primeros años. Generalmente se inicia en músculos distales. Y el equilibrio, marcha

y rendimiento de estos pacientes también se ve alterado, aunque el origen no esté únicamente relacionado con el deterioro de la fuerza. Así mismo, el ejercicio moderado y realizado de manera habitual, ayuda a mejorar la F de pacientes con DM1 y MC, lo que mejoraría su calidad de vida, aunque persista la clínica miotónica.

Entre las limitaciones de este estudio son no analizar todos los TM y la baja calidad metodológica de los artículos que no permiten realizar recomendaciones terapéuticas. Por lo que en futuras investigaciones sería interesante ampliar las variables a analizar en la revisión de cara a tener una visión más general de la enfermedad y realizar investigaciones de mayor calidad metodológica para comprobar estos hallazgos y comprender mejor qué tipo de ejercicios son los más adecuados para las diferentes adquisiciones.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna financiación.

Declaración de conflictos de interés

La información contenida en este manuscrito no representa ningún conflicto de interés para los autores. Los autores han leído y aprobado el manuscrito y cumplen los requisitos de autoría.

Bibliografía

1. Trip J, Drost GG, van Engelen BG, Faber CG. Drug treatment for myotonia. Cochrane Neuromuscular Group, editor. Cochrane Database Syst Rev. 2006;1:CD004762. Doi:10.1002/14651858.CD004762.pub2
2. Miller TM. Differential diagnosis of myotonic disorders. Muscle Nerve 2008;37(3):293-9. DOI: 10.1002/mus.20923
3. Lowrie M, Garosi L. Classification of Involuntary Movements in Dogs: Myoclonus and Myotonia. J Vet Intern Med 2017; 31(4):979-87. doi: 10.1111/jvim.14771
4. Abad-Alegría P, González-Matilla P, Adelantado-Agustí S. Diagnóstico de miotonía clínicamente inesperado. Rev Neurol. 1996; 24(127):276-277.
5. Kierkegaard M, Harms-Ringdahl K, Edström L, Widén Holmqvist L, Tollbäck A. Feasibility and effects of a physical exercise programme in adults with myotonic dystrophy type 1: A randomized controlled pilot study. J Rehabil Med. 2011;43(8):695-702. DOI: 10.2340/16501977-0833

6. Ørngreen MC, Olsen DB, Vissing J. Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1. *Ann Neurol* 2005;57(5):754-7. DOI: [10.1002/ana.20460](https://doi.org/10.1002/ana.20460)
7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17(1):1-12. DOI: [10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4)
8. Hammarén E, Kjellby-Wendt G, Kowalski J, Lindberg C. Factors of importance for dynamic balance impairment and frequency of falls in individuals with myotonic dystrophy type 1 – A cross-sectional study – Including reference values of Timed Up & Go, 10m walk and step test. *Neuromuscul Disord* 2014;24(3):207-15. DOI: [10.1016/j.nmd.2013.12.003](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.12.003)
9. Hammarén E, Kjellby-Wendt G, Lindberg C. Muscle force, balance and falls in muscular impaired individuals with myotonic dystrophy type 1: A five-year prospective cohort study. *Neuromuscul Disord* 2015;25(2):141-8. DOI: [10.1016/j.nmd.2014.11.004](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.11.004)
10. Bachasson D, Moraux A, Ollivier G, Decostre V, Ledoux I, Gidaro T, et al. Relationship between muscle impairments, postural stability, and gait parameters assessed with lower-trunk accelerometry in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 2016;26(7):428-35. DOI: [10.1016/j.nmd.2016.05.009](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.05.009)
11. Solbakken G, Ørstavik K, Hagen T, Dietrichs E, Naerland T. Major involvement of trunk muscles in myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand* 2016;134(6):467-73. DOI: [10.1111/ane.12565](https://doi.org/10.1111/ane.12565)
12. Pucillo EM, Dibella DL, Hung M, Bounsanga J, Crockett B, Dixon M, et al. Physical function and mobility in children with congenital myotonic dystrophy: Physical Function in CDM. *Muscle Nerve* 2017;56(2):224-9. doi: [10.1002/mus.25482](https://doi.org/10.1002/mus.25482)
13. Kroksmark A-K, Stridh M-L, Ekström A-B. Long-term follow-up of motor function and muscle strength in the congenital and childhood forms of myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 2017;27(9):826-35. DOI: [10.1016/j.nmd.2017.05.018](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.05.018)
14. Hayes HA, Dibella D, Crockett R, Dixon M, Butterfield RJ, Johnson NE. Stepping Activity in Children With Congenital Myotonic Dystrophy: *Pediatr Phys Ther* 2018; 30(4):335-9. DOI: [10.1097/pep.0000000000000537](https://doi.org/10.1097/pep.0000000000000537)
15. Gawel M, Szmidsztajn Salkowska E, Lusakowska A, Nojszewska M, Sulek A, Krysa W, et al. Value of short exercise and short exercise with cooling tests in the diagnosis of myotonic dystrophies (DM1 AND DM2): Value of SET and SETC Tests in DM. *Muscle Nerve* 2014;49(2):277-83. DOI: [10.1002/mus.23908](https://doi.org/10.1002/mus.23908)
16. Alejo-González MR, Escobar-Cedillo ME, Hernández-Valadez N, Miranda-Duarte A, Arriaga-Rivera J, Santana Díaz L. Aplicación del test electrofisiológico de ejercicio en pacientes con miotonía congénita. *Acta Pediatr Esp* 2016;74(2):50-6.
17. Esposito F, Cè E, Rampichini S, Limonta E, Venturelli M, Monti E, et al. Electromechanical delay components during skeletal muscle contraction and relaxation in patients with myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 2016;26(1):60-72. DOI: [10.1016/j.nmd.2015.09.013](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.09.013)
18. Esposito F, Cè E, Rampichini S, Monti E, Limonta E, Fossati B, et al. Electromechanical delays during a fatiguing exercise and recovery in patients with myotonic dystrophy type 1. *Eur J Appl Physiol* 2017;117(3):551-66. DOI: [10.1007/s00421-017-3558-4](https://doi.org/10.1007/s00421-017-3558-4)
19. Toth A, Lovadi E, Komoly S, Schwarcz A, Orsi G, Perlaki G, et al. Cortical involvement during myotonia in myotonic dystrophy: an fMRI study. *Acta Neurol Scand* 2015;132(1):65-72. DOI: [10.1111/ane.12360](https://doi.org/10.1111/ane.12360)
20. Brady LI, MacNeil LG, Tarnopolsky MA. Impact of Habitual Exercise on the Strength of Individuals with Myotonic Dystrophy Type 1: *Am J Phys Med Rehabil* 2014;93(9):739-50. DOI: [10.1097/PHM.0000000000000088](https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000088)
21. Cudia P, Weis L, Baba A, Kiper P, Marcante A, Rossi S, et al. Effects of Functional Electrical Stimulation Lower Extremity Training in Myotonic Dystrophy Type I: A Pilot Controlled Study. *Am J Phys Med Rehabil* 2016;95(11):809-17. DOI: [10.1097/PHM.0000000000000497](https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000497)
22. Andersen G, Løkken N, Vissing J. Aerobic training in myotonia congenita: Effect on myotonia and fitness: Training and Myotonia. *Muscle Nerve* 2017;56(4):696-9. DOI: [10.1002/mus.25549](https://doi.org/10.1002/mus.25549)

23. Dogan C, De Antonio M, Hamroun D, Varet H, Fabbro M, Rougier F, et al. Gender as a Modifying Factor Influencing Myotonic Dystrophy Type 1 Phenotype Severity and Mortality: A Nationwide Multiple Databases Cross-Sectional Observational Study. *PLoS One* 2016;11(2):e0148264. DOI: [10.1371/journal.pone.0148264](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148264)
24. Mathieu J, Boivin H, Richards CL. Quantitative Motor Assessment in Myotonic Dystrophy. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol* 2003;30(02):129-36. DOI: [10.1017/s0317167100053397](https://doi.org/10.1017/s0317167100053397)
25. Wiles CM. Falls and stumbles in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;77(3):393-6. doi: [10.1136/jnnp.2005.066258](https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.066258)
26. Udd B Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular,clinical,and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012;11(10):891-905. DOI: [10.1016/S1474-4422\(12\)70204-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70204-1)
27. Thornton CA. Myotonic Dystrophy. *Neurol Clin.* agosto de 2014;32(3):705-19. DOI: [10.1016/j.ncl.2014.04.011](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.04.011)
28. Sander HW, Tavoulaareas GP, Quinto CM, Menkes DL, Chokroverty S, Menkes DM. The exercise test distinguishes proximal myotonic myopathy from myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 1997;20(2):235-7. DOI: [10.1002/\(sici\)1097-4598\(199702\)20:2<235::aid-mus17>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199702)20:2<235::aid-mus17>3.0.co;2-1)
29. Michel P, Sternberg D, Jeannet P-Y, Dunand M, Thonney F, Kress W, et al. Comparative efficacy of repetitive nerve stimulation, exercise, and cold in differentiating myotonic disorders. *Muscle Nerve* 2007;36(5):643-50 DOI: [10.1002/mus.20856](https://doi.org/10.1002/mus.20856).
30. Zapata-Wainberg G, Sacristana MG de la, Vivancos J. Canalopatías del músculo esquelético de base genética: parálisis periódicas y miotonías no distróficas. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* 2015;11(75):4511-5.
31. Voet NB, van der Kooi EL, Riphagen II, Lindeman E, van Engelen BG, Geurts AC. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Neuromuscular Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD003907. Doi: [10.1002/14651858.CD003907.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003907.pub4)

Síndrome metabólico y enfermedad de Parkinson

Gómez-Chavarín Margarita¹, Morales-Gómez Ma. del Rocío²

¹Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México

²Hospital de la Mujer, Secretaría de Salud Ciudad de México

Correspondencia: Dra. Margarita Gómez-Chavarín,
Depto. Fisiología. Facultad de Medicina. UNAM. Avenida
Universidad 3000. CP 04510. México

E mail: margaritachavarin@gmail.com

Recibido 24-agosto-2019

Aceptado 17-junio-2020

Publicado 31-julio-2020

Resumen

En la actualidad el síndrome metabólico es muy común en la población adulta, debido al aumento de la tasa de obesidad. En términos generales, una persona con síndrome metabólico tiene el doble de probabilidades de padecer enfermedad cardiovascular y cinco veces más probabilidades de padecer diabetes, que alguien sin síndrome metabólico. El aumento del estrés oxidativo en el síndrome metabólico y la enfermedad de Parkinson (PD, por sus siglas en inglés) se menciona en diversos manuscritos; sin embargo, la relación existente entre ambos se desconoce. En esta revisión, se analiza al síndrome metabólico como factor de riesgo para desarrollar PD y las medidas de prevención que pueden reducir su incidencia, través de regular el estrés oxidativo.

Palabras clave: Estrés oxidativo, síndrome metabólico, neurodegeneración y enfermedad de Parkinson.

2020, Gómez-Chavarín M., et al.. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

Metabolic syndrome and Parkinson's disease

Abstract

Metabolic syndrome is becoming commoner due to a rise in obesity rates among adults. Generally speaking, a person with metabolic syndrome is twice as likely to develop cardiovascular disease and five times as likely to develop diabetes as someone without metabolic syndrome. Increasing oxidative stress in metabolic syndrome and Parkinson's disease is mentioned in the comprehensive articles; however, the system review about clear relation between metabolic syndrome and Parkinson's disease is deficient. In this review, we will focus on the analysis that the metabolic syndrome may be a risk factor for Parkinson's disease and the preventions that reduce the incident of Parkinson's disease by regulating the oxidative stress.

Keywords: oxidative stress, metabolic syndrome neurodegeneration and Parkinson's disease.

Introducción

El síndrome metabólico es un problema frecuente y creciente de salud pública en todo el mundo, que se relaciona con varias enfermedades crónicas. Sus componentes incluyen principalmente: resistencia a la insulina, obesidad central, intolerancia a la glucosa, dislipidemia con triglicéridos elevados, colesterol HDL bajo, microalbuminuria, predominio de pequeñas partículas densas de LDL-colesterol, hipertensión, disfunción endotelial, circunferencia de la cintura grande, estrés oxidativo, inflamación, tumores, neurodegeneración y aterosclerosis isquémica cardio o enfermedad vascular cerebral. Estudios recientes han indicado que el aumento del estrés oxidativo es fundamental en el desarrollo de las enfermedades relacionadas con el metabolismo. Durante las últimas décadas, se ha considerada a la PD, como uno de los trastornos neurodegenerativos más frecuentes que causan demencia y es una de las principales enfermedades

crónicas con alto nivel de especies reactivas del oxígeno (ROS). Evidencias crecientes han demostrado que los componentes del síndrome metabólico contribuyen en la fisiopatología de la PD. En esta breve revisión, se han buscado algunos estudios que proporcionan evidencia que pueden prevenir o retardan el progreso de la PD, a través de regular la homeostasis oxidativa.

Componentes del síndrome metabólico como factores de riesgo para el desarrollo de PD

Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de la PD esta la susceptibilidad genética (por ej.: polimorfismos en los genes SNCA, PARK, PINK y LRRK2) y/o la a exposición factores ambientales de una persona saludable a un evento que puede acelerar la disfunción del sistema nervioso central. El síndrome metabólico es un elemento crucial en la exposición ambiental de la salud humana.

A continuación, se mencionarán algunos de los componentes del síndrome metabólico que actúan como factores de riesgo para el desarrollo de la PD.

Grasas y Obesidad

La obesidad es una enfermedad que va en aumento¹ y se ha propuesto que aumenta el riesgo de la PD y disminuye la esperanza de vida. Un estudio demostró que el alto grosor de pliegues cutáneos en la mediana edad se asoció con la PD². Y otro estudio encontró que la obesidad en la edad media aumenta el riesgo futuro de demencia independientemente de las condiciones comórbidas. Probablemente la adiposidad aunada a otros factores ambientales, aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas³, existen evidencias que muestran que un alto índice de masa corporal se asocia con un mayor riesgo de desarrollar parkinsonismo y el efecto es gradual e independiente de otros factores de riesgo⁴. En el modelo en rata de PD con 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) una toxina específica de dopamina^{5,6}, mostro que la dieta alta en grasas aumenta el umbral para el desarrollo de la PD, al afectar el transporte de glucosa, disminuir la fosforilación de la HSP27 y la degradación de α -syn del sistema nigroestriatal. Por otra parte, se sabe que la alimentación alta en grasa produce un alto metabolismo lipídico y consecuentemente aumentan la señalización inflamatoria, los niveles adipoquinas, estrés oxidativos y disfunción mitocondrial⁷⁻⁹.

Glucosa, hiperglucemia, resistencia a la Insulina y Diabetes

Altos niveles de glucosa inducen muerte celular que se sostiene por el estrés oxidativo y nitrosativo, así como la generación de superóxidos mitocondriales por su unión a la caspasa-3, enzima reguladora de la vía apoptótica^{10,14}. En el envejecimiento, la hiperglucemia también se asocia con la PD,

porque induce daño al sistema nervioso central, a consecuencia de la exposición a altos niveles de glucosa por largos periodos^{15,16}. De hecho, estudios epidemiológicos han implicado a la diabetes tipo 2 como un factor de riesgo para desarrollar la PD¹⁷, y también se ha observado que diversas regiones del cerebro de pacientes con párkinson, exhiben cambios celulares y funcionales por reducción en la absorción de glucosa, aumento del estrés oxidativo, reducción en la función mitocondrial y aumento de la lipoperoxidación de las membranas celulares¹⁸.

Hipertensión

Varios estudios han demostrado que la hipertensión también es un factor de riesgo para desarrollar la PD. Sin embargo, trabajos recientes han mostrado que la hipertensión es menos frecuente en pacientes con la PD que en la población en general, y otros demuestran que no hay diferencias entre los pacientes con esta enfermedad y las personas sanas^{19,20}. Un estudio prospectivo sugirió que el riesgo de desarrollar párkinson no está significativamente relacionado con historia de hipertensión²¹. Aunque se han realizados esfuerzo en probar si existe una relación directa entre la hipertensión y el desarrollo de párkinson, no existen resultados concluyentes.

Hiperhomocisteinemia y disfunción endotelial

La hiperhomocisteinemia, es un factor de riesgo para la disfunción endotelial²², que participa en la fisiopatología de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer y PD²³. La homocisteína conduce a la disfunción endotelial donde el peróxido de hidrógeno juega un papel fundamental produciendo daño celular, como se ha demostrado en modelos *in vitro*²⁴. El aumento del estrés oxidativo celular y los procesos inflamatorios que se producen en respuesta al aumento en la concentración de homocisteína induce toxicidad al disminuir el NAD⁺^{25,29}. Sin embargo, estudios mas

recientes han demostrado que la homocisteína participa como antioxidante y agente reductor intracelular³⁰.

La homeostasis oxidativa como una estrategia terapéutica contra la PD

La participación de los procesos inflamatorios en la PD fue propuesta inicialmente por McGeer, et al.³¹ que describieron en 1988 la regulación positiva de HLA-DR por la microglía reactiva en la sustancia nigra de pacientes con párkinson. Además, de demostrar que la microglía activa aporta factores proinflamatorios y neurotóxicos³². La neuroinflamación se induce por la exposición a agentes tóxicos o infecciosos con características proinflamatorias. Se ha aceptado en la actualidad como factores inflamatorios en la patogénesis de la PD a diversas citoquinas como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α)^{32,33}, la interleucina 1 β (IL-16) e IL-6^{32,34-36}, y las especies reactivas de oxígeno ROS³², adicionalmente

existen evidencias recientes que muestran que factores estresantes sobre el retículo endoplásmico (ER)³⁷⁻⁴⁰ y la inflamación, coordinan la patogenia de esta enfermedad.

Existen numerosos estudios que confirma que el estrés oxidativo estimula la incidencia de la apoptosis en diversos tipos celulares y en modelos animales^{11,14,41}, en estos trabajos se demuestra que el estrés oxidativo es un elemento fundamental en la evolución del síndrome metabólico, la diabetes, la neuropatía diabética y varios trastornos neurodegenerativos⁴²⁻⁴⁶. Si bien la aplicación de antioxidantes y algunas medidas en el campo de la prevención de la neurodegeneración han proliferado en los últimos años, no existe una terapia específica.

La *figura 1*, muestra el mecanismo potencial de varios antioxidantes y otras estrategias terapéuticas que reducen el estrés de oxidación.

Figura 1. Representación esquemática de la participación múltiple del estrés oxidativo en el desarrollo de la PD, y estrategias antioxidantes



Extracto de plantas

Los trabajos de Bournival^{41,47}, Bureau⁴⁸ y Gélinas y Martinoli⁴⁹, han mostrado que extractos de ciertas plantas contienen agentes protectores de las neuronas dopaminérgicas contra el daño oxidativo. Después de la administración de MPP+ *in vitro* o MPTP *in vivo*, la adición de extractos de plantas que contienen resveratrol, quercetina, sesamina^{41,47,48}, fermentados de papaya⁵⁰, polifenoles de canela⁵¹, estradiol y fitoestrógenos⁴⁹ inhiben el estrés oxidativo, que altera el funcionamiento normal de estas neuronas a través de la regulación de la actividad de la caspasa-3, la fragmentación del ADN, de los receptores de estrógeno, citocinas, Akt, p38, MAPK y la vía ERK. Adicionalmente se ha encontrado que, los cannabinoides y el extracto de la planta del cáñamo, tiene propiedades antioxidantes y neuroprotectoras en la PD, por su unión a los receptores CB1 y CB2⁵²⁻⁵⁵.

Ácido Úrico

Un estudio epidemiológico reveló que existe una asociación entre un alto nivel de ácido úrico en suero y disminución en la prevalencia de PD⁵⁶. Se ha observado que el ácido úrico en el suero de pacientes parkinsonicos son menores que en el grupo control, por lo tanto, se ha propuesto que existe una menor prevalencia de esta enfermedad asociada a altos niveles de ácido úrico. Sin embargo, Gao, et al. señalan que estos estudios no prueban que altos niveles de urato protejan contra la PD; sólo muestra una asociación consistente con un efecto de menor riesgo.

Existen evidencia que muestra que el ácido úrico, en concentraciones fisiológicas, tiene efectos antioxidantes, y podría atenuar el daño neuronal causado por radicales de oxígeno, que se generan durante un accidente cerebrovascular isquémico agudo⁶⁰, se sugiere que el mecanismo protector sea a través de la regulación del daño al ADN⁶⁰⁻⁶² en el que participan los astrocitos⁶³.

Hidrogeno molecular

El hidrógeno tiene un gran potencial para mejorar enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, ya sea por la inhalación de gas H₂, la inyección de H₂ disuelto en solución salina o en agua de alta pureza⁶⁴. Recientes investigaciones básicas y clínicas han revelado que el hidrógeno es un importante factor regulador fisiológico, con efectos antioxidantes, antiinflamatorios y anti-apoptóticos en las células y órganos⁶⁵. Un gran número de estudios en modelos animales y ensayos clínicos, han propuesto que el hidrógeno molecular actúa como antioxidante y previene o mejora enfermedades asociadas con estrés oxidativo⁶⁶⁻⁸¹. También se ha sugerido que el hidrógeno molecular induce el FGF21 hepático que coadyuva en la mejoría de la obesidad y la diabetes, al estimular el metabolismo de la glucosa y ácidos grasos en ratones⁶⁴. Fu, et al. mostraron que el hidrógeno molecular protege la degeneración nigroestriatal inducida por 6-hidroxi-dopamina, en un modelo de rata de la PD⁷⁵, sin embargo, poco se sabe sobre el mecanismo por el cual el H₂ actúa en la prevención del estrés oxidativo en la PD.

Consumo de café y cafeína

Ross, et al. han sugerido que el alto consumo de café y cafeína reducen la incidencia de desarrollar PD⁸². Se sabe que la cafeína es un estimulante del sistema nervioso central e inhibe la neurotransmisión de dopamina al tener un efecto antagónico del receptor de adenosina y movilizar calcio intracelular⁸³⁻⁸⁵. Adicionalmente, la cafeína se ha considerado un antioxidante contra las tres especies reactivas de oxígeno: los radicales hidroxilos, peróxidos y el singlete de oxígeno⁸⁶.

Vitamina D y E

Los individuos que muestran altas concentraciones de vitamina D reducen el riesgo de presentar PD, se ha calculado que el riesgo relativo para que se presente esta enfermedad es de 0.33

(95% CCI 0.14-0.80), sin embargo, los mecanismos precisos por los que la vitamina D ejerce su efecto protector no están completamente comprendidos⁸⁷. Pero se ha propuesto que la ingesta de vitamina D, tienen un efecto neuroprotector al actuar como antioxidante, inmunomodulador en la regulación de calcio intracelular, favorecer la conducción neuronal y activar mecanismos de desintoxicación⁸⁸⁻⁹⁰.

Ejercicio

Una actividad física insuficiente ha demostrado que aumenta las tasas de morbilidad y mortalidad en las enfermedades crónicas⁹¹⁻⁹³. El ejercicio disminuye la inflamación sistémica mediante el aumento de la liberación de adrenalina, cortisol, hormona del crecimiento, prolactina y otros factores que tienen efectos inmunomoduladores, además de disminuir la expresión de receptores tipo Toll de los monocitos, que participan en la inflamación sistémica⁹⁴⁻⁹⁶. Muchos resultados apoyan el hecho de que los pacientes con PD mejoran su condición física, al tener actividades de la vida diaria, siguiendo un esquema farmacológico preciso y ejercitándose⁹⁷⁻⁹⁹, estos resultados son consecuencia de la activación del coactivador transcripcional PGC1 α , que controla la plasticidad muscular y suprime la inflamación sistémica crónica vía represión de la

actividad de FOXO3, aumenta la vascularización, activan mecanismos de detoxificación de ROS y la expresión de genes mitocondriales y metabólicos⁹². Sin embargo, los mecanismos específicos mediante los cuales el ejercicio resulta benéfico en los enfermos de párkinson siguen siendo un enigma.

Conclusión

Esta revisión resume los datos que vinculan al estrés oxidativo con la PD, que es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta principalmente a la población de edad avanzada y su fisiopatología asociada a la disfunción metabólica. En general se asume que existe un alto estrés oxidativo en etapas tempranas durante el desarrollo de la PD. El estrés oxidativo también es crucial del síndrome metabólico. Sin duda, *la PD debe tratarse también como una enfermedad metabólica*. Numerosos antioxidantes son efectivos y eficientes en la prevención y tratamiento de esta enfermedad, al modular el estrés oxidativo, pero si la enfermedad es o no producto de un síndrome metabólico requiere de estudios epidemiológicos extensos, investigación básica e investigación clínica. En la actualidad, considerables estudios están tomando directrices hacia la investigación que relaciona la PD con el síndrome metabólico y su prevención.

Referencias

1. Rtveladze K, Marsh T, Barquera S, Sanchez Romero LM, Levy D, Melendez G, Webber L, Kilpi F, McPherson K, Brown M. Obesity prevalence in Mexico: impact on health and economic burden. *Public Health Nutr.* 2014; 17(1): 233-9. DOI: [10.1017/S1368980013000086](https://doi.org/10.1017/S1368980013000086)
2. Abbott RD, Ross GW, White LR, et al. Midlife adiposity and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology.* 2002; 59(7):1051-57 doi: [10.1212/wnl.59.7.1051](https://doi.org/10.1212/wnl.59.7.1051)
3. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP and Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *British Medical Journal.* 2005; 330(7504):1360-1362. doi: [10.1136/bmj.38446.466238.E0](https://doi.org/10.1136/bmj.38446.466238.E0)
4. Hu G, Jousilahti P, Nissinen A, Antikainen R, Kivipelto M and J. Tuomilehto. Body mass index and the risk of Parkinson disease. *Neurol.* 2006; 67(11):1955-9. DOI: [10.1212/01.wnl.0000247052.18422.e5](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247052.18422.e5)
5. Morris JK, Bomhoff GL, Stanford JA and Geiger PC. Neurodegeneration in an animal model of Parkinson's disease is exacerbated by a high-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010; 299(4): R1082-R1090. DOI: [10.1152/ajpregu.00449.2010](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00449.2010)

6. Choi J Y, Jang EH, Park CS, and Kang JH. Enhanced susceptibility to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine neurotoxicity in high-fat diet-induced obesity. *Free Radic Biol Med.* 2005; 38(6): 806–16. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2004.12.008](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.12.008)
7. Cano P, Cardinali DP, Ríos-Lugo M J, Fernandez-Mateos MP, Reyes-Toso CF and Esquifino AI. Effect of a high fat diet on 24-hour pattern of circulating adipocytokines in rats. *Obesity.* 2009; 17(10):1866–71. DOI: [10.1038/oby.2009.200](https://doi.org/10.1038/oby.2009.200)
8. Gupte AA, Bomhoff GL, Swerdlow R H and Geiger PC. Heat treatment improves glucose tolerance and prevents skeletal muscle insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *Diabetes.* 2009; 58(3):567–578. DOI: [10.2337/db08-1070](https://doi.org/10.2337/db08-1070)
9. Uranga RM, Bruce-Keller AJ, Morris CD, et al. Intersection between metabolic dysfunction, high fat diet consumption, and brain aging. *J Neurochem.* 2010;114(2):344–361. DOI: [10.1111/j.1471-4159.2010.06803.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06803.x)
10. Tsuruta R, Fujita M, Ono T, et al. Hyperglycemia enhances excessive superoxide anion radical generation, oxidative stress, early inflammation, and endothelial injury in forebrain ischemia/reperfusion rats. *Brain Res.* 2009; 1309:155–163. DOI: [10.1016/j.brainres.2009.10.065](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.10.065)
11. Obrosova IG, Drel VR, Pacher P, et al. Oxidative-nitrosative stress and poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) activation in experimental diabetic neuropathy: the relation is revisited. *Diabetes.* 2005; 54(12):3435–3441. DOI: [10.2337/diabetes.54.12.3435](https://doi.org/10.2337/diabetes.54.12.3435)
12. Szabó C. Multiple pathways of peroxynitrite cytotoxicity. *Toxicology Letters.* 2003;140-141: 105–112. DOI: [10.1016/s0378-4274\(02\)00507-6](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(02)00507-6)
13. Vincent AM, Edwards JL, et al. The antioxidant response as a drug target in diabetic neuropathy. *Curr Drug Targets.* 2008; 9(1):94–100. DOI: [10.2174/138945008783431754](https://doi.org/10.2174/138945008783431754)
14. Allen DA, Yaqoob MM and Harwood SM. Mechanisms of high glucose-induced apoptosis and its relationship to diabetic complications. *J Nutr Biochem.* 2005; 16(12):705–713. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2005.06.007>
15. Tomlinson DR and Gardiner NJ. Glucose neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(1):36–45. DOI: [10.1038/nrn2294](https://doi.org/10.1038/nrn2294)
16. Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R and Tuomilehto J. Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care.* 2007;30(4):842–7. DOI: [10.2337/dc06-2011](https://doi.org/10.2337/dc06-2011)
17. Mercer LD, Kelly BL, Horne MK and Beart PM. Dietary polyphenols protect dopamine neurons from oxidative insults and apoptosis: investigations in primary rat mesencephalic cultures. *Biochem Pharmacol.* 2005; 69(2): 339–345. DOI: [10.1016/j.bcp.2004.09.018](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.09.018)
18. Pradhan A D, Manson JE, Rifai N, Burin JE and Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2001; 286(3):327–334. DOI: [10.1001/jama.286.3.327](https://doi.org/10.1001/jama.286.3.327)
19. Scigliano G, Musicco M, Soliveri P, Piccolo I, Ronchetti G and Girotti F. Reduced risk factors for vascular disorders in Parkinson disease patients: a case-control study. *Stroke.* 2006; 37(5): 1184–8. DOI: [10.1161/01.STR.0000217384.03237.9c](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000217384.03237.9c)
20. Morano A, Jimenez-Jimenez F J, Molina JA and Antolin MA. Risk-factors for Parkinson's disease: case-control study in the province of Caceres, Spain. *Act Neurol Scand.* 1994; 89(3):164–170. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1994.tb01655.x>
21. Simon KC, Chen H, Schwarzschild M and Ascherio A. Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease. *Neurol.* 2007; 69(17):1688–1695. DOI: [10.1212/01.wnl.0000271883.45010.8a](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000271883.45010.8a)
22. Woo KS, Chook P, Lolini YI, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation.* 1997; 96:2542–2544. DOI: [10.1161/01.cir.96.8.2542](https://doi.org/10.1161/01.cir.96.8.2542)
23. Kruman II, Culmsee C, Chan SL, et al. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci.* 2000; 20(18):6920-6026 doi: [10.1523/JNEUROSCI.20-18-06920.2000](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-18-06920.2000)
24. Wall RT, Harlan JM, Harker LA and Striker GE. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *Thromb Res.* 1980; 18(1-2):113–121. DOI: [10.1016/0049-3848\(80\)90175-9](https://doi.org/10.1016/0049-3848(80)90175-9)
25. Gomes Trolin C, Regland B and Oreland L. Decreased methionine adenosyltransferase activity in erythrocytes of patients with dementia disorders. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1995; 5(2):107-14. DOI: [10.1016/0924-977x\(95\)00007-c](https://doi.org/10.1016/0924-977x(95)00007-c)

26. Blandini F, Fancellu R, Martignoni E, et al. Plasma homocysteine and L-DOPA metabolism in patients with Parkinson disease. *Clin Chem*. 2001; 47(6):1102-4.
27. Bottiglieri T and Hylan K. S-adenosylmethionine levels in psychiatric and neurological disorders: a review. *Acta Neurol Scand, Suppl*. 1994; 89(54): 19-26. DOI: [10.1111/j.1600-0404.1994.tb05405.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1994.tb05405.x)
28. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest*. 1996; 98(1):5-7. doi: [10.1172/JCI118776](https://doi.org/10.1172/JCI118776)
29. Kurz K, Frick B, Fürhapter C, et al. Homocysteine metabolism in different human cells. *Pteridines*. 2013;24(3-4)183-189. <https://doi.org/10.1515/pterid-2013-0039>
30. Zappacosta B, Mordente A, Persichilli S, et al. Is homocysteine a pro-oxidant? *Free Radical Research*. 2001;35(5):499-505. DOI: [10.1080/10715760100301511](https://doi.org/10.1080/10715760100301511)
31. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE and McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurol*. 1988, 38(8): 1285-91. DOI: [10.1212/wnl.38.8.1285](https://doi.org/10.1212/wnl.38.8.1285)
32. Whitton PS. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *British Journal of Pharmacology*. 2007; 150(8): 963-976. DOI: [10.1038/sj.bjp.0707167](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707167)
33. Tansey MG, Frank-Cannon TC, McCoy MK, et al. Neuroinflammation in Parkinson's disease: is there sufficient evidence for mechanism-based interventional therapy?. *Front Biosci*. 2008; 13(2):709-17. DOI: [10.2741/2713](https://doi.org/10.2741/2713)
34. Mogi M, Harada M, Kondob T, et al. Interleukin-1 β , interleukin-6, epidermal growth factor and transforming growth factor-Alpha are elevated in the brain from parkinsonian patients. *Neuroscience Letters*. 1994;180(2): 147-50. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90508-8](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90508-8)
35. Blum-Degen D, Müller T, Kuhn W, Gerlach M, Przuntek H and Riederer P. Interleukin-1Beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. *Neurosci Letters*. 1995; 202(1-2):17-20. DOI: [10.1016/0304-3940\(95\)12192-7](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)12192-7)
36. Müller T, Blum-Degen D, Przuntek H and Kuhn W. Interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid inversely correlate to severity of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 1998; 98(2): 142-44. DOI: [10.1111/j.1600-0404.1998.tb01736.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1998.tb01736.x)
37. Imai Y, Soda M, Inoue H, Hattori N, Mizuno Y and Takahashi R. An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin. *Cell*. 2001; 105(7):891-902. DOI: [10.1016/S0092-8674\(01\)00407-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00407-X)
38. Imai Y, Soda M, Hatakeyama S, et al. CHIP is associated with Parkin, a gene responsible for familial Parkinson's Disease and enhances its ubiquitin ligase activity. *Mol Cell*. 2002; 10(1): 55-67. DOI: [10.1016/S1097-2765\(02\)00583-X](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00583-X)
39. R. J. Kaufman. Orchestrating the unfolded protein response in health and disease. *J Clin Invest*. 2002;110(10):1389-98. DOI: [10.1172/JCI16886](https://doi.org/10.1172/JCI16886)
40. Imai Y, Soda M and Takahashi R. Parkin suppresses unfolded protein stress-induced cell death through its E3 ubiquitin protein ligase activity. *J Biol Chem*. 2000; 275(46): 35661-4. DOI: [10.1074/jbc.C000447200](https://doi.org/10.1074/jbc.C000447200)
41. Bournival J, Quessy P and Martinoli M. Protective effects of resveratrol and quercetin against MPP+-induced oxidative stress act by modulating markers of apoptotic death in dopaminergic neurons. *Cell Mol Neurobiol*. 2009;29(8): 1169-80. DOI: [10.1007/s10571-009-9411-5](https://doi.org/10.1007/s10571-009-9411-5)
42. Whaley-Connell A, McCullough PA and Sowers JR. The role of oxidative stress in the metabolic syndrome. *Rev Cardiovas Med*. 2011;12(1): 21-29. DOI: [10.3909/ricm0555](https://doi.org/10.3909/ricm0555)
43. Zhou C, Huang Y and Przedborski S. Oxidative stress in Parkinson's disease: a mechanism of pathogenic and therapeutic significance. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1147:93-104. DOI: [10.1196/annals.1427.023](https://doi.org/10.1196/annals.1427.023)
44. Vincent AM, Brownlee M and Russell JW. Oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 959: 368-383. DOI: [10.1111/j.1749-6632.2002.tb02108.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02108.x)
45. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006; 212(2):167-78. DOI: [10.1016/j.taap.2006.01.003](https://doi.org/10.1016/j.taap.2006.01.003)
46. Moreira PI, Santos MS, Seica R, Oliveira CR. Brain mitochondrial dysfunction as a link between Alzheimer's disease and diabetes. *J Neurol Sci*. 2007; 257(1-2): 206-214. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.017>

47. Bournival J, Francoeur MA, Renaud J, Martinoli MG. Quercetin and sesamin protect neuronal PC12 cells from high glucose-induced oxidation, nitrosative stress, and apoptosis. *Rejuvenation Res.* 2012;15(3):322–33. DOI: [10.1089/rej.2011.1242](https://doi.org/10.1089/rej.2011.1242)
48. Bureau G, Longpré F, Martinoli M. Resveratrol and quercetin, two natural polyphenols, reduce apoptotic neuronal cell death induced by neuroinflammation. *J Neurosci Res.* 2008; 86(2): 403–410. DOI: [10.1002/jnr.21503](https://doi.org/10.1002/jnr.21503)
49. Gélinas S and Martinoli M. Neuroprotective effect of estradiol and phytoestrogens on MPP⁺-induced cytotoxicity in neuronal PC12 cells. *J Neurosci Res.* 2002;70(1): 90–96. DOI: [10.1002/jnr.10315](https://doi.org/10.1002/jnr.10315)
50. Aruoma OI, Hayashi Y, Marotta F, Mantello P, Rachmilewitz E, Montagnier L. Applications and bioefficacy of the functional food supplement fermented papaya preparation. *Toxicology.* 2010; 278(1):6–16. DOI: [10.1016/j.tox.2010.09.006](https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.09.006)
51. H. Cao, B. Qin, K. S. Panickar and R. A. Anderson. Tea and cinnamon polyphenols improve the metabolic syndrome. *Agro Food Industry Hi-Tech.* 2008;19(6):14–17.
52. García-Arencibia M, González S, de Lago E, Ramos JA, et al. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor independent properties. *Brain Res.* 2007; 1134(1):162-170. DOI: [10.1016/j.brainres.2006.11.063](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.11.063)
53. Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol.* 2009; 23(8): 979–983. DOI: [10.1177/0269881108096519](https://doi.org/10.1177/0269881108096519)
54. Booz GW. Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2011;51(5):1054–1061. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.007](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.007)
55. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews.* 2006; 58(3):389-462. doi: [10.1124/pr.58.3.2](https://doi.org/10.1124/pr.58.3.2)
56. A. Winquist, K. Steenland and A. Shankar. Higher serum uric acid associated with decreased Parkinson's disease prevalence in a large community-based survey. *Movement Disorders.* 2010;25(7):932–936.
57. Andreadou E, Nikolaou C, Gournaras F. et al. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: their relationship to treatment and disease duration. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(9): 724–28. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.06.012>
58. Alvarez-Lario B and Macarrón-Vicente J. Is there anything good in uric acid? *QJM.* 2011;104(12):1015–24. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr159>
59. Chen H, Mosley TH, Alonso A, Huang X. Plasma urate and Parkinson's disease in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol.* 2009;169(9):1064–9. DOI: [10.1093/aje/kwp033](https://doi.org/10.1093/aje/kwp033)
60. Cucuianu M and Brudasc I. Gout, hyperuricemia and the metabolic syndrome. *Revista Romana de Medicina de Laborator.* 2012; 20(3-4):199-206.
61. Cutler RG. Antioxidants and aging. *Am J Clin Nutr.* 1991;53 Sup 1: 373S–379S. DOI: [10.1093/ajcn/53.1.373S](https://doi.org/10.1093/ajcn/53.1.373S)
62. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982;78(11): 6858–62. DOI: [10.1073/pnas.78.11.6858](https://doi.org/10.1073/pnas.78.11.6858)
63. Cipriani S, Desjardins CA, Burdett TC, et al. Urate and its transgenic depletion modulate neuronal vulnerability in a cellular model of Parkinson's disease. *PLoS ONE.* 2012;7(5): Article ID e37331. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037331>
64. Kamimura N, Nishimaki K, Ohsawa I and Ohta S. Molecular hydrogen improves obesity and diabetes by inducing hepatic FGF21 and stimulating energy metabolism in db/db mice. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(7):1396–1403. DOI: [10.1038/oby.2011.6](https://doi.org/10.1038/oby.2011.6)
65. Huang CS, Kawamura T, Toyoda Y, Nakao A. Recent advances in hydrogen research as a therapeutic medical gas. *Free Radic Res.* 2010; 44(9):971–982. DOI: [10.3109/10715762.2010.500328](https://doi.org/10.3109/10715762.2010.500328)
66. Ohsawa I, Nishimaki K, Yamagata K, Ishikawa M and Ohta S. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 377(4):1195– 98. DOI: [10.1016/j.bbrc.2008.10.156](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.10.156)

67. K. Fukuda, S. Asoh, M. Ishikawa, Y. Yamamoto, I. Ohsawa and S. Ohta. Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress. *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 2007;361(3): 670–674.
68. Nakao A, Kaczorowski DJ, Wang Y. et al. Amelioration of rat cardiac cold ischemia/reperfusion injury with inhaled hydrogen or carbon monoxide, or both. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(5): 544–53. DOI: [10.1016/j.healun.2009.10.011](https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.10.011)
69. Buchholz BM, Kaczorowski DJ, Sugimoto R, et al. Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury. *Am J Transplant*. 2008;8(10):2015–2024. DOI: [10.1111/j.1600-6143.2008.02359.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02359.x)
70. Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, et al. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia reperfusion injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008;373(1): 30–35. DOI: [10.1016/j.bbrc.2008.05.165](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.05.165)
71. Nagata K, Nakashima-Kamimura N, Mikami T, Ohsawa I and Ohta S. Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in mice. *Neuropsychopharmacol*. 2009;34(2): 501–508. DOI: [10.1038/npp.2008.95](https://doi.org/10.1038/npp.2008.95)
72. Nakashima-Kamimura N, Mori T, et al. Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising antitumor activity in mice. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009; 64(4):753–761. DOI:[10.1007/s00280-008-0924-2](https://doi.org/10.1007/s00280-008-0924-2)
73. Cardinal JS, Zhan J, Wang Y, et al. Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats. *Kidney International*. 2010; 77(2); 101–109. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2009.421>
74. Fujita K, Seike T, Yutsudo N, et al. Hydrogen in drinking water reduces dopaminergic neuronal loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *PLoS ONE*. 2009;4(9):Article ID e7247. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007247>
75. Fu Y, Ito M, Fujita Y, et al. Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*. 2009;453(2): 81–85. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.02.016>
76. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*. 2007; 13(6):688–94. DOI: [10.1038/nm1577](https://doi.org/10.1038/nm1577)
77. H. Oharazawa, T. Igarashi, T. Yokota et al. Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen: administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(1): 487–492. DOI: [10.1167/iovs.09-4089](https://doi.org/10.1167/iovs.09-4089)
78. Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, et al. Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance, *Nutrition Research*. 2008;28(3): 137–43. DOI: [10.1016/j.nutres.2008.01.008](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2008.01.008)
79. Nakao A, Toyoda Y, Sharma P, Evans M, Guthrie N. Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome-an open label pilot study. *J Clin Biochem Nutr*. 2010; 46(2): 140–49. DOI: [10.3164/jcbn.09-100](https://doi.org/10.3164/jcbn.09-100)
80. Nakayama M, Kabayama S, Nakano H, et al. Biological effects of electrolyzed water in hemodialysis. *Nephron Clin Pract*. 2009;112(1): c9–c15. DOI: [10.1159/000210569](https://doi.org/10.1159/000210569)
81. Suzuki Y, Sano M, Hayashida K, Ohsawa I, Ohta S, Fukuda K. Are the effects of α -glucosidase inhibitors on cardiovascular events related to elevated levels of hydrogen gas in the gastrointestinal tract? *FEBS Letters*. 2009; 583(13): 2157–159. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.05.052>
82. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA*. 2000; 283(20): 2674–2679. DOI: [10.1001/jama.283.20.2674](https://doi.org/10.1001/jama.283.20.2674)
83. Nehlig A, Daval JL, Debry G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res Rev*. 1992;17(2): 139–169. DOI: [10.1016/0165-0173\(92\)90012-b](https://doi.org/10.1016/0165-0173(92)90012-b)
84. Popoli P, Caporali M G, Scotti de Carolis A. Akinesia due to catecholamine depletion in mice is prevented by caffeine. Further evidence for an involvement of adenosinergic system in the control of motility. *J Pharm Pharmacol*. 1991;

- 43(4): 280–281. DOI: [10.1111/j.2042-7158.1991.tb06685.x](https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1991.tb06685.x)
85. Daly JW. Caffeine analogs: biomedical impact. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64(16): 2153–2169. DOI: [10.1007/s00018-007-7051-9](https://doi.org/10.1007/s00018-007-7051-9)
 86. Devasagayam TP, Kamat JP, Mohan H and Kesavan PC. Caffeine as an antioxidant: inhibition of lipid peroxidation induced by reactive oxygen species. (*BBA*) *Biomembranes.* 1996; 1282: 63–70. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(96\)00040-5](https://doi.org/10.1016/0005-2736(96)00040-5)
 87. Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, Marniemi J, Saaksjarvi K and Heliövaara M. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2010; 67(7): 808–811. doi: [10.1001/archneurol.2010.120](https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.120)
 88. Buell J S and Dawson-Hughes B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing Decline? *Mol Aspects Med.* 2008; 29(6): 415–422. doi: [10.1016/j.mam.2008.05.001](https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.05.001)
 89. Newmark H, Newmark J. Vitamin D and Parkinson's disease-a hypothesis. *Mov Disord.* 2007;22(4): 461–468. DOI: [10.1002/mds.21317](https://doi.org/10.1002/mds.21317)
 90. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005; 29(1): 21–30. DOI: [10.1016/j.jchemneu.2004.08.006](https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2004.08.006)
 91. Erikssen G, Liestøl K, Bjørnholt J, Thaulow E, Sandvik L, Mriksken J. Changes in physical fitness and changes in mortality. *Lancet.* 1998; 352(9130): 759–762. DOI: [10.1016/S0140-6736\(98\)02268-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)02268-5)
 92. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature.* 2008; 454(7203):463–469. DOI: [10.1038/nature07206](https://doi.org/10.1038/nature07206)
 93. Hu F B, Willett W C, Li T, Stampfer M J, Colditz G A and Manson J E. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med.* 2004;352(26): 2694–2703. DOI: [10.1056/NEJMoa042135](https://doi.org/10.1056/NEJMoa042135)
 94. Nieman DC. Current perspective on exercise immunology. *Curr Sports Med Rep.* 2003; 2(5):239–242. DOI: [10.1249/00149619-200310000-00001](https://doi.org/10.1249/00149619-200310000-00001)
 95. Gleeson M, McFarlin B and Flynn M. Exercise and toll like receptors. *Exerc Immunol Rev.* 2006; 12:34–53.
 96. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol.* 2007; 103(2): 693–699. DOI: [10.1152/jappphysiol.00008.2007](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00008.2007)
 97. Crizzle AM and Newhouse IJ. Is physical exercise beneficial for persons with Parkinson's disease? *Clin J Sport Med.* 2006;16(5): 422–425. DOI: [10.1097/01.jsm.0000244612.55550.7d](https://doi.org/10.1097/01.jsm.0000244612.55550.7d)
 98. Reuter I, Engelhardt M, Stecker K and Baas H. Therapeutic value of exercise training in Parkinson's disease. *Med Sci Sports Exerc.* 1999; 31(11):1544–1549. DOI: [10.1097/00005768-199911000-00008](https://doi.org/10.1097/00005768-199911000-00008)
 99. Palmer SS, Mortimer JA and Webster D D. Exercise therapy for Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 1986; 67(10):741–745. DOI: [10.1016/0003-9993\(86\)90007-9](https://doi.org/10.1016/0003-9993(86)90007-9)

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

Meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*

Ramos-Robledo Alejandro¹, Meijides-Mejías Christian¹, Zamora Fung Rolando², Dorta-Contreras Alberto Juan¹

¹Laboratorio Central de Líquido Ceforraquídeo, Facultad de Ciencias Médicas, Miguel Enríquez, Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Habana, Cuba

²Facultad de Ciencias Médicas, Enrique Cabrera, Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Habana, Cuba

Correspondencia: Alberto Juan Dorta Contreras. Facultad de Ciencias Médicas, Miguel Enríquez, Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Ramón Pinto # 202 e/ Ensenada y Villanueva, Diez de Octubre, La Habana, 10700, Cuba. **ORCID:** 0000-0002-8818-4697

E mail: adorta@infomed.sld.cu

Recibido 07-febrero-2020

Aceptado 17-junio-2020

Publicado 3-agosto-2020

Resumen

Angiostrongylus cantonensis (*A. cantonensis*) es un helminto que constituye la principal causa de meningoencefalitis eosinofílica en el mundo y endémica en muchas partes del mundo. El objetivo de este trabajo es revisar la literatura publicada sobre el tema sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad que ocasiona, la fisiopatología de la enfermedad, casos interesantes y las particularidades de esta donde no existan hábitos de ingerir caracoles crudos y no existan otras etiologías. Se revisaron 37 artículos sobre la enfermedad en revistas nacionales e internacionales de acceso abierto que abarca la base de datos Scopus en el período de 1957 a octubre de 2019. Se confirma que la liberación de sustancias tóxicas, por lisis masiva de las larvas del parásito, produce el proceso inflamatorio en el sistema nervioso central y de esta manera se instaura finalmente la meningoencefalitis eosinofílica. Las manifestaciones clínicas más comunes de la enfermedad incluyen cefalea intensa, rigidez de nuca, náuseas, vómitos y parestesias. La fiebre se presenta en aproximadamente en la tercera parte de los enfermos. Los síntomas y los signos son a menudo leves o moderados, pero pueden llegar el coma. El diagnóstico está basado en los factores epidemiológicos, cuadro clínico presentado, así como los hallazgos positivos de los métodos diagnósticos inmunológicos y por PCR y los reibergramas como auxiliares. El tratamiento presenta alternativas al tratamiento sintomático con la talidomida y albendazol y la terapéutica combinada Interleucina-12 (IL-12) /Albendazol ensayada hasta ahora en ratas.

Palabras clave: *Angiostrongylus cantonensis*, meningoencefalitis eosinofílica, síntomas, diagnóstico, tratamiento.

2020, Ramos-Robledo A., et al.. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

Meosinophilic meningoencephalitis by *Angiostrongylus cantonensis*

Abstract

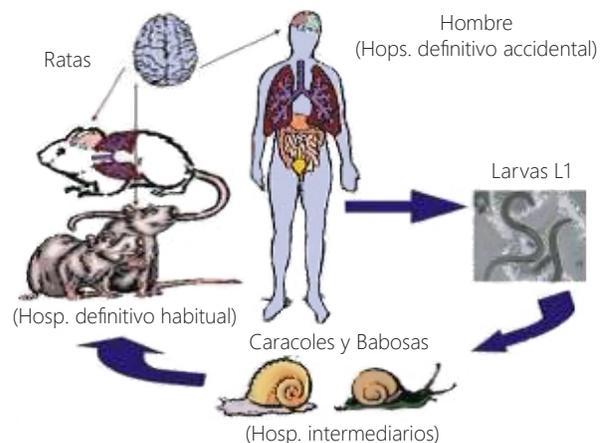
Angiostrongylus cantonensis is an helminth that is the main cause of eosinophilic meningoencephalitis in the world and it is endemic in many parts of it. The objective of this paper is to review the published literatura about this topic about the diagnosis and treatment of the disease, the physiopathology, interesting cases and the particularities of this disorders where the absence of consumption habits of non cooked terrestrial snails is present. 37 papers about the disease was reviewed in national and international open Access journals from 1957 to October 2019 in Scopus data base. The liberation of toxic substance be cause of the of larvae that lied the central nervous system inflammatory process was confirmed that finally produce eosinophilic meningoencephalitis. The most common clinical fact of the disease are intense headache, neckrigidity, vomiting and parestesias. In the third part of the cases fever is present. Symptoms and signals are light or moderate but it could arise up to coma. Diagnosis are based on epidemiological factos, clinical presentation and as the positive findings by immunological and PCR diagnostics and the use of reibergrams as auxiliar methods. There are alternative treatment the symptomatic one with talidomide and albendazol as well as combined therapeutics with interleucin-12 (IL-12) assayed in rats up to now.

Keywords: *Angiostrongylus cantonensis*, eosinophilicmeningoencephalitis, symptoms, diagnosis, treatment.

Introducción

La meningoencefalitis eosinofílica, es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central de etiología infecciosa que está llamando la atención por su marcado carácter reemergente y su prevalencia en amplios grupos de pacientes¹. En Cuba, el parásito que produce dicha entidad nosológica es el helminto *Angiostrongylus cantonensis*, también nombrado *Lissacha tinafulica*; descrito por Chen en 1935, quien lo observó en las arterias pulmonares de *Rattus rattus* y *Rattus norvegicus* en Cantón, China. En 1945, Nomura y Lin notificaron la primera infección humana por causa de *A. cantonensis*, después de recuperar nematodos del líquido cefalorraquídeo de un niño de 15 años en Taiwán². El ciclo de vida se observa en la figura 1.

Figura 1. Ciclo de vida del helminto *Angiostrongylus cantonensis*. Tomado de: Dorta Contreras AJ, et al. Aportes cubanos al estudio del *Angiostrongylus cantonensis*. Academia 2006 Ciudad de la Habana pp:1-76. ISBN 959-270-085-0



Posteriormente, tanto la enfermedad como el parásito que la ocasiona, han sido reportados en diversas partes del hemisferio occidental, especialmente el área del Caribe y el Sur de Estados Unidos, así como en otras partes de Centro y Sudamérica donde hay presencia de los hospederos intermediarios³.

En Cuba, las primeras evidencias de la presencia de *Angiostrongylus cantonensis*, fueron observadas por el Doctor Joaquín Pascual en la década del 70. Luego, el Doctor Roberto Plana Bouly estudió varios pacientes con meningoencefalitis eosinofílica y en el año 1977, en la Jornada Nacional de Pediatría, hizo la presentación de un paciente. A partir de entonces quedó abierto un amplio campo para las investigaciones epidemiológicas, clínicas, métodos de diagnóstico y tratamiento para la meningoencefalitis eosinofílica producida por *Angiostrongylus cantonensis*³.

Existen otros agentes biológicos que pueden producir enfermedades que transcurren con eosinofilia en líquido cefalorraquídeo, tales como: toxocariasis, neurocisticercosis, enfermedades malignas, medicamentos y cuerpos extraños en el Sistema Nervioso Central⁴. Justificación de la revisión bibliográfica. En la actualidad, el incremento de los viajes, la migración y el comercio internacional están expandiendo el rango de enfermedades infecciosas tales como la meningoencefalitis eosinofílica, así como el contexto sociocultural afrocubano que promueven la propagación del caracol gigante africano (*Achatina fulica*) y han convertido la enfermedad en una verdadera emergencia en Latino América y el Caribe y han motivado la realización de la presente revisión de la bibliografía por el impacto que esta enfermedad parasitaria tiene y su repercusión neurológica que puede llegar a la muerte del paciente si se desconoce por parte de las autoridades sanitarias

para su tratamiento y si se desconoce la forma de transmisión para la población⁴. El objetivo de este trabajo es revisar la literatura publicada sobre el tema para acopiar toda la evidencia que ayude al diagnóstico y tratamiento de meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*, así como la fisiopatología de la enfermedad con los casos interesantes publicados y los reportes del parásito y la enfermedad en las condiciones típicas cubanas o en regiones donde no existan hábitos de ingerir caracoles crudos y no existan otros agentes biológicos que produzcan meningoencefalitis eosinofílica.

Material y método

El motor de búsqueda empleado fue coleccionar todas las publicaciones de autores cubanos o foráneos en revistas nacionales e internacionales sobre la enfermedad en el período de 1957 a octubre de 2019. Para ello se utilizó el siguiente algoritmo en la base de datos Scopus: TITLE-ABS-KEY (eosinophilic meningitis AND eosinophilic meningoencephalitis). Luego, de que este motor de búsqueda arrojará 132 artículos; se restringió la selección a los artículos que se encuentra en Open Access o Acceso abierto.

A partir de esta estrategia de búsqueda en Scopus, quedaron en total 41 artículos relacionados con el tema de la revisión. Sin embargo, hubo 4 artículos sobre meningoencefalitis eosinofílica por otras causas que fueron excluidos por lo que resultaron ser un total de 37 artículos. Las limitaciones de esta revisión es que no incluyen trabajos que hayan sido publicados revista que no operen bajo acceso abierto o en otras bases de datos o en revistas no indexadas en bases de datos alguna o que las palabras seleccionadas para la búsqueda no hayan sido lo suficientemente abarcadora para los objetivos trazados.

Resultados

Reportes

En nuestro medio, tanto el reporte de caracol gigante africano como de casos pediátricos de meningoencefalitis eosinofílica, está publicado desde finales del siglo pasado. A partir de ese momento, a lo largo y ancho de todo el país se ha reportado, sobre todo en la Habana, Cienfuegos, Villa Clara y Holguín⁵. En Latinoamérica, la presencia de *Achatina fulica*, está representando una verdadera emergencia en el continente por sus cuantiosos daños a la salud de la población, la agricultura y los ecosistemas.

En tal sentido, en el año 2012, el artículo "Endemic angiostrongyliasis in the Brazilian Amazon: Natural parasitism of *Angiostrongylus cantonensis* in *Rattus rattus* and *Rattus norvegicus*, and sympatric giant African land snails, *Achatina fulica*"⁶ reportó por primera vez en Brazil, la infección de *Angiostrongylus cantonensis* en sus hospederos definitivos, las ratas (específicamente *Rattus rattus* y *Rattus norvegicus*). El trabajo fue realizado en los poblados de Guamá y de Jurunas, pertenecientes a la ciudad de Belém, estado de Pará. Estas zonas eran conocidas por las autoridades sanitarias brasileñas por sus altos niveles de leptospirosis. El hecho de que el caracol gigante africano esté considerado endémico en la región agudiza exponencialmente el riesgo de contraer meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*.

Asimismo el estudio: "Prevalence and distribution of *Angiostrongylus cantonensis* (Nematoda: Angiostrongylidae) in *Achatina fulica* (Mollusca, Gastropoda) in Baixada Santista, São Paulo, Brazil"⁷ publicado en el 2017 cita la prevalencia de *Angiostrongylus cantonensis* en *Lissachatina fulica* en los nueve municipios de esta región que conforman Baixada Santista (Bertioga, Cubatão,

Guarujá, Itanhaém, Mongaguá, Santos, São Vicente, Peruíbe y Praia Grande). Fueron encontrados caracoles infectados en todos los municipios estudiados, hecho alarmante producto de la difusión masivo del caracol gigante africano en el país. En 2018, un trabajo publicado por otros autores⁸; evaluó la presencia del helminto en ejemplares de *Lissachatina fulica* localizados en las playas: Barra da Tijuca, Recreio dos Bandeirantes, Reserva, Prainha y Grumar. Todas estas playas pertenecen a la zona oeste de la ciudad de Río de Janeiro. Pese a que solo fue encontrado el parásito en caracoles de Barra da Tijuca, el estudio sirvió como alerta para las autoridades sanitarias al advertir su expansión en el estado de Río de Janeiro, región conocida por su turismo playero.

En Colombia, un artículo publicado en 2019⁹, afirmó por primera vez la presencia específica del *A. cantonensis* (dado que ya se habían encontrado nematodos del género *angiostrongylus*) en el país estando asociado a *Lissachatina fulica*. Con esto se incluyó a la Angiostrongyliasis humana como posible diagnóstico en Colombia. En 2017, Estados Unidos¹⁰, publicó un trabajo que evaluó por primera vez la infección de *Angiostrongylus cantonensis* en armadillos de nueve bandas y zarigüeyas, ampliando así, la lista de especies animales de vida salvaje que al consumir caracoles pueden infectarse por este helminto y manifestar síntomas de meningoencefalitis eosinofílica pudiendo ser usados como alerta en aquellas regiones donde el parásito no ha sido reportado por la presencia del caracol gigante africano.

Otra investigación en 2017¹¹, pero en el sureste de China, evaluó mediante análisis filogenético, al *A. cantonensis* en esta región de China y otras áreas colindantes; el cual infirió en que el origen más probable de este helminto puede ser Thailand o Hekou en la provincia de Yunnan, China.

Fisiopatología

La meningoencefalitis eosinofílica se desarrolla, cuando las larvas en tercer estadio (L3) de *angiostrongylus cantonesis*, contenidas en la baba del caracol gigante africano se ingieren, migran al cerebro y la médula espinal donde cambian a larvas L4 (días 6-7 pos infección, en la rata) y posteriormente a L5 o gusanos adultos jóvenes (día 11-13)¹².

Aunque los gusanos adultos jóvenes migran al SNC en la rata; en el caso de los humanos la interleuquina (IL-5), primer mediador involucrado en la respuesta inflamatoria, facilita la generación y activación de los eosinófilos, pero también influye en la liberación de enzimas proteolíticas y otros agentes pro inflamatorios y citotóxicos los cuáles destruyen a las larvas del parásito y la mayoría mueren antes de llegar al cerebro. De esta manera, la liberación de sustancias tóxicas, producto de la lisis masiva de las larvas del parásito, produce el proceso inflamatorio en el sistema nervioso central y de esta manera se instaura finalmente la meningoencefalitis eosinofílica¹².

Sin embargo, aunque se ha podido dilucidar la fisiopatología de la enfermedad, aún se encuentran en estudio los mecanismos patogénicos en relación con el huésped y el *angiostrongylus cantonesis*, los cuales determinarán el comportamiento y evolución de dicha entidad. Por tal motivo; el trabajo publicado por Kuang-Yao, et al. 2017, indicó que los efectos antiapoptóticos de la activación de la vía Sonic hedgehog en los atrociitos en el estudio realizado con ratones redujo los niveles de estrés oxidativo causado por la activación de los antioxidantes, lo cual representaría un efecto protector en la resolución de la enfermedad¹³. En relación al hallazgo anterior, otra investigación publicada en la revista *Parasities and Vectors*; mostró que la infección causada por *A. cantonensis* causa la

apoptosis y necrosis de microglías y astrocitos en regiones del parénquima y el hipocampo cerebral¹⁴. Por otro lado, la revista *Korean Journal Parasitology*, realizó un estudio donde demostró que la vía extrínseca de la apoptosis neuronal fue la base molecular para la disfunción conductual en los pacientes lo cual confirma el diagnóstico clínico en pacientes¹⁵. Además, respecto a los mecanismos de reconocimiento del sistema inmune; Kiang-Yao y Lian-Chen, presentan otros resultados la activación inmunológica donde encontraron que con productos de excreción y secreción de las larvas L5 del parásito estimulan la activación de atrociitos, citoquinas y otras proteínas de la inmunidad innata¹⁶. Así mismo, en un estudio del 2019, el mismo autor con sus colaboradores identifican 254 proteínas por espectrometría de masa. Estos resultados indican, que estas moléculas pueden ser potenciales marcadoras en el diagnóstico de meningoencefalitis eosinofílica¹⁷. Finalmente, otros resultados mostraron algunos mecanismos poco dilucidados en nuestro medio, producido por la infección del helminto. Tal es el caso de un artículo del 2017 que indica la posible atrofia del timo en modelos experimentales¹⁸ y otro artículo en PlusOne que le atribuye a un proteosoma la regulación fundamental en el proceso de inducción de la infección en el sistema nervioso central¹⁹.

Diagnóstico clínico

En la actualidad; las manifestaciones clínicas de la enfermedad aún son muy discutidas pues según el origen del caracol gigante africano, pacientes de diversas latitudes del planeta debutan con signos y síntomas diferentes, así como también, el interrogatorio, gira en torno a otros hospederos intermediarios y las condiciones higiénicas y epidemiológicas propias del lugar de residencia de los pacientes en cuestión⁴. En Cuba, el único agente etiológico que produce meningoencefalitis eosinofílica es el *angiostrongylus cantonesis*, cuyo

hospedero intermediario es el caracol gigante africano (*Achatina fúlica*) y al interrogatorio; los pacientes o los familiares de estos en casos pediátricos refieren que estuvieron en contacto con el caracol o que en su área de salud hay presencia de este vector²⁰.

Entre las manifestaciones clínicas más comunes de la enfermedad se incluyen cefalea intensa (95% de los casos), rigidez de nuca (40% de los casos), náuseas (28% de los casos), vómitos (38 % de los casos) y parestesias (40 % de los casos). La fiebre se presenta en aproximadamente el 32% de los enfermos y puede alcanzar 38 a 39°C. Los síntomas y los signos son a menudo leves o moderados, pero pueden llegar hasta el estado de coma. Así lo demuestra un trabajo publicado en 2011 por Padilla-Docal, et al.²⁰. En tal sentido, en un estudio realizado en Hawaii durante el periodo del 2004 al 2005 se reportaron 5 casos atribuidos al *angiostrongylus cantonensis* pero esta vez se llegó a la conclusión de que los pacientes contrajeron la enfermedad debido al consumo con fines gastronómicos de caracoles marino y cuyas manifestaciones clínicas que coinciden con las de Cuba²¹. En un trabajo publicado por K. Parameswaran en los Anales de la Academia India de Neurología en el año 2006 fueron reportados 10 casos de meningoencefalitis eosinofílica por el mismo parásito. Al interrogatorio todos los pacientes confirmaron que habían consumido carne cruda de Iguana, en particular, la lengua y el hígado por sus propiedades rejuvenecedoras, con fines afrodisíacos y religiosos. Además, es importante señalar que los síntomas iniciales comenzaron alrededor del tercer día, al séptimo y noveno día e incluso hasta los 15 días²². Los principales síntomas referidos por los pacientes fueron: cefalea, fiebre, mialgia, astenia y artralgia y dolor abdominal y en menor frecuencia: vómitos y fotofobia. No fueron encontrados signos meníngeos, papiledema o déficit neurológico en ocho pacientes y solo en dos casos hubo

complicaciones: en el primero estado de coma y en estado rígido, sin movimiento y el segundo desarrollo radiculopatía cervical y lumbar²². Estos resultados difieren con la literatura latinoamericana donde están publicados casos clínicos con diferente frecuencia de los síntomas y signos clínicos. Con respecto a las manifestaciones neurológicas de la enfermedad, M Furugen, et al., describieron en 2006 el caso de un paciente masculino que, a pesar de mejorar durante el tratamiento en el transcurso de la patología, presentó: retención urinaria transitoria causada por la radiculopatía, más conocido como Síndrome de Elsberg. Dicha complicación ha sido inusualmente descrita en relación a la meningoencefalitis eosinofílica y en la realización de esta revisión no se encontró otro reporte similar a este²³. Al igual que en la serie de casos en la India, dos más son llevados a colación por Shah y S Barot; del Hospital Pediátrico de Mumbai donde a una niña de 14 meses y otra de 2 años no presentan alteraciones motoras o de los pares craneales y de los signos de irritación meníngea, sólo en un caso rigidez nucal, además los signos de Kerning, Brudzinski y el reflejo de Babinski fueron negativos. Estos datos coinciden con la mayoría de la literatura que aborda la ausencia de respuesta neurológica en los signos antes descritos por debajo de los dos años de edad en especial de los signos meníngeos²⁴. Otro de los elementos del cuadro clínico, son las complicaciones de la meningoencefalitis eosinofílica. Así lo demuestra un trabajo publicado en *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* en 2016, donde es presentado un paciente diagnosticado clínica e imagenológicamente con una embolia cerebral y se destacó su gravedad teniendo en cuenta la escasa respuesta neurológica y las enormes imágenes hipodensas del resonador. Tras realizar otros estudios se comprueba meningoencefalitis eosinofílica por *angiostrongylus cantonensis* que simuló ser un accidente cerebrovascular. Se señaló la importancia de no

subestimar dicha entidad nosológica cuyo curso puede ser fatal para la vida de los pacientes²⁵. En otro contexto, un caso de un niño de 12 meses en Memphis, Tennessee, USA es reportado por autores del St. Jude Children's Research Hospital y otras instituciones de este país, donde, el interrogatorio no arroja que el menor viajó, que estuvo en contacto con personas enfermas o con animales e incluso comido carnes crudas o mal cocinadas. Sin embargo, con anterioridad habían sido vistos mapaches merodeando cerca de la casa y se encontró restos de heces de los mismos en la cuna del paciente²⁶. Este paciente ingreso en la sala de emergencias con un diagnóstico muy conocido en el medio cubano: el de síndrome febril desconocido²⁶. Resulta importante señalar que se debe ser acucioso en el interrogatorio y el examen físico debido al creciente número de enfermedades que tienen esta forma de presentación. En relación a los hospederos intermediarios del parásito mucho se ha publicado sobre el hábito de comerlos en diferentes países. En este caso, en un reporte en China fue traída una paciente con múltiples manifestaciones neurológicas entre ellas: fiebre, parálisis, vómitos y convulsiones. A través de técnicas moleculares se determinó que la paciente tenía anticuerpos contra *angiostrongylus cantonesis* y al interrogatorio la paciente refiere haber ingerido ciempiés crudo²⁷. En relación a los casos abordados se concluye que las manifestaciones clínicas son variadas en diferentes países por lo que se debe brindar atención personalizada a cada paciente y que el interrogatorio y los síntomas son fundamentales para llegar a la etiología del problema.

Diagnóstico auxiliar

El diagnóstico de Meningoencefalitis eosinofílica está basado como ya es conocido en los factores epidemiológicos, cuadro clínico presentado, así como los hallazgos positivos de los medios

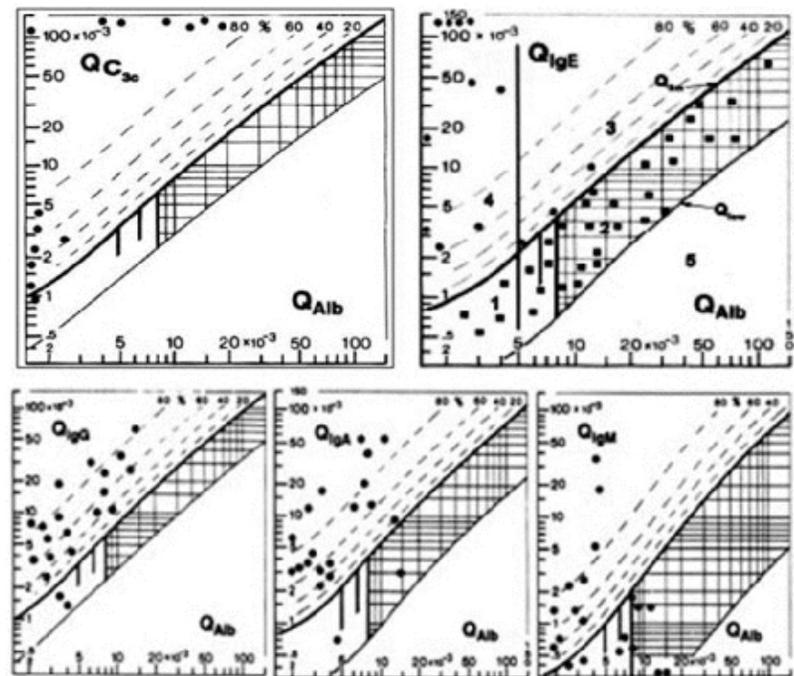
diagnósticos empleados. La detección certera la constituyen los estudios inmunológicos, por ser los de mayor especificidad para la detección de antígenos o anticuerpos relacionados con *Angiostrongylus cantonensis* (A. cantonensis)²⁸. El test ELISA (*Enzyme Linked Immuno absorbent Assay*), que no requiere equipamiento específico puede considerarse la prueba más apropiada y económica en países desarrollados. Una alternativa para lo anterior es el diagnóstico basado en problemas relacionados con el ADN²⁸. La técnica de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) ha sido descrito para detectar la angiostrongyliasis abdominal por *angiostrongylus costaricensis* en pacientes sintomáticos en Brasil. Como los cebadores de esta técnica están basados en A. cantonensis, una aplicación similar puede ser posible en casos de infección por este último²⁸. Por otro lado, puede ser empleado para detectar el parásito en pacientes que fueron serológicamente positivos para la infección²⁹. Las complejidades con la administración de cantidades adecuadas de antígenos específicos purificados para empleo inmunodiagnóstico, puede quizás, estar superado por el uso de antígenos expresados in vitro a través de técnicas de ADN (Ácido Desoxirribonucleico) recombinante²⁸. Se han identificado proteínas antioxidantes que juegan un papel importante en respuestas proinflamatorias y anticitotóxicas mediadas por el parásito contra las especies reactivas del oxígeno generadas por el mecanismo inmunológico del hospedero. La peroxirredoxina es conocida por presentar una función esencial en la detoxificación del peróxido de hidrógeno (H₂O₂). Estos resultados sugieren que el parásito adulto de A. cantonensis libera esta proteína con su función antes descrita; sin embargo, ha sido reportada por tener efectos severos para la modulación de la inmunidad por Th2³⁰.

Según Ze-Xun, et al.³¹ la identificación de perfiles de micro ARN (Ácido Ribonucleico) en el Sistema nervioso central (SNC) de ratones infectados por

A. cantonensis reveló significativas alteraciones en la expresión de micro ARN. De esta manera se involucra el micro ARN en las respuestas inmunitarias de los ratones infectados y ayuda a comprender los mecanismos moleculares de la respuesta inmune frente a *A. cantonensis* en hospederos no habituales. Shih-Hsin, et al.³² caracterizaron los micro ARN en estadios adultos jóvenes y adultos de *A. cantonensis* y plantearon que existen diferencias cualitativas y cuantitativas en cuanto a la expresión de esta biomolécula que presenta mayor relevancia en la regulación de las funciones biológicas en jóvenes adultos que en adultos de *A. cantonensis*. Un estudio de secuencia de próxima generación crea una base de datos transcriptómica de larvas en estadio L5 con identificación y caracterización de los genes, de manera que provee una visión basada en las formas

de presentación de la enfermedad, desarrollo, interacción huésped-hospedero y afinidad por el SNC del parásito³³. Con relación a las linfocinas, las expresiones temporales-espaciales de las interleucinas 4, 10 y 13 en SNC de ratones infectados por *A. cantonensis*, demostró elevados niveles de estas, lo cual puede explicar las diferencias en la supervivencia, así como el tiempo en que ocurre la respuesta inmunitaria del hospedero frente al parásito³⁴. El Reibergrama puede ser empleado para detectar casos de Angiostrongyliasis y otras enfermedades infecciosas, así como la generación de soluciones para eliminar la invasión helmíntica y estrategias farmacológicas antiparasitarias antes que ocurra la penetración al SNC³⁵. En la figura 2 se puede apreciar los resultados de los Reibergramas para un grupo de pacientes con meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*.

Figura 2. Diagnóstico Neuroinmunológico de meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*. En la figura superior izquierda se observan los resultados obtenidos para el C3c donde prácticamente el 100% de los pacientes sintetizan C3c. Otro tanto ocurre con los pacientes referidos a la IgE. En la parte inferior se destaca los resultados para determinación de la síntesis intratecal de las clases mayores de inmunoglobulinas. Puede observarse más frecuentemente síntesis intratecal de IgG e IgA típico de la enfermedad. Tomado de: Ramos Robledo A, Dorta Contreras AJ. Diagnóstico neuroinmunológico de meningoencefalitis eosinofílica producida por *Angiostrongylus cantonensis*. *Rev Cub Invest Bioméd* 2019.



Kuang-Yao, et al., realizaron un análisis proteómico de los productos de excreción-secreción en adultos jóvenes de *A. cantonensis* identificándose tres proteínas inmunorreactivas mediante Western Blott: disulfidoisomerasa, putativo aspártica proteasa y anexina, las cuales pueden ser útiles en el diagnóstico y tratamiento de la Meningoencefalitis eosinofílica³¹. Además, se ha empleado a la proteína señalizadora Sonic Hedgehog (Shh) con efectos antiapoptóticos a través de la reducción del estrés oxidativo en astrocitos³⁶. En sentido general, los medios diagnósticos empleados se encuentran en constante evolución. Más allá de métodos convencionales surgen innovaciones frente a las nuevas agresiones del parásito y a las respuestas inmunológicas del hospedero relacionadas con la presentación de la enfermedad.

Tratamiento de Meningoencefalitis eosinofílica

En la actualidad la terapéutica a emplear frente esta enfermedad presenta diversas alternativas con relación a las formas de aplicación, independientemente de los tratamientos convencionales. Es por ello que se potencia e investiga el empleo de los últimos en combinación con nuevos medicamentos que han demostrado eficacia antes las formas de presentación de esta entidad nosológica. Los tratamientos sintomáticos pueden incluir punciones lumbares seriadas para reducir el aumento de la presión endocraneana, analgésicos para las cefaleas y esteroides para combatir la intensa reacción inflamatoria del huésped⁴. El uso de talidomida como agente antiinflamatorio e inmunomodulador así como alternativa al tratamiento conjuntamente con albendazol, está basado en su efectividad para alterar el fenotipo de células inmunológicas, la síntesis y liberación de citocinas y linfocinas y la migración de neutrófilos, inhibir el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), inducir alteraciones en moléculas de adhesión

celular, consecuentemente con cambios en la interacción leucocitaria con la membrana celular endotelial. Es necesario, según los resultados del estudio, aplicar el tratamiento en el rango de 5 a 10 días luego de la infección, observándose de esta manera excelentes resultados³⁶. Este medicamento es seguro y bien tolerada en niños con Meningitis tuberculosa y actualmente considerada como un tratamiento adyuvante en Meningoencefalitis eosinofílica causada por *Angiostrongylus cantonensis*³⁶. Los autores plantean su coincidencia con este tratamiento pues la talidomida, por sí sola no induce efectos larvicidas, solamente reduce la síntesis de citocinas; sin embargo, no se recomienda aplicar en féminas en estado gestacional por el efecto teratogénico del medicamento. Independientemente a lo anterior, si se emplea en el período adecuado junto al efecto larvicida del albendazol, se complementa su acción.

Otro de los tratamientos que se encuentran es la terapéutica combinada Interleucina-12 (IL-12)/Albendazol, el primer estudio ensayado en ratas, evidenciándose disminución marcada de Meningoencefalitis eosinofílica, pero prevalencia de la eosinofilia en el Tercer ventrículo y en sangre periférica.

Esta probabilidad se debe a la presencia de una población independiente de Interleucina-5 en las localizaciones antes descritas³⁷.

En el área clínica la aplicación de IL-12 puede exhibir un buen efecto antiinflamatorio en pacientes infectados por *Angiostrongylus cantonensis* y mejorar las lesiones cerebrales causadas por la migración larvaria; siempre en combinación con el Albendazol³⁷.

El estudio de Chen y Wang¹⁸ en ratones, arroja que los productos de excreción/secreción

del quinto estadio larval de *Angiostrongylus cantonensis* estimulan la activación de astrocitos y la generación de citocinas (Interleucina-1a e Interleucina-6) con el empleo del Factor nuclear de transcripción-Kb (NFκB) y de la vía de la proteína señalizadora Sonic Hedgehog (Shh). La prevención de la enfermedad cuando se viaja a áreas endémicas es de gran relevancia. Se emplean vacunaciones como medio profiláctico, guías para la utilización del vestuario apropiado, limitación de la exposición a animales y precauciones con el consumo de alimentos o agua contaminados⁴.

Conclusión

La extensión de la enfermedad a nuevos países del hemisferio occidental en los últimos años constituye un signo de alarma ante esta causa de meningoencefalitis eosinofílica asociada a *Angiostrongylus cantonensis* y agravada por la

introducción del caracol gigante africano, por lo que conocer las características clínicas, los síntomas y signos más comunes, el diagnóstico clínico y de laboratorio así como los nuevos tratamientos constituyen una necesidad para los servicios de salud del continente.

Declaración de conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses

Agradecimiento

Alejandro Ramos, revisó el diagnóstico clínico y la bibliografía y revisó el documento final CMM: revisó los artículos de reportes de caso y revisó el documento final. Rolando Zamora, revisó el tema de los tratamientos y revisó el documento final. Alberto Juan Dorta, idea de la revisión, revisó los elementos diagnósticos, revisó el documento final.

Referencias

1. Belova TN. Classification of precipitates formed by meningococcal group antigens during counterimmunoelectrophoresis. ZH. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol 1981; 2: 67-71.
2. Beaver PC, Rosen L. Memorandum of the first report of *Angiostrongylus* in man by Nomura and Lin (1945). Am J Trop Med Hyg. 1964; 13:589-90. DOI: 10.4269/ajtmh.1964.13.589
3. Graeff-Teixeira C. Expansion of *Achatina fulica* in Brazil and potential increased risk for angiostrongyliasis. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2007; 101(8):743-4. DOI: 10.1016/j.trstmh.2007.03.012.
4. Ramirez-Avila L, Slome S, Schuster FL, Gavali S, Schantz PM, Sejvar J, Glaser CA. Eosinophilic meningitis due to *Angiostrongylus* and *Gnathostoma* species. Clin Infect Dis. 2009; 48(3):322-7. doi: 10.1086/595852.
5. Ramos-Robledo A, Dorta-Contreras AJ. Diagnóstico neuroinmunológico de meningoencefalitis eosinofílica producida por *Angiostrongylus cantonensis*. Rev. Cuban Invest. bioméd 2019. <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/302>
6. Moreira VL, Giese EG, Melo FT, Simões RO, Thiengo SC, Maldonado AJr, Santos JN. Endemic angiostrongyliasis in the Brazilian Amazon: natural parasitism of *Angiostrongylus cantonensis* in *Rattus rattus* and *R. norvegicus*, and sympatric giant African land snails, *Achatina fulica*. Acta Trop. 2013; 125(1):90-7. doi: 10.1016/j.actatropica.2012.10.001.
7. Guerino Laura Rocha, Pecora Iracy Lea, Miranda Marcel Sabino, et al.. Prevalence and distribution of *Angiostrongylus cantonensis* (Nematoda, Angiostrongylidae) in *Achatina fulica* (Mollusca, Gastropoda) in Baixada Santista, São Paulo, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2017 50(1):92-98. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0316-2016>
8. Bechara André H, Simões Raquel O, Faro Marta Júlia, Garcia Juberlan S. *Achatina fulica* infected by *Angiostrongylus cantonensis* on beaches, in the west zone of Rio de Janeiro, Brazil. Rev Inst Med Trop S. Paulo 2018; 60:e4. DOI: 10.1590/s1678-9946201860004

9. 9.Giraldo Alan, Garzón Camilo, Castillo Andrés, Córdoba-Rojas Diego Fernando. Confirmation of the presence of *Angiostrongylus cantonensis* in lung tissue of the African giant snail (*Lissachatina fulica*) in Colombia. *Infect.* 2019; 23(2): 129-132. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012393922019000200129&lng=en. <http://dx.doi.org/10.22354/in.v23i2.768>.
10. 10.Dalton MF, Fenton H, Cleveland CA, Elsmo EJ, Yabsley MJ. Eosinophilic Meningoencephalitis associated with rat lungworm (*Angiostrongylus cantonensis*) migration in two nine-banded armadillos (*Dasypus novemcinctus*) and an oposum (*Didelphis virginiana*) in the southeastern United States. *Int J Parasitol Parasites Wild.* 2017; 6(2):131-134. doi: 10.1016/j.ijppaw.2017.05.004.
11. 11.Guerino LR, Pecora IL, Miranda MS, Aguiar-Silva C, Carvalho OD, Caldeira RL, Silva RJ. Prevalence and distribution of *Angiostrongylus cantonensis* (Nematoda, Angiostrongylidae) in *Achatina fulica* (Mollusca, Gastropoda) in Baixada Santista, São Paulo, Brazil. *RevSocBrasMed Trop.* 2017;50(1):92-98. doi: 10.1590/0037-8682-0316-2016.
12. 12. Patel S, Kasura J. Enfermedades por Helmintos, en Tratado de Pediatría Nelson, 19ma ed., cap. 274. Madrid. España, Editorial Elsevier; 2019; 1162-1164.
13. 13. Chen KY, Chiu CH, Wang LC. Anti-apoptotic effects of Sonic hedgehog signalling through oxidative stress reduction in astrocytes co-cultured with excretory-secretory products of larval *Angiostrongylus cantonensis*. *Sci Rep.* 2017 Feb 7; 7:41574. doi: 10.1038/srep41574.
14. 14.Mengying Z, Yiyue X, Tong P, Yue H, Limpanont Y, Ping H, Okanurak K, Yanqi W, Dekumyoy P, Hongli Z, Watthanakulpanich D, Zhongdao W, Zhi W, Zhiyue L. Apoptosis and necroptosis of mouse hippocampal and parenchymal astrocytes, microglia and neurons caused by *Angiostrongylus cantonensis* infection. *Parasit Vectors.* 2017; 10(1):611. doi: 10.1186/s13071-017-2565
15. 15. Luo S, OuYang L, Wei J, et al. Neuronal Apoptosis: Pathological Basis of Behavioral Dysfunctions Induced by *Angiostrongylus cantonensis* in Rodents Model. *Korean J Parasitol.* 2017; 55(3):267-278. doi:10.3347/kjp.2017.55.3.267
16. 16. Chen KY, Wang LC. Stimulation of IL-1 β and IL-6 through NF- κ B and sonic hedgehog-dependent pathways in mouse astrocytes by excretory/secretory products of fifth-stage larval *Angiostrongylus cantonensis*. *Parasit Vectors.* 2017; 10(1):445. doi:10.1186/s13071-017-2385-0
17. 17. Chen KY, Lu PJ, Cheng CJ, Jhan KY, Yeh SC, Wang LC. Proteomic analysis of excretory-secretory products from young adults of *Angiostrongylus cantonensis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2019; 114: e180556. doi: 10.1590/0074-02760180556.
18. 18. Liu Z, Su DM, Yu ZL, et al. Soluble antigens from the neurotropic pathogen *Angiostrongylus cantonensis* directly induce thymus atrophy in a mouse model. *Oncotarget.* 2017; 8(30):48575-48590. doi:10.18632/oncotarget.17836
19. 19. Chen AC, Shyu LY, Lin YC, Chen KM, Lai SC. Proteasome serves as pivotal regulator in *Angiostrongylus cantonensis*-induced eosinophilic meningoencephalitis. *PLoS One.* 2019 Aug 15; 14(8):e0220503. doi: 10.1371/journal.pone.0220503.
20. 20. Padilla-Docal B, Dorta-Contreras AJ, Bu-Coifiu-Fanego R, et al. Mannose-binding lectin deficiency with eosinophilic meningoencephalitis due to *Angiostrongylus cantonensis* in children: a case series. *J Med Case Rep.* 2011; 5:330. doi:10.1186/1752-1947-5-330
21. 21. Hochberg NS, Park SY, Blackburn BG, Sejvar JJ, Gaynor K, Chung H, Leniek K, Herwaldt BL, Effler PV. Distribution of eosinophilic meningitis cases attributable to *Angiostrongylus cantonensis*, Hawaii. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(11):1675-80. doi: 10.3201/eid1311.070367.
22. 22. Parameswaran K. Case series of eosinophilic meningoencephalitis from South India. *Ann Indian Acad Neurol* 2006; 9:217-22. <http://www.annalsofian.org/text.asp?2006/9/4/217/29203>
23. 23. Furugen M, Yamashiro S, Tamayose M, Naha Y, Miyagi K, Nakasone C, Uchihara T, Haranaga S, Azuma M, Yara S, Shinzato T, Higa F, Toma H, Tateyama M, Fujita J. Elsberg syndrome with eosinophilic meningoencephalitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*. *Intern Med.* 2006; 45(22):1333-6.
24. 24. Shah I, Barot S, Madvariya M. Eosinophilic meningitis: a case series and review of literature of *Angiostrongylus cantonensis* and *Gnathostomaspinerium*. *Indian J Med Microbiol.* 2015; 33(1):154-8. doi:

- 10.4103/0255-0857.148430.
25. Tseng KL, Yen CM, Tsai MJ, Huang CH. Eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* mimicking embolic stroke. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016 Apr;32(4):221-3. doi: 10.1016/j.kjms.2016.03.001.
 26. Flerlage T, Qvarnstrom Y, Noh J, Devincenzo JP, Madni A, Bagga B, Hysmith ND. *Angiostrongylus cantonensis* Eosinophilic Meningitis in an Infant, Tennessee, USA. *Emerg Infect Dis*. 2017; 23(10):17561758. doi: 10.3201/eid2310.170978.
 27. Wang H, Lu L, She D, Wen Z, Mo Z, Li J, Li H. Eating Centipedes Can Result in *Angiostrongylus cantonensis* Infection: Two Case Reports and Pathogen Investigation. *Am J Trop Med Hyg*. 2018; 99(3):743-748. doi: 10.4269/ajtmh.18-0151.
 28. Eamsobhana P, Yong HS. Immunological diagnosis of human angiostrongyliasis due to *Angiostrongylus cantonensis* (Nematoda: Angiostrongylidae). *Int J Infect Dis*. 2009; 13(4):425-31. doi: 10.1016/j.ijid.2008.09.021.
 29. Eamsobhana P, Wanachiwanawin D, Dechkum N, Parsartvit A, Yong HS. Molecular diagnosis of eosinophilic meningitis due to *Angiostrongylus cantonensis* (Nematoda: Metastrongyloidea) by polymerase chain reaction-DNA sequencing of cerebrospinal fluids of patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(1):116-8.
 30. Chen AC, Shyu LY, Lin YC, Chen KM, Lai SC. Proteasome serves as pivotal regulator in *Angiostrongylus cantonensis*-induced eosinophilic meningoencephalitis. *PLoS One*. 2019 Aug 15; 14(8):e0220503. doi: 10.1371/journal.pone.0220503.
 31. Mo ZX, Guo JQ, She D, Zhang X, Puthiyakunnon S, Chen XG, Wu ZD, Shin JW, Cui LW, Li H. Infection by the nematode *Angiostrongylus cantonensis* induces differential expression of miRNAs in mouse brain. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018; 51(1):94-102. doi: 10.1016/j.jmii.2016.02.002.
 32. Chang SH, Tang P, Lai CH, Kuo ML, Wang LC. Identification and characterisation of microRNAs in young adults of *Angiostrongylus cantonensis* via a deep-sequencing approach. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013; 108(6):699-706. doi: 10.1590/00740276108062013005.
 33. Wang TY, Chen KY, Jhan KY, Li CH, Jung SM, Wang LC. Temporalspatialexpressions of interleukin-4, interleukin-10, and interleukin-13 in the brains of C57BL/6 and BALB/c mice infected with *Angiostrongylus cantonensis*: An immunohistochemical study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018; S1684-1182(18)30173-7. doi: 10.1016/j.jmii.2018.10.010.
 34. Chen KY, Wang LC. Stimulation of IL-1 β and IL-6 through NF- κ B and sonic hedgehog-dependent pathways in mouse astrocytes by excretory/secretory products of fifth-stage larval *Angiostrongylus cantonensis*. *Parasit Vectors*. 2017;10(1):445. doi:10.1186/s13071-017-2385-0
 35. Padilla-Docal B, Iglesias-González I, Bu-Coifú-Fanego R, Socarrás-Hernández CA, Dorta-Contreras AJ. Intrathecal activation as a typical immune response within the central nervous system in angiostrongyliasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2013; 88(2):230-235. doi:10.4269/ajtmh.12-0151
 36. Chen KY, Chiu CH, Wang LC. Anti-apoptotic effects of Sonic hedgehog signalling through oxidative stress reduction in astrocytes co-cultured with excretory-secretory products of larval *Angiostrongylus cantonensis*. *Sci Rep*. 2017; 7:41574. doi: 10.1038/srep41574.
 37. Du WY, Liao JW, Fan CK, Su KE. Combined treatment with interleukin-12 and mebendazole lessens the severity of experimental eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* in ICR mice. *Infect Immun*. 2003; 71(7):3947-3953. doi:10.1128/iai.71.7.3947-3953.2003

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

Craniectomía descompresiva vs Tratamiento conservador en infartos de la arteria cerebral media. Toma de decisión en profesionales de las neurociencias y sus familiares como pacientes

Incontri-Abraham Diego¹, Juárez-Vignon Whaley Juan José¹, Rodríguez-Sánchez Jesús René², Mejía-Pérez Sonia Iliana², Cervantes-Alexis Iliana³, Morales-Acevedo Adrián⁴, Navarro-Bonnet Jorge⁵

¹Universidad Anáhuac México. Campus Norte, Estado de México

²Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México

³Centro Médico ABC, Santa Fe. Ciudad de México

⁴Universidad Westhill. México

⁵Hospital Médica Sur. Ciudad de México

Correspondencia: Jorge Manuel Navarro Bonnet. Puente de Piedra 150, Toriello Guerra, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14050. Ciudad de México. México.

E mail: jorgenavarro@neurocirugia-innn.com

Recibido 28-marzo-2020

Aceptado 22-junio-2020

Publicado 3-agosto-2020

Resumen

Introducción: La decisión sobre realizar un procedimiento que salve la vida o no, podría ser otra si de este se conoce el pronóstico con y sin este. El infarto maligno de la Arteria Cerebral Media (ACM) tiene una tasa de mortalidad de 80%. La craniectomía descompresiva en las primeras 48 horas puede reducir la mortalidad de 71% a 22%, sin embargo; varios sobrevivientes permanecerán con secuelas severas por quedar con cierto grado de discapacidad neurológica.

Objetivo: Conocer si la toma de decisión informada de un procedimiento podría ser distinta al conocer el pronóstico posterior al mismo.

Material y método: Se realizó un estudio prospectivo. Un total de 51 encuestas se realizaron al personal médico adscrito al INNNMVS, en un periodo de 2 meses. La encuesta determina si el mismo personal médico encuestado se sometería a una craniectomía descompresiva y/o a un familiar, así como su análisis.

Resultados: El 72.5% de los médicos especialistas entrevistados aceptaría someter algún familiar al procedimiento si el hemisferio no dominante fuese el afectado, el 58.8% del

2020, Incontri-Abraham D, et al.. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

personal médico se sometería a dicho procedimiento. Por otro lado, 35.3% aceptarían el procedimiento a un familiar si este fuese en el hemisferio dominante y 27.5% en ellos mismos. Los encuestados al ser conscientes del grado de discapacidad funcional. Conclusión: al conocer la discapacidad y calidad de vida asociados al tratamiento, una gran parte de los trabajadores de salud no consentiría el procedimiento tanto para ellos como para sus familiares al tratarse del hemisferio dominante.

Palabras clave: calidad de vida, craniectomía descompresiva, decisión, discapacidad neurológica, infarto, neurociencias.

Decompressive craniectomy vs Medical treatment for middle cerebral artery infarction. Decision making in neuroscience professionals and their relatives as patients

Abstract

Introduction: Whether to perform a lifesaving procedure or not, could be different if the prognostic value is known. A malignant stroke in the Medial Cerebral Artery (MCA) has a mortality rate of 80%. A decompressive craniectomy in the first 48 hours could reduce the mortality from 71% to 22%, unfortunately, the survivors will have severe sequels with an important neurologic deficit.

Objective: To know if an informed decision on a procedure could be other knowing the prognosis.

Methods: We performed a prospective study. A total of 51 surveys were made to medical professionals at INNNMVS, in a period of 2 months. The surveys determined if the medical professionals would consent to undergo a decompressive craniectomy to themselves and or a family member.

Results: A total of 72.5% of the specialists surveyed would consent a procedure to a family member if the non-dominant hemisphere is affected, a 58.8% of the surveys said they would consent for the procedure. In another hand, 35.3% would accept to have a family member undergo the procedure if the dominant hemisphere was affected and only 27.5% on themselves. This with the known prognosis after the procedure with a severe neurological deficit.

Conclusion: Knowing the level of disability and the quality of life associated to the procedure, a big part of the medical professionals would not consent to undergo such procedure themselves or their family members this if the dominant hemisphere is affected.

Keywords: quality of life, decompressive craniectomy, decision, neurological disability, infarct, neuroscience.

Introducción

El infarto maligno de la arteria cerebral media (ACM) representa un volumen de 145 cm³, lo que equivale a más de 2/3 del territorio irrigado por la ACM. Esta patología tiene una tasa de mortalidad cercana al 80% incluso con manejo intensivo máximo^{1,2}, el cual incluye a la craneotomía descompresiva (frontoparietotemporal, con una extensión de 12 cm hacia el piso medio del cráneo) en situaciones muy puntuales. Este procedimiento quirúrgico tiene el objetivo de reducir la presión intracraneal ocasionada por el edema severo secundario al infarto maligno, disminuyendo así el riesgo de herniación cerebral y facilitando la reperfusión del tejido cerebral afectado³. Si se lleva a cabo dentro de las primeras 48 horas del inicio del infarto, la mortalidad se reduce desde un 71% hasta un 22%. A pesar de la eficacia demostrada de la craneotomía descompresiva en la supervivencia de pacientes con infarto maligno de la ACM⁴⁻⁷, aun con este procedimiento la calidad de vida disminuye a largo plazo, los sobrevivientes posteriores al evento quirúrgico aun padecerán de secuelas severas⁸. De hecho, cabe destacar que los sobrevivientes no se recuperan neurológicamente ni vuelven a llevar a cabo todas sus actividades cotidianas de manera normal. Hasta un 35% de estos pacientes desarrolla discapacidad severa (grado 4-5 de acuerdo con la escala de Rankin modificada), mientras que un 43% presenta discapacidad leve a moderada (grado 2-3 de acuerdo con la escala de Rankin modificada), lo cual está ligado a un pronóstico desfavorable⁹⁻¹¹; estas secuelas persisten incluso a 3 años después de la cirugía¹².

Al mencionar el pronóstico a largo plazo en estos pacientes, debe tenerse en cuenta el impacto de la enfermedad y la cirugía sobre la calidad de vida, y que esta se ve fuertemente influida por factores socioculturales y la toma de decisiones del personal médico. El objetivo del presente trabajo es recabar

información sobre la toma de decisiones del personal de salud implicado en las neurociencias en casos de craneotomía descompresiva secundarias a infarto maligno de la ACM, así como conocer si la toma de decisión informada de un procedimiento podría ser distinta al conocer el pronóstico posterior al mismo. Esperamos encontrar que, con una decisión informada basada en tasas de mortalidad y secuelas neurológicas secundarias a la craneotomía descompresiva, la toma de decisión sobre realizarla o no en un infarto maligno de la arteria cerebral media puede cambiar.

Material y método

Se llevó a cabo un estudio prospectivo por parte de médicos adscritos al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez (INNNMVS) de la Ciudad de México. Se realizaron un total de 51 entrevistas las cuales fueron voluntarias y completamente anónimas, entre un periodo comprendido del 7 de noviembre del 2019 al 31 de enero del 2020. Los criterios de inclusión de nuestro estudio son: ser profesional médico de las neurociencias adscrito a algún servicio del INNNMVS. Los criterios de exclusión del estudio fueron que el mismo personal optará por no incluir su encuesta al estudio, así como cualquier otro profesional médico de las neurociencias que no fuera adscrito al INNNMVS. Fueron incluidos al estudio el personal médico de diferentes especialidades como neurocirugía (n=25, 25.5%), neurología (n=17, 33.3%), psiquiatría (n=5, 9.8%) y neuroanestesiología (n=4, 7.8%) del INNNMVS. Ninguna de las encuestas recabadas fue excluida.

De los 51 médicos especialistas encuestados, un total de 13 (25.5%) fueron mujeres y 38 (74.5%) hombres. Las entrevistas tuvieron la finalidad de recabar información sobre la toma de decisiones del personal de salud relacionado en el área de neurociencias en casos de

craniectomía descompresiva y de padecer un infarto maligno de la ACM. Se le comentó a todo voluntario sus derechos, la finalidad del estudio y que con el presente estudio no recibirá ningún beneficio directo. Se proporcionó información sobre los derechos de cada voluntario de acceder los datos de ellos mismos, al igual que revocar su información en cualquier momento.

En estas entrevistas se recabaron datos sobre edad, sexo, número de hijos, escolaridad, estado civil, religión, especialidad, relación familiar con algún paciente neurológico y la decisión personal que ellos tomarían sobre aceptar la realización de una craniectomía descompresiva para el tratamiento del infarto maligno de la ACM en dos situaciones diferentes:

1. Ellos mismos, ya sea en el hemisferio dominante o en el no dominante.
2. Algún familiar, ya sea en el hemisferio dominante o en el no dominante.

Es importante mencionar que previo a las preguntas sobre la decisión de cada voluntario en cuanto a realizar o no una craniectomía descompresiva como tratamiento, se dio una breve explicación sobre el tema. Se proporcionaron datos de mortalidad de la patología, así como la efectividad, discapacidad y calidad de vida asociado al procedimiento. En el [Anexo 1](#) se muestra un ejemplo de las entrevistas realizadas al personal de salud del INNNMVS.

Se realizó un análisis descriptivo-estadístico de los datos, utilizando el programa *SPSS 15.0* (*SPSS Inc.*; Chicago, Illinois, Estados Unidos). Los resultados se presentaron como número de voluntarios respondiendo a las preguntas correspondientes. Se determinó la diferencia de los resultados de manera descriptiva.

Resultados

Características de los entrevistados

Se obtuvieron un total de 51 encuestas por parte de médicos especialistas laborando en el INNNMVS, de los cuales la media de edad fue de 32 años. Hasta un 74 % de los entrevistados fueron hombres, y un 70% solteros ([tabla 1](#)). El 15% de los entrevistados contaba con un grado mayor de educación (tal como subespecialidad, maestría o doctorado), y hasta un 68% profesaba una religión, siendo la católica la principal hasta en un 60% de los casos. Ninguno de los entrevistados contaba con un miembro de su familia con discapacidad neurológica.

Tabla 1. Características de los 51 médicos especialistas del INNNMVS que fueron entrevistados

	n	%
Genero		
Femenino	13	25.5%
Masculino	38	74.5%
Estado Civil		
Soltero	36	70.6%
Casado	14	27.5%
Divorciado	1	2%
Especialidad		
Neurocirugía	25	49.0%
Neurología	17	33.3%
Psiquiatría	5	9.8%
Neuroanestesiología	4	7.8%

Conocimiento por parte de los entrevistados de la tasa de mortalidad asociada al infarto maligno de la ACM y su manejo quirúrgico

El 92% de los entrevistados conocía la mortalidad asociada al infarto maligno de la ACM ([figura 1](#)),

mientras que un 84% tenía conocimiento sobre el grado funcional de los pacientes posterior a la craneotomía descompresiva (figura 2). Con la información proporcionada a cada entrevistado sobre el tema, cabe destacar que la mayoría de los médicos especialistas aceptaría realizar una craneotomía descompresiva en algún miembro de su familia, siempre y cuando se trate del hemisferio no dominante (72.5%) ya que, si se tratase del hemisferio dominante, solamente un 35.3% aceptaría el procedimiento quirúrgico (figura 3).

Asimismo, al preguntar el procedimiento a seguir si el infarto maligno de la ACM ocurriese en los entrevistados, el 58.8% aceptaría la craneotomía descompresiva como medida terapéutica si el infarto fuese en el hemisferio no dominante, mientras que solamente el 27.5% lo aceptaría si el hemisferio dominante fuera el involucrado (figura 4).

La relación entre la realización de craneotomía descompresiva en el hemisferio tanto dominante como no dominante en familiares y en el mismo personal médico no tuvo significancia estadística, por lo que dicho análisis estadístico no fue incluido en el texto.

Figura 1. Conocimiento de la tasa de mortalidad de infarto maligno de la arteria cerebral media por parte de los 51 médicos especialistas del INNN que fueron entrevistados.

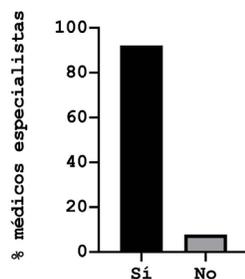


Figura 2. Conocimiento de la utilidad y del pronóstico funcional de la craneotomía descompresiva para el tratamiento del infarto maligno de la arteria cerebral media por parte de los 51 médicos especialistas del INNN que fueron entrevistados.

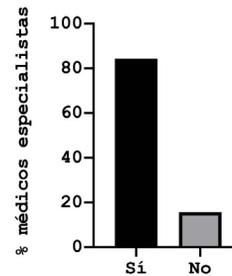


Figura 3. Médicos especialistas del INNN que firmarían el consentimiento informado para la realización de una craneotomía descompresiva como tratamiento del infarto maligno de la arteria cerebral media en algún miembro de su familia nuclear.

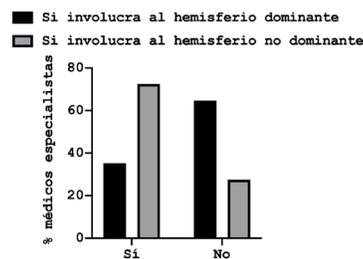
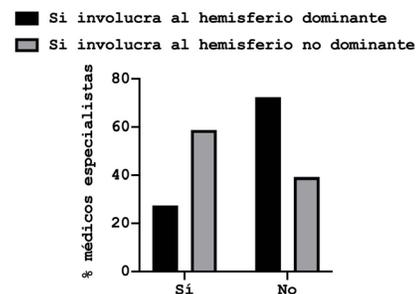


Figura 4. Médicos especialistas del INNN que firmarían el consentimiento informado para la realización de una craneotomía descompresiva con el tratamiento del infarto maligno de la arteria cerebral media de ellos mismos.



Discusión

En las últimas dos décadas, varios estudios han reportado el uso de la craniectomía descompresiva como procedimiento de elección en el infarto maligno de la ACM, traumatismo craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea e infección intracraneal. En general, este procedimiento salvará en muchas ocasiones la vida del paciente. Sin embargo, no revertirá la agresión neurológica inicial, disminuyendo así la mortalidad a cambio de un aumento en la supervivencia con discapacidad severa y una calidad de vida que los pacientes y sus familiares describen como inaceptable^{13,14}. Por lo tanto, es importante que la supervivencia no sea el único parámetro para tomar en cuenta en casos de infarto maligno de la ACM, sino también el estado funcional y la calidad de vida de los pacientes posterior a la craniectomía descompresiva¹⁵. En el presente trabajo, encontramos que la mayoría de los médicos especialistas entrevistados no realizarían una craniectomía descompresiva en ningún familiar cercano si el hemisferio afectado fuese el dominante. Fueron todavía más los médicos especialistas que se negarían a someterse a una craniectomía descompresiva del hemisferio dominante si ellos fuesen los afectados por el infarto maligno de la ACM. Estas respuestas fueron dadas posterior a informarles a los entrevistados sobre las tasas de mortalidad, discapacidad y calidad de vida de los pacientes que sobreviven a un infarto maligno de la ACM y que son sometidos a una craniectomía descompresiva. Cabe mencionar que ningún médico especialista entrevistado contaba con algún familiar con discapacidad neurológica, por lo que los próximos estudios deberían abordar la toma de decisiones del personal médico implicado en las neurociencias y que esté en cercanía con algún caso. Como se mencionó anteriormente, varios estudios han demostrado que la craniectomía descompresiva reduce la mortalidad del infarto maligno de la ACM a expensas de un aumento en el

número de supervivientes con discapacidad severa y pobre calidad de vida. El dilema ético consiste en determinar cuándo se debe de considerar un pronóstico funcional desfavorable después de un infarto maligno de la ACM¹⁶⁻¹⁸. Esto último debe de tomarse en cuenta, y más cuando las decisiones deben de tomarse con rapidez debido a la severidad de la patología¹⁹. Estudios realizados en pacientes que sobrevivieron a una craniectomía descompresiva evaluaron si estos pacientes se arrepentían de haber sido sometidos a la cirugía. Los resultados indican que la mayoría de los pacientes están satisfechos con el resultado obtenido y que proporcionarán un consentimiento retrospectivo. Incluso se ha encontrado que, a pesar de los altos niveles de discapacidad neurológica, la mayoría de los pacientes están satisfechos con su calidad de vida posterior al procedimiento^{11,20,21}. Sin embargo, a la hora de entrevistar a los pacientes que sobrevivieron a una craniectomía descompresiva y evaluar si ellos proporcionarían su consentimiento retrospectivo al procedimiento, es importante tomar en cuenta el grado de discapacidad neurológica de ciertos pacientes, ya que, en casos de afasia severa o déficit neuropsicológico, los pacientes no pueden responder de manera adecuada a la pregunta, siendo entonces descartados del estudio o recurriéndose al familiar del paciente para responder dichas preguntas, por lo tanto, alterando los resultados de las entrevistas. De hecho, y como ya se mencionó con anterioridad, en la mayoría de los pacientes el grado de discapacidad posterior a la cirugía es severo, es decir, no pueden caminar sin asistencia, no pueden cuidar por sí mismos sus necesidades corporales básicas, e incluso no tienen la función neurocognitiva suficiente para responder a una simple pregunta^{13,22,23}. Por lo tanto, aún permanece en pie la siguiente pregunta: ¿Pueden los resultados de los últimos estudios justificar la intervención, aún con un alto índice de discapacidad severa posterior al procedimiento?. Para responder esto, hay que tomar en cuenta

que la mayoría de los individuos parecen adaptarse a los cambios que generó en su vida diaria la craniectomía descompresiva y, posteriormente, aceptan un grado de discapacidad severa que previo al procedimiento quirúrgico habrían considerado inaceptable²⁴.

En cuanto a la toma de decisiones, es importante que los médicos especialistas sean cuidadosos a la hora de seleccionar a los pacientes con infarto maligno de la ACM que serán sometidos a una craniectomía descompresiva. Dentro de este contexto, siempre debe considerarse que aquellos pacientes con deterioro neurológico y aquellos con estudios de imagen sugestivos de efecto de masa significativa, desplazamiento de la línea media o herniación, deben ser sujetos a cirugía. Sin embargo, es importante tomar en cuenta diversos factores que podrían influenciar la decisión de realizar una craniectomía descompresiva o no, tales como la localización del infarto maligno de la ACM, la edad del paciente, las comorbilidades presentes y su estado funcional posquirúrgico. Por lo tanto, es importante proporcionar la información necesaria en cuanto al pronóstico funcional del paciente, para así determinar qué es un resultado aceptable para el paciente y sus familiares, siempre teniendo en cuenta que una discapacidad severa es el resultado más probable posterior a una craniectomía descompresiva, y que la muerte es el resultado más probable en casos de no llevar a cabo el procedimiento quirúrgico^{8,17,25}. Es decir, debe ser un procedimiento personalizado para cada paciente y tomando en cuenta la decisión de los familiares de igual forma. Aunque consideramos que el presente estudio proporciona una visión general y necesaria del punto de vista de profesionales de la salud en el área de neurociencias sobre la decisión de realizar o no la craniectomía descompresiva, existen ciertas limitaciones. Estas últimas incluyen el tamaño de la muestra, el

cual es relativamente pequeño. Además, el hecho de que las personas entrevistadas eran únicamente profesionales de la salud dedicados al área de neurociencias y que ninguno de ellos tenía cercanía a algún caso con relación al procedimiento, es otra limitante para tomar en cuenta. Por lo tanto, es importante conocer la perspectiva del resto de profesionales de la salud dedicados al área de neurociencias y que tengan contacto cercano con un caso de craniectomía descompresiva. De tal manera, se podrán evaluar las razones de la decisión y su opinión posterior al procedimiento quirúrgico.

Conclusión

Actualmente, el debate aún continúa en cuanto a si realmente vale la pena llevar a cabo una craniectomía descompresiva para salvar la vida de un paciente, ya que lo llevará invariablemente a padecer cierto grado de discapacidad neurológica por el resto de sus días. A pesar de que la craniectomía descompresiva influye fuertemente en la mortalidad asociada al infarto maligno de la ACM, al conocer los porcentajes de discapacidad y calidad de vida asociados al tratamiento, una gran parte de los trabajadores de salud incluidos en este estudio no consentiría el procedimiento tanto para ellos como para sus familiares al tratarse del hemisferio dominante. Por lo tanto, es importante siempre proporcionar los datos de mortalidad de la patología, así como los de efectividad, discapacidad y calidad de vida asociados al procedimiento quirúrgico. De esta manera, y debido a que los pacientes con infarto maligno de la ACM se encuentran incapaces de expresar sus deseos, la decisión de recurrir a una craniectomía descompresiva podrá llevarse a cabo de una manera muy cuidadosa entre el personal médico y los familiares del paciente.

Conflicto de intereses

Los autores reportan que no existe conflicto de intereses con relación a los materiales o métodos utilizados, así como en los resultados presentados en este artículo.

Anexo 1. Encuesta sobre craniectomía descompresiva en casos de infarto de la arteria cerebral media.

Craniectomía Descompresiva en Infarto de Arteria Cerebral Media. Decisiones de los Profesionales Involucrados con las Neurociencias.

Nombre: _____ Edad: _____

Institución en la que labora: _____

Especialidad: _____

Curso de alta especialidad/maestría/doctorado: _____

Profesa alguna religión? _____ Cual? _____

Tiene algún miembro de su familia nuclear (casado: esposo(a) e hijos biológicos; soltero: padre, madre o hermanos)¹ con discapacidad neurológica? _____

 Quien? _____

 Que tipo de discapacidad? _____

Sabe usted que un infarto maligno de arteria cerebral media (volumen de 145cm³ o mas de 2/3 del territorio irrigado por la ACM) tiene una tasa de mortalidad cercana al 80% con manejo intensivo máximo^{2,3}? Si _____ No _____

Y que una craniectomía descompresiva (frontoparietotemporal de 12cm con extensión al piso medio del cráneo) dentro de las primeras 48hrs del inicio del infarto reduce la mortalidad de 71% a 22%, pero los sobrevivientes nunca quedan asintomáticos o vuelven a llevar cabo todas sus actividades cotidianas pesar de síntomas; 35% tienen discapacidad severa Rankin modificado 4-5 y 43% discapacidad leve a moderada Rankin modificado 2-3⁴ (tabla 1); estas secuelas persisten a 3 años después de la cirugía⁵ (tabla 2)? Si _____ No _____

En caso de duda ver escala de Rankin modificado al final de la encuesta⁶

Si algún miembro de su familia nuclear padeciera un infarto maligno de arteria cerebral media, firmaría el consentimiento para realizarle una craniectomía descompresiva?

 Hemisferio dominante: Si _____ No _____

 Hemisferio NO dominante: Si _____ No _____

Si usted padeciera un infarto cerebral maligno de arteria cerebral media, daría consentimiento para realizarle una craniectomía descompresiva?

 Hemisferio dominante: Si _____ No _____

 Hemisferio NO dominante: Si _____ No _____

Referencias

1. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M von Kummer R. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol*. 1996; 54(4):309-215. doi: 10.1001/archneur.1996.00550040037012.
2. Berrouschot J, Sterker M, Bettin S, Köster J, Schneider D. Mortality of space-occupying ('malignant') middle cerebral artery infarction under conservative intensive care. *Intensive Care Med*. 1998;24(6):620-3. DOI: 10.1007/s001340050625
3. Antuña-Ramos A, Suárez-Suárez M, Álvarez-Vega MA, de Eulate-Beramendi SÁ, Seijo-Fernández F. Calidad de vida tras el tratamiento quirúrgico del infarto maligno de la arteria cerebral media. *Rev Neurol*. 2012;55(11):651-7.
4. Koh MS, Goh KYC, Tung MYY, Chan C. Is decompressive craniectomy for acute cerebral infarction of any benefit? *Surg Neurol*. 2000; 53(3):225-30. DOI: 10.1016/s0090-3019(00)00163-4
5. Walz B, Zimmermann C, Böttger S, Haberl RL. Prognosis of patients after hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. *J Neurol*. 2002; 249(9):1183-90. DOI: 10.1007/s00415-002-0798-x
6. Mori K, Aoki A, Yamamoto T, Horinaka N, Maeda M. Aggressive decompressive surgery in patients with massive hemispheric embolic cerebral infarction associated with severe brain swelling. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001; 143(5):483-91. DOI: 10.1007/s007010170078
7. Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O, et al. Early Hemicraniectomy in Patients With Complete Middle Cerebral Artery Infarction. *Stroke* 1998;29(9):1888-93. DOI: 10.1161/01.str.29.9.1888
8. Mohan Rajwani K, Crocker M, Moynihan B. Decompressive craniectomy for the treatment of malignant middle cerebral artery infarction. *Br J Neurosurg*. 2017;31(4):401-9. DOI: 10.1080/02688697.2017.1329518
9. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6(3):215-22. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70036-4
10. Hofmeijer J, Van Der Worp HB, Kappelle LJ, Eshuis S, Algra A, Greving JP. Cost-effectiveness of surgical decompression for space-occupying hemispheric infarction. *Stroke*. 2013;44(10):2923-5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002445
11. Rahme R, Zuccarello M, Kleindorfer D, Adeoye OM, Ringer AJ. Decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery territory infarction: is life worth living? *J Neurosurg*. 2012;117(4):749-54. DOI: 10.3171/2012.6.JNS111140
12. Geurts M, Van Der Worp HB, Kappelle LJ, Amelink GJ, Algra A, Hofmeijer J. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction: Outcomes at 3 years in the randomized HAMLET trial. *Stroke*. 2013;44(9):2506-8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002014
13. Honeybul S, Gillett GR, Ho KM, Janzen C, Kruger K. Is life worth living? Decompressive craniectomy and the disability paradox. *J Neurosurg*. 2016;125(3):775-8. DOI: 10.3171/2016.3.JNS1683
14. Back L, Nagaraja V, Kapur A, Eslick GD. Role of decompressive hemicraniectomy in extensive middle cerebral artery strokes: A meta-analysis of randomised trials. *Intern Med J*. 2015;45(7):711-7. DOI: 10.1111/imj.12724
15. Waqas M, Malik N, Shamim MS, Nathani KR, Abbasi SA. Quality of Life Among Patients Undergoing Decompressive Craniectomy for Traumatic Brain Injury Using Glasgow Outcome Scale Extended and Quality of Life After Brain Injury Scale. *World Neurosurg*. 2018; 116: e783-90. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.05.092>
16. Morley NCD, Berge E, Cruz-Flores S, Whittle IR. Surgical Decompression for Cerebral Edema in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2003; 34(5):1337-1337. DOI: 10.1161/01.STR.0000069264.00152.A1
17. Lu XC, Huang BS, Zheng JY, Tao Y, Yu W, Tang LJ, et al. Decompressive craniectomy for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery. *Sci Rep*. 2014; 4:7070 DOI: 10.1038/srep07070
18. Yang MH, Lin HY, Fu J, Roodrajeetsing G, et al. Decompressive hemicraniectomy in patients with malignant middle cerebral artery infarction: A systematic review and meta-analysis. *Surgeon* 2015; 13(4):230-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surge.2014.12.002>

19. Gopaul R, Wei ZD, Yan J, Gong FY, Xiao SW. Clinical study of quality of life of traumatic brain injury patients after decompressive craniectomy and related influencing factors. *Chinese Neurosurg J.* 2016;2(1):1–10. <http://dx.doi.org/10.1186/s41016-016-0044-5>
20. Kiphuth IC, Köhrmann M, Lichy C, Schwab S, Huttner HB. Hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction: Retrospective consent to decompressive surgery depends on functional long-term outcome. *Neurocrit Care.* 2010;13(3):380–4. DOI: [10.1007/s12028-010-9449-8](https://doi.org/10.1007/s12028-010-9449-8)
21. Skoglund TS, Eriksson-Ritzén C, Sörbo A, Jensen C, Rydenhag B. Health status and life satisfaction after decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. *Acta Neurol Scand.* 2008;117(5):305–10. DOI: [10.1111/j.1600-0404.2007.00967.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00967.x)
22. Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, Bösel J, Amiri H, Sakowitz OW, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1091–100. DOI: [10.1056/NEJMoa1311367](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311367)
23. Gul W, Fuller HR, Wright H, Sen J. A Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of surgical decompression in treating patients with malignant middle cerebral artery Infarction. *World Neurosurg.* 2018;120:e902–20. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.189>
24. Smith M. Refractory intracranial hypertension: The role of decompressive craniectomy. *Anesth Analg.* 2017;125(6):1999–2008. DOI: [10.1213/ANE.0000000000002399](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002399)
25. Woertgen C, Erban P, Rothoerl RD, Bein T, Horn M, Brawanski A. Quality of life after decompressive craniectomy in patients suffering from supratentorial brain ischemia. *Acta Neurochir (Wien).* 2004;146(7):691–5. DOI: [10.1007/s00701-004-0280-x](https://doi.org/10.1007/s00701-004-0280-x)

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

Estimulación nerviosa transcutánea en el manejo del dolor crónico: Una revisión sistemática

Barcia-Mejía Cristina, González-González Yoana, Da Cuña-Carrera Iria, Alonso-Calvete Alejandra.

Facultad de Fisioterapia. Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud. Universidad de Vigo. España.

Correspondencia: Alejandra Alonso Calvete. Dirección:

Facultad de Fisioterapia. Campus A Xunqueira s/n. CP: 36005.

Pontevedra. España. [ORCID: 0000-0003-4386-1559](https://orcid.org/0000-0003-4386-1559).

E mail: alejalonso@uvigo.es

Recibido 11-febrero-2020

Aceptado 8-mayo-2020

Publicado 1-agosto-2020

Resumen

Introducción: El dolor crónico es un problema multifactorial que incluye componentes tanto físicos como psicológicos y sociales y conlleva una gran afectación de todos los ámbitos de la vida de quien lo sufre. Una de las técnicas analgésicas más empleadas actualmente es la Electroestimulación Nerviosa Transcutánea (TENS), a pesar de que existe una gran controversia acerca de su efectividad. El objetivo de este trabajo fue analizar diferentes estudios sobre los efectos analgésicos del TENS en dolores crónicos.

Material y método: Para la realización de este trabajo, se llevó a cabo una revisión bibliográfica durante el mes de febrero de 2018 de publicaciones registradas en las bases de datos Medline, Web of Science y Cinahl. Para la ecuación de búsqueda se utilizaron los siguientes descriptores del Medical Subject Headings (MeSH): *Transcutaneous Electric Nerve Stimulation* y *Chronic pain*. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se han obtenido un total de 14 artículos válidos. Existe mucha variedad en cuanto al diseño de cada estudio, tanto en la intervención como en las escalas de valoración utilizadas y en las patologías estudiadas. Esto debería tenerse en cuenta para futuras investigaciones, que permitan realizar estudios cuyos resultados sean determinantes y comparables entre sí.

Conclusión: Muchos de los estudios analizados avalan la eficacia del TENS como medida analgésica, incluso a mediano y largo plazo. No obstante, otros demuestran que el TENS como terapia coadyuvante no siempre aporta beneficios adicionales significativos, y no siempre resulta más efectivo que otras técnicas.

Palabras clave: dolor crónico, electroestimulación nerviosa transcutánea, fisioterapia, revisión.

2020, Barcia-Mejía C., et al.. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

TENS in chronic pain: a systematic review

Abstract

Introduction: Chronic pain is a multifactorial problem which includes as physical as psychological and social issues, and it affects the whole life of patients who suffer from it. Nowadays, transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) is used for analgesic, despite there is little evidence concerning its effectiveness. The aim of this study is to determinate the analgesic effects of TENS in chronic pain.

Material and method: A systematic review was carried out during February 2018, in Medline, Web Of Science and Cinhal. The following words in the Medical Subject Headings (MeSH) were used: Transcutáneo Electric Nerve Stimulation and Chronic Pain. After the exclusion and inclusion criteria, 14 studies were used to this review. There is a wide variety on the design of the studies, the pathology analyzed and the interventions.

Conclusions: TENS seems to be an effective analgesic measure in chronic pain. However, other studies also demonstrate the need of further investigation in TENS as a help in other therapies.

Keywords: chronic pain, transcutaneous electric nerve stimulation, physiotherapy, review.

Introducción

Según la Asociación Internacional para el Estudio de Dolor (*International Association for the Study of Pain*, IASP), el dolor es una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a un daño real o potencial en un tejido, o descrito en términos de dicho daño¹.

El dolor se clasifica como agudo o crónico. En el caso del dolor crónico, se considera aquel que tiene una duración mayor a 3 o 6 meses, dependiendo del criterio de las diferentes sociedades científicas². Este dolor crónico es un problema multifactorial que afecta a esferas tanto físicas como psicológicas o sociales, tales como ansiedad, reducción de la movilidad, alteraciones del sueño y del apetito e incluso depresión. Estos síntomas conllevan una gran afectación de todos los ámbitos de la vida de quien lo sufre³, y es por ello que suponen un reto terapéutico especial, ya que su prevalencia en las poblaciones europeas es de alrededor del 20% y genera gran incapacidad tal así como grandes tasas de ausentismo laboral^{2,4}. Tanto el dolor

crónico como la discapacidad asociada al mismo están muy presentes en los trastornos musculo esqueléticos, y tienen un efecto negativo sobre la calidad de vida de las personas que lo sufren⁴. Respecto al manejo del dolor crónico, la electroterapia surge como una alternativa no invasiva a los tratamientos analgésicos tradicionales, ya sean farmacológicos o quirúrgicos. Una de las técnicas más empleadas actualmente es la Electroestimulación Nerviosa Transcutánea (TENS), que proporciona corriente eléctrica a través de unos electrodos colocados sobre la superficie de la piel con fines analgésicos. El efecto analgésico del TENS se explica gracias a la teoría de la compuerta de Melzack y Wallen, que señala que la aplicación de TENS inhibe la transmisión de impulsos dolorosos por las fibras nociceptivas a través de la médula espinal³, al activarse las interneuronas situadas en la sustancia gris del asta posterior de la médula espinal⁵, que disminuyen el dolor poniendo en marcha

mecanismos opioides endógenos, conocidos como “controles inhibitorios nocivos difusos”⁶. Sin embargo, a pesar de la amplia utilización del TENS en la práctica clínica habitual, no existe un consenso acerca de los parámetros de corriente a utilizar en función de la patología e incluso de si la técnica es eficaz sola o en conjunto con otras medidas analgésicas. Por todo ello, el propósito de esta revisión es analizar la literatura científica reciente acerca de los efectos del TENS en dolor crónico, solo o en conjunto con otras terapias analgésicas.

Material y método

Términos de búsqueda y bases de datos empleadas Se llevó a cabo una revisión bibliográfica durante el mes de febrero de 2019 de publicaciones registradas en las bases de datos Medline, Web of Science y Cinahl. Para la búsqueda se utilizaron los descriptores del Medical Subject Headings (MeSH): “Transcutaneous Electric Nerve Stimulation” y “Chronic pain”, vinculados entre sí por el operador booleano “AND”. Las ecuaciones de búsqueda obtenidas se muestran en la [Tabla 1](#).

Tabla 1. Ecuación de búsqueda y resultados.

Bases de datos	Ecuación de búsqueda	Resultados
Medline	(MH "Transcutaneous Electric Nerve Stimulation") AND (MH "Chronic Pain")	57
Web of Science	TEMA: ("transcutaneous electrical nerve stimulation") AND TEMA: ("chronic pain")	45
Cinahl	(MH "Transcutaneous Electric Nerve Stimulation") AND (MH "Chronic Pain")	41

Criterios de selección de los estudios

Con el propósito de hacer una selección de los artículos encontrados, se establecieron criterios de inclusión y exclusión para determinar qué artículos eran válidos para esta revisión. Estos criterios se muestran en la [tabla 2](#).

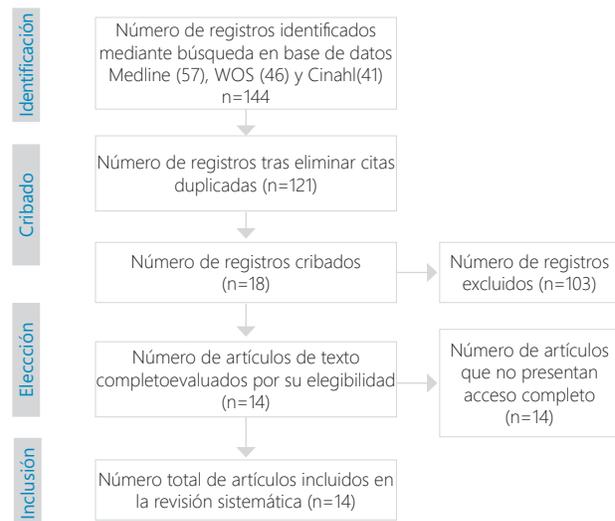
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos publicados en los últimos 4 años (144)	Revisiones bibliográficas, meta-análisis o protocolos (30) Artículos que no se adecúen al tema de estudio (67) Artículos que se repitan entre las bases de datos (23)
Estudios realizados en sujetos adultos (más de 18 años)	Idioma distinto al inglés, español o portugués (4) Ensayos clínicos con animales (2) Documentos sin acceso al texto completo (4)

Se restringió la búsqueda a artículos publicados en los últimos 5 años ya que la literatura científica es muy variable y se producen numerosos avances en ella, y en esta revisión se pretende conocer la literatura científica más actual.

En total se obtuvieron 144 artículos. Dos revisores independientes analizaron los artículos por separado, aplicando los criterios de selección, y finalmente sólo 14 se consideraron válidos para dar respuesta al objetivo planteado en este trabajo, tal y como se muestra en la [figura 1](#), el diagrama de flujo según las normas PRISMA (2009).

Figura 1. Diagrama de flujo según normas PRISMA (2009).



Calidad metodológica de los estudios

Se evaluó la calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) mediante la Escala Jadad⁷. Esta escala consta de 5 ítems relacionados con el enmascaramiento, la aleatorización y las pérdidas durante el seguimiento y a cada ítem que presente el estudio se le otorga 1 punto. Los estudios que obtienen entre 5 y 3 puntos presentan una calidad metodológica aceptable, mientras que los que obtienen menos de 3 puntos tienen una calidad metodológica baja. En este trabajo, se analizan también 3 estudios descriptivos sin grupo control y un estudio piloto. A pesar de que su calidad metodológica es menor a la de los ECAs, se decide incluirlos en este estudio ya que aportan perspectiva a las futuras líneas de investigación en esta temática.

Resultados

Tras realizar la búsqueda bibliográfica, se obtuvieron un total de 144 estudios y finalmente, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 14 para realizar la revisión.

Los resultados se muestran en las [tablas 3, 4 y 5](#). La [tabla 3](#) especifica el tipo de estudio, las características de la muestra y las pérdidas, y en el caso de ECAs su calidad metodológica con la Escala Jadad. La [tabla 4](#) muestra el objetivo de cada investigación, las variables, instrumentos y tiempos de medición y los resultados obtenidos tras cada intervención, y la [tabla 5](#) aporta el diseño de las intervenciones: tipo de tratamiento, parámetros de aplicación, y dosis y duración.

Tabla 3. Tipo de estudio, características de la muestra y calidad metodológica

Estudio	JADAD	Tipo de estudio	Muestra (sexo)	Edad	Pérdidas
Vallinga, et al. ⁶ (2014)	-----	Descriptivo (sin grupo control)	n= 39 (M=39)	27± 5,6	-----
Palmer, et al. ⁸ (2014)	4	ECA	n= 224 G1= 73; G2= 74; G3= 77 (H= 83; M= 141)	G1= 61.2 ± 11.4; G2= 60.9 ± 10.8; G3= 62.0 ± 9.4	G1= 15; G2= 13; G3= 22
Hawamdeh, et al. ⁹ (2015)	2	ECAC (tipo crossover)	n= 20 GE= 10; GC= 10	39 ± 2	-----
Özkul, et al. ¹⁰ (2015)	2	ECAC (tipo crossover)	n= 24 G1= 12; G2= 12 (H= 18; M= 6)	32,3 ± 12,97	-----
Gozani ¹¹ (2016)	----	Descriptivo (sin grupo control)	n = 88 (H= 48; M= 40)	23 < 50 46 entre 50 y 65 19 > 65	42
Ferrándiz, et al. ¹² (2016)	5	ECA	n= 39 GE=19; GC=20 (H= 14; M= 25)	GE= 43,9 ± 14,5; GC= 37.6 ± 11.5	GE= 3; GC= 4
Elserty, et al. ¹³ (2016)	3	ECA	n= 45 G1= 15; G2= 15; G3= 15 (H= 14; M=31)	G1= 36 ± 2,07; G2= 35 ± 2,17; G3= 35 ± 2,21	75
De Giorgi, et al. ¹⁴ (2016)	5	ECA	n= 49 GE= 34; GC= 15 (M= 49)	GE= 37,29 ± 14,85; GC= 44,20 ± 16,95	14 GE
Sayilir, et al. ¹⁵ (2017)	2	ECA	n= 55 G1= 29; G2= 26 (H= 22; M= 33)	51,1 ± 12,5	-----
Tousignant, et al. ¹⁶ (2017)	2	ECAC (tipo crossover)	n= 11 (H= 4; M= 7)	--	1

Sayilir ¹⁷ (2018)	3	ECA	n= 64 GE= 39; GC= 25	GE= 52,41 ± 14,08 GC= 48,95 ± 9,3	GE= 1; GC= 5
Chen, et al. ¹⁸ (2018)	----	Descriptivo (sin grupo control)	n= 72 GE= 36; GC= 36 (H= 47; M= 25)	GE= 33,5 ± 8,8 GC= 35,1 ± 9,4	----
Nguyen, et al. ¹⁹ (2018)	----	Estudio piloto sin grupo control	n= 4 (H= 1; M= 3)	32-59	----
Tantawy, et al. ²⁰ (2018)	3	ECA	n= 66 GE= 33; GC= 33 (H= 66)	GE= 26,55 ± 2,64; GC= 26,30 ± 2,51	GE= 2; GC= 1

DE: Derivación Estándar; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; ECAC: Ensayo Clínico Aleatorizado Cruzado; GC: Grupo Control; GE: Grupo Experimental; H: Hombre; n: Tamaño Muestral; M: Mujer.

Tabla 4. Objetivos, mediciones y resultados

Estudio	Objetivo	Variables e instrumentos de medición	Tiempos de medición	Resultados		
Vallinga, et al. ⁶	TENS en dolor vulvar y funcionamiento sexual en VP. Consecuencias sobre vestibulectomía.	VAS y MPQ: percepción y severidad del dolor. FSFI: Función sexual. FSDS: Angustia relacionada con problemas sexuales.	T1: Al inicio del estudio T2: Post-TENS T3: seguimiento de hasta 10 meses	VAS: T2 y T3 <T1 (p=0.01)*. CDM: ↓ en T2 (p=0.01)* y T3 (p<0.01)*. FSFI: T2 >T1 (p=0.02)*. FSDS: ↑ T2 (p=0.01)*, T3 (p=0.42). Vestibulectomía: Antes del estudio iba a someterse el 23% de la muestra. Tras el tratamiento sólo fueron intervenidas el 4%.		
Palmer, et al. ⁸	TENS combinado con programa de educación y ejercicio para la OA de rodilla.	WOMAC: función, dolor y rigidez en pacientes con artritis. WOMAC total.	T1: antes de empezar T2: semana 3 T3: semana 6 T4: semana 12 T5: semana 24	Puntuaciones WOMAC ↓ progresivamente en los 3 grupos a lo largo del tiempo (p<0.05)*, que se mantuvieron durante todo el seguimiento. Diferencias insignificantes entre cada grupo (p>0.05).		
Hawamdeh, et al. ⁹	Comparar efectividad de combinar TENS con ejercicios de fortalecimiento de la espalda frente a sólo los ejercicios para lumbalgia crónica.	VAS: Dolor. Katz ADL: Independencia en actividades de la vida diaria.		<table border="0"> <tr> <td>GE VAS (sobre 10) T1= 3-7; T2= 1-4; T3= 0-2 Katz AVD T1= Dolor impedía realizar AVDs. T2= Realizaban AVDs con dolor leve. T3= 70% de los participantes realizaban las AVDs sin ningún dolor.</td> <td>GC VAS (sobre 10) T1= 3-7; T2= 2-6; T3= 0-5 Katz AVD T1= Dolor impedía realizar AVDs. T2= Sólo 30% experimentó una pequeña mejoría. T3= El dolor pasó de moderado a leve.</td> </tr> </table>	GE VAS (sobre 10) T1= 3-7; T2= 1-4; T3= 0-2 Katz AVD T1= Dolor impedía realizar AVDs. T2= Realizaban AVDs con dolor leve. T3= 70% de los participantes realizaban las AVDs sin ningún dolor.	GC VAS (sobre 10) T1= 3-7; T2= 2-6; T3= 0-5 Katz AVD T1= Dolor impedía realizar AVDs. T2= Sólo 30% experimentó una pequeña mejoría. T3= El dolor pasó de moderado a leve.
GE VAS (sobre 10) T1= 3-7; T2= 1-4; T3= 0-2 Katz AVD T1= Dolor impedía realizar AVDs. T2= Realizaban AVDs con dolor leve. T3= 70% de los participantes realizaban las AVDs sin ningún dolor.	GC VAS (sobre 10) T1= 3-7; T2= 2-6; T3= 0-5 Katz AVD T1= Dolor impedía realizar AVDs. T2= Sólo 30% experimentó una pequeña mejoría. T3= El dolor pasó de moderado a leve.					
Özkul et al. ¹⁰	Comparar efecto IV y TENS sobre dolor neuropático en lesionados medulares.	VAS y MPQ: Dolor. Escala DN4: Signos y síntomas neuropáticos. NPS: Calidad del dolor BPI: Impacto del dolor en AVDs.	T1: Cada día antes del tratamiento T2: Cada día después del tratamiento T3: 2 semanas después	VAS: T2<T1 (p<0.05)*. Mejores resultados G1 con respecto a G2 (p<0.05)*. T3: Diferencias entre ambos grupos p>0.05. CDM: Aumento de dolor en la zona del talón en casi todos los participantes. DN4:T1=T2=T3 (p=1). EDN: ↓ G2 (p<0.05)*, G1 (p>0.05). CBD: mejoras en G1 en "relaciones sociales, calidad de sueño y estado de ánimo". En G2, sólo mejoró significativamente "habilidad para moverse".		

Gozani ¹¹	TENS en dolor crónico lumbar y en miembros inferiores.	BPI: Dolor. Escala de impresión de mejoría global del paciente. Uso de analgésicos.	T1: a los 30 días T2: a los 60 días	T1=T2: gran mejoría en todos los aspectos medidos (p<0.05)*. CBD: ↓ la interferencia del dolor con capacidad de caminar y sueño. Impresión de mejoría: El 80,7% de los participantes experimentaron una gran mejoría. Analgésicos: el 80,3% ↓ su consumo.
Ferrándiz, et al. ¹²	Comparar TENS y TENS placebo en lumbalgia crónica.	VAS: Dolor. 1MSCT: Comportamiento del dolor. QBPDS: Limitación funcional. CSI: Sensibilización central. PCS: Catastrofización del dolor. IPQ-R: Percepción de la enfermedad. TSK: Miedo al movimiento.	T1: pre-tratamiento T2: post-tratamiento T3: 3 semanas después de terminar T4: seguimiento de 1 mes	VAS en T2< T1 (p<0.05)*; T2 GE y T2 GC (p>0.05). En T3 IPQ-R: GE> 0.05, GC p< 0.05*. En T4: en ambos grupos VAS, 1MSCT, BPDS, ISC, ECD, EKT p>0.05. IPQ-R <0.05* en GC.
Elserty, et al. ¹³	Diferencias entre TENS bifásico simétrico con amplitud del pulso fija y variable en lumbalgia crónica	VAS: Dolor. ROM: flexo-extensión CVL. ODI: Estado funcional.	T1: pre- tratamiento T2: post- tratamiento	VAS y ROM: mejoría (p<0.0001* y p= 0,0001*, respectivamente) en GE1 y GE2 respecto al GC. IDO: T2 GE1=GE2=GC (p=0.069).
De Giorgi, et al. ¹⁴	TENS convencional en mujeres con mialgia facial crónica por disfunciones de ATM.	VAS: Dolor subjetivo. 3 valores: VAS media (media de la intensidad del dolor durante los últimos 30 días), VAS max (dolor máximo en esos 30 días) VAS actual (dolor en el momento de la examinación). PTS y CTS: Dolor objetivo (palpación muscular). ROM mandibular: apertura, protrusión, y deslizamientos laterales.	T0: Antes de empezar T1: A las 10 semanas T2: A las 15 semanas T3: A las 25 semanas	↓ puntuación VAS (media, max, actual), PTS y CTS EN T1 p<0.05* en el grupo de TENS respecto al GC. VAS en GE: entre T0-T1 p<0.05*, mientras que entre T1-T2 y T2-T3 p>0.05. RAM: ninguna diferencia entre ambos grupos en ningún momento.
Sayilir, et al. ¹⁵	Comparar efectos a medio plazo de TENS y CD en lumbalgia crónica.	VAS: Dolor lumbar (en actividad y en reposo). RDQ: Grado de incapacidad derivado de la lumbalgia. ODI: Estado funcional. FFD y Schober lumbar: movilidad y flexibilidad.	T1: Antes de empezar T2: Después de 1 mes de seguimiento	En T2: ↓ VAS y RDQ: mejoría p<0.05* en los dos grupos. Entre ellos, p>0.05. Schober lumbar, FFD e IDO: p>0.05
Tousignant, et al. ¹⁶	Cuantificar y comparar la duración de la analgesia tras una aplicación de TENS tipo acupuntura de 15 y de 30 minutos.	VAS: evaluar magnitud y duración de la analgesia.	T1: cada 3 min durante la aplicación T2: cada 5 min durante 1h tras la sesión T3: cada hora las 24h tras la intervención	Duración analgesia: Tras 15 min: media de 540 min Tras 30 min: media de 630 min Magnitud analgesia: Diferencia entre ambas aplicaciones p=0.558.

Sayilir 17	Efectividad TENS + US en dolor crónico de cuello.	VAS: dolor durante una actividad y en reposo. PSS: estrés percibido. NDI: disfunción cervical. ESS: nivel somnolencia. TWD y CMD: Distancia tragus-pared y mentón-manubrio esternal con boca cerrada (cm).	T1: antes de empezar la sesión T2: al terminar la sesión (sólo GE) T3: 24h tras finalizar el estudio	T2: Mejoría NDI, EEP y VAS (p ≤0.001)* en GE con respecto al GC. T3: p> 0.05 en ESE, DBM, DTP en GE y GC.
Chen, et al.18	TENS en pacientes con dolor crónico tras EA.	VAS: dolor. BASFI: limitación funcional. ASQoL: calidad de vida.	T1: antes de empezar la intervención T2: al terminar la intervención	Entre GE y GC: VAS: p= 0.08 BASFI: p= 0.19 ASQoL: p= 0.18
Nguyen, et al.19	TENS del nervio occipital para tratar la cefalea refractaria crónica.	VAS: dolor. MQS: consumo de analgésicos.	T1: antes de empezar T2: semana 1 T3: mes 1 T4: mes 3 T5: mes 6	VAS: ↓ de T1= 7.8 (en una escala de 0-10) a T5= 0.8 (-90%). ECM: ↓ de 34.3 a 0.8 (-98%).
Tantawy, et al. ²⁰	TENS en dolor y calidad de vida en OCI	VAS: dolor. QoL: calidad de vida.	T1: antes de empezar T2: tras 4 semanas de tratamiento T3: a los 2 meses de seguimiento	VAS: GE: ↓ en T2 y en T3 (p <0.05)* GC: en T2 y en T3 p> 1 QoL: GE: ↑ en T2 y en T3 (p <0.05)* GC: en T2 y en T3 p>1

*p valor < 0,05: diferencias estadísticamente significativas.

ATM: Articulación temporomandibular; **AS:** Ankylosing Spondylitis; **ASQoL:** Ankylosing Spondylitis Quality of Life questionnaire; **AVD:** Actividades de la Vida Diaria; **BASFI:** Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; **BPI:** Brief Pain Inventory; **CD:** Corrientes Diadinámicas; **CMD:** Chin-manubrium Distance; **CSI:** Central Sensitization Inventory; **CTS:** Cervical Muscle Tenderness Score; **ESS:** Epworth Sleepiness Scale; **FFD:** Fingers-floor Distance; **FSDS:** The Dutch version of the Female Sexual Distress Score; **FSFI:** Female Sexual Functioning Index; **GC:** Grupo Control; **GE:** Grupo Experimental; **IPQ-R:** The Illness Perception Questionnaire-Revised Version; **IV:** Ilusión visual; **Katz ADL:** Katz Index of Independence in Activities of Daily Living; **MPQ:** McGill Pain Questionnaire; **MQS:** Medication Quantification Scale; **1MSCT:** One Minute Stair Climbing Test; **NPS:** Neuropathic Pain Scale; **NDI:** The Neck Disability Index; **OA:** Osteoarthritis; **ODI:** Oswestry Disability Index; **PCS:** The Pain Catastrophizing Scale; **PET:** Programa de Ejercicio Terapéutico; **PSS:** Perceived Stress Scale; **PTS:** Pericranial Muscle Tenderness Score; **PVD:** Vestibulodinia Provocada; **QBPDS:** Quebec Back Pain Disability Scale; **QoL:** Quality of Life; **ROM:** Range Of Movement; **RDQ:** Roland Morris Disability Questionnaire; **OCI:** Orquialgia Crónica Idiopática; **T1, T2, T3:** Mediciones en diferentes momentos del estudio; **TENS:** Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation; **TSK:** Tampa Scale of Kinesiophobia; **TWD:** Tragus-wall Distance; **US:** Ultrasonidos; **VAS:** Visual Analogic Scale; **WOMAC:** Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Tabla 5. Características de los diseños

Estudio	Intervención	Parámetros	Duración
Vallinga, et al. ⁶	2 electrodos sobre los nervios que inervan la entrada de la vagina. TENS 2 veces al día durante 45 min.	80Hz, 50-180µsec, mA adaptada al paciente.	12-16 semanas
Palmer, et al. ⁸	GE1= Programa de educación y ejercicios de rodilla + TENS (4 electrodos alrededor de interlínea articular); GE2= Programa de educación y ejercicios de rodilla + TENS placebo; GC= Programa de educación y ejercicios de rodilla.	Bifásico, asimétrico, continuo. 110Hz, 50 µsec. Intensidad: adaptada al paciente	6 semanas
Hawamdeh, et al. ⁹	GE= 15 min TENS + 15 min ejercicios; GC= 15 min TENS placebo + 15 min ejercicios	-----	3 días/semana 6 semanas

Özkul, et al. ¹⁰	G1: TENS 30 min. 4 electrodos a ambos lados de la CV sobre el nivel de la lesión. G2: IV 15 min.	80Hz, 180 µsec, 0-100mA.	5 días/semana 2 semanas
Gozani ¹¹	4 electrodos en dermatomas L4-S2.	Alternó, bifásico y simétrico. 80Hz, 100-200µsec. Intensidad adaptada al paciente.	60 días, diario.
Ferrándiz, et al. ¹²	Sesiones de 20'. GE= Dispositivo proporciona TENS sobre los 10 PGM más dominantes de la zona lumbar. Trata cada punto durante 2 min; GC= TENS placebo.	-----	2 días/semana 3 semanas.
Elserty, et al. ¹³	Sesiones de 40'. GE1= PET + TENS con amplitud fija; GE2= PET + TENS con ajuste de la amplitud cada 5 min para evitar acomodación; GC= PET	-----	3 días/semana 4 semanas
De Giorgi, et al. ¹⁴	GE= TENS 1h diaria. 2 electrodos: C7 y mandíbula; GC= no tratamiento.	Bifásico y asimétrico. 50Hz, 50 µsec y 0-80 mA.	10 semanas
Sayilir, et al. ¹⁵	G1: 30' hot pack, 5 min US, 30min TENS 2 electrodos en PV lumbares); G2: 30 min hot pack, 5 min US, 8 min CD.	100Hz, 60µsec. Intensidad adaptada al paciente	5 días/semana 2 semanas
Tousignant, et al. ¹⁶	Sesiones de 75-90' (15-30min TENS + 1 hora de seguimiento). 2 pares de electrodos L1 y L5.	10Hz, 250µsec. Intensidad sobre umbral de dolor (VAS 2/10).	5 días/semana 2 semanas
Chen, et al. ¹⁸	GC= ejercicios posturales y de flexibilización; GE= ejercicios + 30' TENS	100Hz, 100µsec e intensidad adaptada	2 días/semana 6 semanas
Nguyen, et al. ¹⁹	TENS: 30' 3 veces/día. 2 electrodos en región cervical	80Hz, 70-180µsec, e intensidad hasta sentir parestesia en territorio del nervio occipital.	1- 6 meses
Tantawy, et al. ²⁰	GE= 30 min TENS + analgesia; GC= Analgesia.	100Hz, 100 µsec, intensidad media de 25 mA.	5 días/semana 4 semanas

µsec: microsegundo; cm: centímetro; C7: 7ª vértebra cervical; CD: Corrientes diadinámicas; G1, G2, G3: Grupos 1, 2 y 3; GC: Grupo Control; GE: Grupo Experimental; Hz: Hercios; IV: Ilusión Visual; L4: 4ª vértebra lumbar; MHz: Megahercios; min: minutos; mA: miliamperios; PET: Programa de Ejercicio Terapéutico; PGM: Punto Gatillo Miofascial; PV: Paravertebrales; S2: 2ª vértebra sacra; US: Ultrasonido; VAS: Visual Analogic Scale; W/cm²: vatios por centímetro cuadrado.

Discusión

En la revisión sistemática que se presenta, la gran variedad de estudios obtenidos y la heterogeneidad en los parámetros de las corrientes empleadas se muestra como una dificultad añadida a la hora de resumir los resultados y su posterior discusión. Por una parte, un gran porcentaje de los trabajos incluidos emplean únicamente corrientes en el tratamiento^{6,10-14,16,19,20}, sin embargo, hay otros estudios que emplean otras modalidades terapéuticas como el ejercicio terapéutico^{9,18}, los programas de educación⁸ o agentes físicos como

el calor¹⁵ o los ultrasonidos¹⁷; si bien todos ellos tienen como factor común el abordaje del dolor crónico mediante TENS. Por lo tanto, a pesar de que todos los estudios se enfrentan al dolor crónico a través de TENS, algunos autores exploran si otras técnicas solas o en combinación con TENS obtienen beneficios a mayores.

Analizando más en profundidad los trabajos empleados, el tamaño muestral varía considerablemente, oscilando entre 4 participantes¹⁹ y 224⁸. Las muestras de

pequeño tamaño disminuyen la probabilidad de conseguir resultados significativos, ya que como menciona López²¹ en su estudio, a mayor tamaño muestral más representativa será la población, y por lo tanto los resultados y conclusiones obtenidas en los estudios tendrán mayor peso.

Las edades son muy dispares, siendo la muestra del estudio de Tantawy, et al.²⁰ la más joven, con 26.55 ± 2.64 años. En un estudio realizado por Corey S, et al.²², los adultos mayores tuvieron que recibir una amplitud de TENS más alta en todas las sesiones para lograr respuestas similares a las de los adultos más jóvenes. Por lo tanto, la edad parece ser un factor a tener en cuenta durante el tratamiento mediante TENS, y analizarla en los sujetos que padecen el dolor crónico podría ser relevante de cara a aplicar los parámetros adecuados.

Las intervenciones realizadas mediante TENS son muy variadas en los estudios que se presentan. En cuanto a la duración, la más larga fue de Vallinga, et al.⁶, que duró entre 12 y 16 semanas, mientras que la de Sayilir¹⁷ constó únicamente de 2 sesiones sin ningún seguimiento. Es cierto que no realizar un seguimiento solo muestra los beneficios de la técnica al momento de la medición o a muy corto plazo, como sucede también en los estudios de Elserty, et al.¹³, Tousignant, et al.¹⁶, Sayilir¹⁷ y Chen, et al.¹⁸. No obstante, sí hubo varios estudios en los que los autores realizaron un seguimiento a medio y largo plazo^{6,8-12,14-15,19-20}, y en todos ellos se observó que la reducción del dolor se mantenía a lo largo del tiempo, aunque dicha reducción podía disminuir en intensidad. Destaca también que tres de los estudios^{8,11,13} analizados sufrieron un elevado número de pérdidas, generalmente por falta de adherencia al tratamiento. Los resultados obtenidos en estos trabajos deben ser tomados con cautela ya que el seguimiento es menor en ellos²³.

Desde un punto de vista metodológico, el tipo de estudio que predomina en este caso es el ECA, a pesar de que dos estudios descriptivos^{6,18} y dos cuasiexperimentales^{11,19} también fueron seleccionados debido a su relevancia en el tema que se aborda. El hecho de que los artículos analizados para la presente revisión sean mayoritariamente ECAs resulta un punto a favor a la hora de extraer conclusiones, ya que son considerados el paradigma de la investigación epidemiológica, no solo por ser los diseños que más se acercan a un experimento, debido al control de las condiciones bajo estudio, sino también porque permiten establecer relaciones causa-efecto²⁴. Al aplicar la escala Jadad⁷ a estos ECAs, encontramos dos con la máxima calidad metodológica^{12,14} (5 puntos), uno con 4 puntos⁸, dos con 3^{13,17} y cuatro con 2^{9,10,15,16}. En concreto, los resultados de los trabajos que presentan menos de 3 puntos en la escala Jadad^{9,10,15,16} deben ser analizados con cautela ya que el diseño del estudio no presenta una gran calidad metodológica, si bien sus hallazgos pueden ayudar a establecer futuras líneas de mejora en el área de investigación que se estudia. En lo referente al objetivo planteado, prácticamente todos los artículos seleccionados tenían el mismo: determinar la eficacia de TENS en el dolor crónico producido por diversas patologías. La patología más frecuente fue la lumbalgia crónica^{9,11-13,15}, que resultó responder muy bien al tratamiento con esta corriente. En los 5 estudios se produjo una reducción del dolor significativa tras el tratamiento, a pesar de que en 2 de ellos esa disminución resultó ser prácticamente igual que la experimentada por el otro grupo sin TENS (uno era placebo¹² y el otro había usado corrientes diadinámicas¹⁵). También se evaluó su eficacia en otras enfermedades: osteoartritis de rodilla⁸, lesiones medulares¹⁰ y espondilitis anquilosante¹⁸. Resaltar que, en esta última enfermedad, el TENS no produjo ningún efecto analgésico¹⁸.

Por otra parte, otros de los dolores crónicos que se trataron con TENS fueron dolor vulvar⁶, escrotal²⁰, cervical¹⁷, migraña facial¹⁴ y cefaleas refractarias¹⁹, respondiendo todos ellos muy positivamente al tratamiento con TENS.

Por su parte, dos de los autores difirieron en el objetivo común: Tousignant, et al.¹⁶ quiso analizar la diferencia de la analgesia producida según el tiempo de aplicación de TENS: un grupo lo usó durante 15 minutos, mientras que el otro lo usó media hora. Dado que los resultados analizados demuestran que la duración y la magnitud de ambas aplicaciones son muy similares, tanto para los pacientes como para los fisioterapeutas resulta más práctica la sesión de 15 minutos. Elserty, et al.¹³, sin embargo, comparó los efectos de añadir a un programa de ejercicios la aplicación del TENS bifásico simétrico con amplitud del pulso fija y variable. Se observó que el TENS añadido al programa de ejercicio produce una mejoría mayor en cuanto al dolor y a la amplitud de movimiento lumbar, independientemente de si la amplitud es fija o se va ajustando a lo largo del tratamiento. Por lo tanto, el ajuste de la amplitud cada cierto tiempo para evitar la acomodación por parte del paciente no produce diferencias en la analgesia respecto a una amplitud de pulso fija. Esto contradice lo que dice Amer-Cuenca, et al.²⁶, y es que diversos estudios experimentales constatan la importancia mantener la percepción subjetiva por el paciente durante toda la aplicación de TENS. De hecho, es conocido que muchos estudios clínicos sobre la efectividad del TENS en su momento no tuvieron en cuenta el fenómeno de la acomodación, incurriendo así en la aplicación de intensidades de estimulación potencialmente inefectivas²⁷⁻²⁹. En cuanto a la intervención, fueron 6 los estudios cuyo tratamiento constó únicamente de la aplicación de TENS^{6,11,12,14,16,19}, de los cuales prácticamente todos obtuvieron resultados

significativos en cuanto a la reducción del dolor antes y después del tratamiento^{6,11,12,14,19}. Otros autores, sin embargo, añadieron a la intervención con TENS programas de ejercicios (posturales, de fortalecimiento y flexibilización)^{8,9,13,18}, hot pack¹⁵, ultrasonido^{15,17} y otras formas de analgesia²⁰. De esta manera, se puede comprobar que si existen beneficios adicionales al aplicar TENS como terapia coadyuvante en cada tratamiento. Tras analizar los resultados, se observa que normalmente sí se consiguen mayores beneficios al utilizar el TENS como terapia coadyuvante^{9,13,15,17,20}. En algunos casos, esos beneficios son insignificantes⁸ o incluso inexistentes¹⁸. Por lo tanto, se confirma que el TENS como terapia coadyuvante no tiene por qué proporcionar siempre mejores resultados. Como observación, mencionar que para una mayor calidad del estudio de Sayilir¹⁷, en vez de no hacerle nada al grupo control y al grupo experimental aplicarle TENS+US, debería hacerse una comparación entre un grupo control solo de US o sólo de TENS.

Otros estudios, por su parte, comparan los efectos de la electroestimulación transcutánea con otras técnicas, como corrientes diadinámicas para la lumbalgia crónica¹⁵, y la ilusión visual para el dolor neuropático tras una lesión medular¹⁰. En ambos estudios resultaron efectivas las intervenciones de los dos grupos, sin existir diferencias significativas entre ellos. Esto sugiere que muchas veces el TENS no resulta más efectivo que otras técnicas. Además, que en el estudio de Vallinga, et al.⁶, además de mejorar tanto el dolor como la función sexual, antes de la intervención, el 23% de las mujeres iban a someterse a una vestibulectomía. Al terminar el programa de tratamiento, tan sólo se sometió el 4% de la muestra, siendo este un dato muy positivo que ratifica la eficacia del TENS como tratamiento conservador para evitar la cirugía. Tres de los ECAs^{8,9,12} utilizaron TENS placebo.

Dos de ellos obtuvieron prácticamente los mismos resultados en el grupo de TENS normal y el placebo, sin embargo, en el estudio llevado a cabo por Hawamdeh, et al.⁹ los resultados mostraron que hubo una mejora significativa en el grupo de TENS en comparación con el placebo. La falta de resultados positivos en el estudio de Ferrándiz, et al.¹² puede deberse a la corta duración de la aplicación, ya que hay autores que afirman que, para conseguir una mejora considerable del dolor, la aplicación debería durar entre 30 y 40 minutos³⁰. No obstante, el efecto placebo es la suma de la acción de diversos componentes, por lo que determinar qué efecto es realmente producto del placebo resulta muy complejo³¹. En este estudio, además de obtener resultados prácticamente iguales que el grupo de TENS normal, el grupo placebo presentó una mejoría mucho más significativa en cuanto a su percepción de enfermedad tras el tratamiento.

En lo referente a la colocación de los electrodos, en todos los estudios se sitúan directamente sobre la zona de dolor o sobre los dermatomas correspondientes a la zona de dolor, lo cual se relaciona con una mejor respuesta al tratamiento²⁶. En lo relacionado a la colocación según su polaridad, tan sólo Tantawy, et al.²⁰ y Nguyen, et al.¹⁹ la especifican. Este último constató la importancia de situar con precisión el electrodo activo sobre el nervio occipital para lograr la analgesia en cefaleas refractarias, ya que si se coloca fuera del recorrido de este nervio no se conseguirá el efecto deseado. Los parámetros del TENS, al utilizar en casi todos los artículos la modalidad convencional, mayoritariamente están comprendidos entre 50 a 110 Hz de frecuencia y 50-200µsec de duración del pulso. Respecto a esto último, decir que parece haber un consenso en que al aumentar la duración del impulso más allá de los 250µsec se consiguen los mayores efectos analgésicos, al producirse una mayor inhibición de la actividad neuronal del asta posterior medular³²⁻³⁴. Tousignant, et al.¹⁶, al utilizar

TENS tipo acupuntura, modificó estos parámetros. Utilizó una frecuencia más baja (10Hz) y una amplitud de pulso mayor (250 µsec). En cuanto a la intensidad, ésta se adecúa al umbral de cada paciente, adaptando los mA según su tolerancia. Se busca conseguir una sensación desagradable pero tolerable que provoque ligeras parestesias. En el estudio de Palmer, et al.⁸, los pacientes recibieron instrucciones de usar el dispositivo tanto tiempo como fuera necesario, y de probar los diferentes programas hasta encontrar uno que les resultara cómodo y efectivo. Ha de tenerse en cuenta la importancia de la adecuada selección de parámetros, ya que la combinación de las características del impulso eléctrico (forma, duración, frecuencia) y la dosificación y aplicación del mismo (intensidad, tamaño y colocación de los electrodos) determinarán la efectividad del tratamiento mediante el TENS²⁶.

También destacar que a rasgos generales hay una amplia y variada utilización de escalas y cuestionarios para la valoración de los pacientes. El dolor fue la variable común en todos los artículos. La escala VAS fue la utilizada en todos los estudios, exceptuando Palmer, et al.⁸ que usó una escala específica para el dolor en artritis (WOMAC) y Gozani¹¹, que lo cuantificó a través del Cuestionario Breve del Dolor (CBD). El estado funcional, la dependencia, el grado de incapacidad y/o disfunción y la calidad de vida, también fueron aspectos frecuentemente medidos, usando para ello diversos cuestionarios e índices: FSFI⁶, WOMAC⁸, Katz AVD⁹, QBPDS¹², IDO¹³, RDQ¹⁵, NDI¹⁷, QoL^{18,20} y BASFI¹⁸. Por lo tanto, se puede observar que, exceptuando a la VAS, cada estudio utilizó diferentes instrumentos de evaluación. Debido a esta heterogeneidad encontrada en la forma de valorar, se ve clara la necesidad de estandarizar un protocolo de valoración en futuros estudios, que permita una mejor comparación entre los resultados.

Conclusión

El TENS obtiene beneficios en cuanto a mejora del dolor crónico en pacientes adultos. Utilizar el TENS junto con otras terapias analgésicas potencia su beneficio.

Dada la eficacia del TENS en el manejo del dolor crónico, sería interesante en futuras investigaciones comparar su uso con la terapia analgésica mediante medicamentos, e incluso con otras terapias manuales para determinar la verdadera eficacia del TENS frente a otras terapias de manejo del dolor crónico.

Financiación

Este artículo no ha recibido financiación de ningún tipo para su realización.

Declaración de conflictos de interés

No ha habido ningún conflicto de interés para la realización de este manuscrito.

Referencias

1. Pedrajas JM, Molino AM. Bases neuromédicas del dolor. *Clínica y Salud*. 2008; 19(3):277-293. <http://scielo.isciii.es/pdf/clinsa/v19n3/v19n3a02.pdf>
2. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006; 10(4):287-287. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009
3. Díaz FP. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. *Oncología (Barc.)*. 2005; 28(3):33-37.
4. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60(11):1040-5. doi: 10.1136/ard.60.11.1040
5. Amer-Cuenca JJ, Goicoechea C, Lisón JF. ¿Qué respuesta fisiológica desencadena la aplicación de la técnica de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea? *Rev Soc Esp Dolor*. 2010; 17(7):333-42. DOI: 10.1016/j.resed.2010.09.001
6. Vallinga MS, Spoelstra SK, Hemel ILM, van de Wiel HBM, Weijmar Schultz WCM. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation as an Additional Treatment for Women Suffering from Therapy?. *Resistant provoked vestibulodynia: A feasibility study*. *J Sex Med*. 2015;12(1):228-37. DOI: 10.1111/jsm.12740
7. Cascaes F, Valdivia BA, da Rosa R, Barbosa PJ, da Silva R. Escalas y listas de evaluación de la calidad de estudios científicos. *Rev Cuba Inf Salud*. 2013; 24(3):295-312.
8. Palmer S, Domaille M, Cramp F, Walsh N, Pollock J, Kirwan J, et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation as an Adjunct to Education and Exercise for Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial: TENS, Education, and Exercise for Knee OA. *Arthritis Care Res*. 2014; 66(3):387-94. DOI: 10.1002/acr.22147
9. Hawamdeh M, Al Maly AAM, Tariah HA, Omar MH, Shtayyat WR. Comparison between the Effectiveness of using Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) with Back Strengthening Exercises and the use of Back Strengthening Exercises only on Patients with Chronic Low Back Pain: a Pilot Crossover Double Blind Study. *Indian J Physiother Occup Ther - Int J*. 2015;9(2):210. Doi: 10.5958/0973-5674.2015.00082.9
10. Özkul, Çağlaa, Kiliç, Muhammedb, et al. Effects of visual illusion and transcutaneous electrical nerve stimulation on neuropathic pain in patients with spinal cord injury: A randomised controlled cross-over trial. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2015; 28(4):709-19. DOI: 10.3233/BMR-140573
11. Gozani S. Fixed-site high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of chronic low back and lower extremity pain. *J Pain Res*. 2016; 9:469-79. doi: 10.2147/JPR.S111035
12. Ferrándiz MEA, Nijs J, Gidron Y, Roussel N, Vanderstraeten R, Dyck DV, et al. Auto-Targeted Neurostimulation Is Not Superior to Placebo in Chronic Low Back Pain: A Fourfold Blind Randomized Clinical Trial. *Pain Physician*. 2016;19(5):707-19.
13. Elserty N, Kattabei O, Elhafez H. Effect of Fixed Versus Adjusted Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Amplitude on Chronic Mechanical Low Back Pain. *J Altern Complement Med*. 2016;22(7):557-62.
14. De Giorgi I, Castroflorio T, Sartoris B, Deregiibus A. The use of conventional transcutaneous electrical nerve stimulation in chronic facial myalgia patients. *Clin Oral Investig*. 2017;21(1):275-80. DOI: 10.1007/s00784-016-1787-2

15. Sayilir S, Yildizgoren MT. The medium-term effects of diadynamic currents in chronic low back pain; TENS versus diadynamic currents: A randomised, follow-up study. *Complement Ther Clin Pract*. 2017; 29: 16-9. DOI: [10.1016/j.ctcp.2017.07.002](https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2017.07.002)
16. Tousignant-Laflamme Y, et al. A randomized trial to determine the duration of analgesia following a 15- and a 30-minute application of acupuncture-like TENS on patients with chronic low back pain. *Physiother Theory Pract*. 2017;33(5):361-9. doi: [10.1080/09593985.2017.1302540](https://doi.org/10.1080/09593985.2017.1302540)
17. Sayilir S. The short-term effects of TENS plus therapeutic ultrasound combinations in chronic neck pain. *Complement Ther Clin Pract*. 2018; 31:278-81. doi: [10.1016/j.ctcp.2018.03.010](https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.03.010)
18. Chen F-C, Jin Z-L, Wang D-F. A retrospective study of transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic pain following ankylosing spondylitis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(27). doi: [10.1097/MD.00000000000011265](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011265)
19. Nguyen J-P, Raoul S, Desal H, Bourcier R, Kuhn E, Dixneuf V, et al. Treatment of refractory headache secondary to intracranial endovascular procedure by transcutaneous electrical nerve stimulation of the occipital nerve. *Neurophysiol Clin*. 2018;48(5):309-12. DOI: [10.1016/j.neucli.2018.05.041](https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.05.041)
20. Tantawy S, Kamel D, Abdelbasset W. Does transcutaneous electrical nerve stimulation reduce pain and improve quality of life in patients with idiopathic chronic orchialgia? A randomized controlled trial. *J Pain Res*. 2017; 11:77-82. doi: [10.2147/JPR.S154815](https://doi.org/10.2147/JPR.S154815)
21. López P. Población muestra y muestreo. *Punto Cero*. 2004;9(8):69-74.
22. Corey S, Riley JL, Fillingim JB, Bishop MD, George SZ. Age Group Comparisons of TENS Response among Individuals with Chronic Axial Low Back Pain. *J. Pain Off J Am Pain Soc*. 2015; 16:1268-1279. doi: [10.1016/j.jpain.2015.08.009](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.08.009)
23. Capurro ND, Gabrielli NL, Letelier SLM. Importancia de la intención de tratar y el seguimiento en la validez interna de un estudio clínico randomizado. *Rev Médica Chile*. 2004; 132(12):1557-60. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872004001200016>
24. Lazcano-Ponce E, et al. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Públ. Méx*. 2004; 46(6):559-84. <https://www.scielo.br/pdf/spm/v46n6/22570.pdf>
25. Martínez M. Validez y confiabilidad en la metodología cualitativa. *Paradigma*. 2006; 27(2):07-33.
26. Amer-Cuenca JJ. Programación y aplicación de la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS): guía de práctica clínica basada en la evidencia. *Fisioterapia*. 2010; 32(6):271-8. DOI: [10.1016/j.ft.2010.09.001](https://doi.org/10.1016/j.ft.2010.09.001)
27. Claydon LS, Chesterton LS, Barlas P, Sim J. Effects of simultaneous dual-site TENS stimulation on experimental pain. *Eur J Pain Lond Engl*. 2008; 12(6):696-704. doi: [10.1016/j.ejpain.2007.10.014](https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2007.10.014)
28. Sandberg ML, Sandberg MK, Dahl J. Blood flow changes in the trapezius muscle and overlying skin following transcutaneous electrical nerve stimulation. *Phys Ther*. 2007; 87(8):1047-55. DOI: [10.2522/ptj.20060178](https://doi.org/10.2522/ptj.20060178)
29. Barlas P, Ting SL, Chesterton LS, Jones PW, Sim J. 2006;122(1-2):81-9. Effects of intensity of electroacupuncture upon experimental pain in healthy human volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2006; 122:81-9. DOI: [10.1016/j.pain.2006.01.012](https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.012)
30. Law PP, Cheing GL. Optimal stimulation frequency of transcutaneous electrical nerve stimulation on people with knee osteoarthritis. *J Rehabil Med*. 2004; 36:220-5. doi: [10.1080/16501970410029834](https://doi.org/10.1080/16501970410029834)
31. Abarca O, Chacón A, Espinosa F, Vera-Villarroel P. Placebo y Psicología Clínica: Aspectos Conceptuales, Teóricos e Implicancias. *Terapia Psicológica*. 2005;23(1).
32. Starkweather AR, Coyne P, Lyon DE, Elswick RK, An K, Sturgill J. Decreased Low Back Pain Intensity and Differential Gene Expression Following Calmare®: Results From a Double-Blinded Randomized Sham-Controlled Study. *Res Nurs Health*. 2015; 38(1):29-38. doi: [10.1002/nur.21632](https://doi.org/10.1002/nur.21632)
33. Walsh DM, Foster NE, Baxter GD, Allen JM. Transcutaneous electrical nerve stimulation. relevance of stimulation parameters to neurophysiological and hypoalgesic effects. *Am J Phys Med Rehabil*. 1995; 74:199-206.
34. Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: Basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain*. 2003; 4:109-21. doi: [10.1054/jpai.2003.434](https://doi.org/10.1054/jpai.2003.434).

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

Síndrome medular lateral con hemiplejía ipsilateral; síndrome de Opalski. Reporte de caso y revisión de la literatura

González-González Gustavo, Anzures-Gómez Perla Karina

Servicio de Medicina Interna/Neurología, Hospital Regional ISSSTE Puebla, México.

Correspondencia: Dr. Gustavo González. Servicio de Medicina Interna/Neurología. Hospital Regional ISSSTE Puebla. Avenida 14 Sur 4336, Zona Sin Asignación de Nombre de Colonia 50, Jardines de San Manuel, C.P. 72570 Puebla, Puebla, México.

E mail: pey.anzures@hotmail.com

Recibido 14-julio-2019

Aceptado 29-junio-2020

Publicado 05-agosto-2020

Resumen

El síndrome de Wallenberg fue descrito por primera vez en 1895 como una entidad clínica donde sus principales características son la presencia hemianestesia cruzada, ataxia cerebelosa y parálisis bulbar. Fue hasta ochenta y nueve años después cuando se describió por primera vez su variante, el síndrome de Opalski en donde la hemiplejía o hemiparesia, que juega un papel central para hacer la distinción entre éste y el síndrome de Wallenberg, se presenta del mismo lado donde ocurre el infarto bulbar. La mayoría de los casos son causados por una oclusión de la arteria cerebelosa posteroinferior y la semiología es parte fundamental del diagnóstico.

En el siguiente trabajo se presenta el caso clínico de un infarto bulbar lateral en su variante Opalski. Se hace una revisión de la literatura actual donde se describe la presentación clínica de esta patología y la probable explicación fisiopatológica de esta variante. No existen estudios que reporte la incidencia de este síndrome en México, lo cual probablemente sea resultado del subdiagnóstico en nuestro país.

Palabras clave: Infarto bulbar lateral, Síndrome de Opalski, Síndrome de Wallenberg.

2020, González-González G., et al.. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

Opalski syndrome, variant of Wallenberg syndrome. Case report and literature review

Abstract

Wallenberg syndrome was first described in 1895 as a clinical entity where its main characteristics are the presence of cross hemianesthesia, cerebellar ataxia and bulbar paralysis. It was up to eighty-nine years later when its variant, Opalski syndrome, was first described, where hemiplegia or hemiparesis, which plays a central role in making the distinction between it and Wallenberg syndrome, presented on the same side as bulbar stroke occurs. Most cases are caused by occlusion of the posteroinferior cerebellar artery and semiology is a fundamental part of the diagnosis.

The following work presents the clinical case of a lateral bulbar infarction in its Opalski variant. A review of the current literature is made, describing the clinical presentation of this pathology and the probable pathophysiological explanation of this variant. There are no studies reporting the incidence of this syndrome in Mexico, which is probably the result of underdiagnosis in our country.

Keywords: Lateral bulbar infarction, Opalski syndrome, Wallenberg syndrome.

Introducción

La enfermedad vascular cerebral es un síndrome clínico común en nuestra población, debido a los múltiples factores de riesgo que prevalecen actualmente. El espectro de la enfermedad vascular cerebral incluye la patología hemorrágica y la isquémica siendo esta última la más común. De los eventos vasculares cerebrales tipo isquémico solo 20% comprometen la circulación posterior, siendo el síndrome medular lateral o síndrome de Wallenberg el más frecuente¹. Actualmente se reconoce que el espectro clínico es variable, se han descrito dos entidades poco frecuentes, el síndrome de Opalski y el síndrome de Babinski-Nageotte². En el síndrome de Opalski el deterioro motor se presenta del mismo lado del infarto

bulbar, siendo esta la característica clínica más importante que hace la diferencia en el diagnóstico. Se presenta el caso de una paciente con cuadro clínico de un infarto bulbar lateral, con hemiparesia ipsilateral, lo que constituye una variante poco frecuente del síndrome de Wallenberg conocido como síndrome de Opalski.

Presentación del caso

Se trata de paciente femenino de 46 años de edad quien ingresa al Hospital Regional del Instituto de Seguridad y Servicio Sociales de Trabajadores del Estado de Puebla, cuenta con carga genética para hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2, tabaquismo

positivo con índice tabáquico de 11. Dentro de sus antecedentes personales tiene hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2 de 4 años de diagnóstico, con descontrol tensional y metabólico. Inició su cuadro clínico 2 días previo a su ingreso, de forma súbita con sensación de giro de objetos, náuseas, vómito en múltiples ocasiones, con inestabilidad durante el reposo y la deambulacion, alteraciones para la deglucion de líquidos, dolor en hemicráneo izquierdo tipo punzante, intenso y singulto persistente. En la inspección general sin alteraciones en signos vitales, sistema cardiovascular, respiratorio o abdominal. En la exploración física neurológica se documentó nistagmo evocado por la mirada, pupila izquierda fija, miótica, con enoftalmos, parálisis facial periférica izquierda, hipoestesia en hemicuerpo derecho, hemicuerpo izquierdo con fuerza 3/5 proximal y distal, hiperreflexia y Babinski presente. El examen cerebeloso con disimetría y disdiadococinesia izquierda, lateropulsión hacia la izquierda. Los estudios de laboratorio mostraron hemoglobina 14 g/dL, leucocitos 11.000/ μ L, plaquetas 256.000/ μ L, glucosa 200 mg/dL, perfil lipídico con colesterol total: 127 mg/dL, colesterol HDL: 42mg/dL, colesterol LDL: 127 mg/dL, HbA1c: 5.7%, TSH 2.53 UI/L, T4 7.23 ng/L.

Se realizó tomografía simple de cráneo sin datos patológicos. Se realiza resonancia magnética cerebral que documentó en la secuencia T2 hiperintensidad de señal en región bulbar izquierda, (figura 1, 2, 3). La angiotomografía computada con aterosclerosis. Se inició tratamiento antiagregación plaquetaria con clopidogrel 75mg por días y estatina con atorvastatina 40 mg/día, se realizaron estudios de extensión con ecografía Doppler, pruebas inmunológicas para enfermedad autoinunes, que descartaron diagnósticos como hipercoagulabilidad, vasculitis o lesiones arteriales; los factores de riesgo para

esta patología son: los cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y tabaquismo activo. El paciente mostró mejoría durante su estancia intrahospitalaria con remisión de síndrome vertiginoso, mejoría de la deglucion y de la fuerza en el primer mes de tratamiento, y con remisión de los síntomas con el seguimiento por el servicio de rehabilitación y neurología durante 6 meses posteriores.

Figura 1. Resonancia magnética cerebral simple secuencia T2 corte sagital. Infarto bulbar lateral izquierdo.



Figura 2. Resonancia magnética cerebral simple secuencia T2. Corte coronal. Infarto bulbar lateral izquierdo

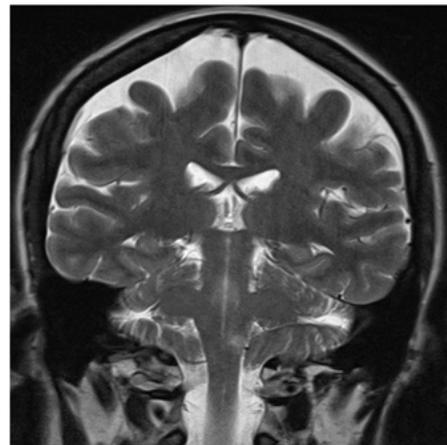
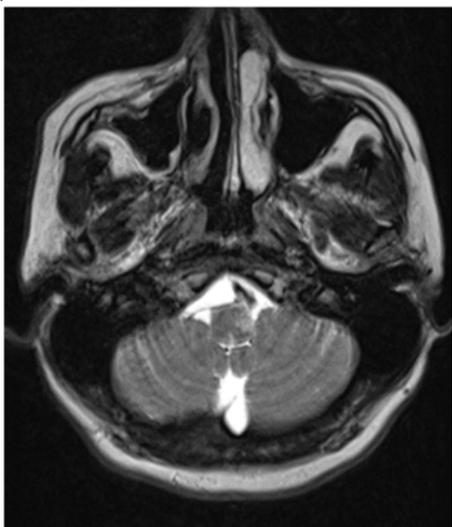


Figura 3. Resonancia magnética cerebral simple secuencia T2 corte transversal. Infarto bulbar lateral izquierdo.



Revisión de la literatura

La enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico es uno de los problemas más importantes de salud pública en el mundo, por las implicaciones económicas, sociales y de salud que esta representa¹. Según datos de la Secretaría de Salud, en México, en el periodo de 2000 a 2004, la enfermedad vascular cerebral constituyó 5.6% de las muertes generales, con una tasa de 25.6/100 000 habitantes y más de 25 000 muertes por esta razón, por lo que representó la tercera causa de mortalidad¹. Hasta 80% de los eventos vasculares cerebrales son de tipo isquémico, y de estos hasta 20% puede afectar la circulación posterior³. El síndrome de Wallenberg o infarto bulbar lateral es el síndrome vascular más frecuente de la circulación posterior³. En estos infartos la arteria vertebral distal es la más comúnmente afectada, pero también se puede involucrar la arteria cerebelosa posteroinferior (PICA), lo cual lleva a un cuadro clínico caracterizado por síndrome de

Horner, hipoalgesia termoalgésica facial, ataxia de extremidades, nistagmo y paresia velopalatina ipsilateral, hipoalgesia termoalgésica contralateral del brazo, tronco y pierna, y, con menos frecuencia, paresia facial⁴.

La primera descripción del síndrome de Wallenberg la realizó en 1810 Gaspard Vieusseux de Ginebra, Suiza, pero fue Adolf Wallenberg quien realizó la primera descripción completa de signos y síntomas así como la localización por sus estudios de neuropatología^{2,5}. Cuando en el síndrome de Wallenberg se asocia hemiplejía ipsilateral, se habla del síndrome de Opalski. Algunos reportes neuropatológicos han demostrado que el sitio de infarto es más bajo comparado con aquellos reportes de síndrome de Wallenberg^{6,7}.

Epidemiología

Este síndrome es más frecuente en hombres con una relación 3:1 respecto a mujeres, a partir de los 45 años, con presentación promedio a los 60, los factores de riesgo implicados son tabaquismo, hipertensión, diabetes tipo 2, hiperlipidemias y antecedente de cardiopatía^{3,4}. El alcohol no se ha establecido como un factor de riesgo para infarto de la fosa posterior, sin embargo un estudio reportó que la incidencia de este tipo de infartos es el doble de alto en pacientes alcohólicos comparados con la población general^{6,7}. Hasta el momento en que se realiza esta revisión, no existen datos estadísticos acerca de la frecuencia de presentación de esta entidad clínica. Si bien existen casos reportados en la literatura nacional e internacional, no se cuenta con datos precisos que establezcan la epidemiología del síndrome de Opalski.

Etiología

Las causas más comunes de infarto cerebral posterior corresponden a un origen aterotrombótico en el 44 % de los casos, disección de la arterial vertebral en 22 %, enfermedad de

pequeño vaso penetrante en 18 % y cardioembólico en 6,5 %. Estas tendencias cambian de acuerdo al grupo etáreo y los factores de riesgo^{4,8}. Otras causas menos comunes de lesión a la circulación posterior incluyen fibrodisplasia muscular, enfermedad de Takayasu, vasculitis del sistema nervioso central y enfermedad de Moya-Moya⁴.

Cuadro clínico

La tríada representativa del síndrome de Wallenberg incluye el síndrome de Claude Bernard Horner, ataxia ipsilateral a la lesión medular y alteraciones sensitivas con un patrón alternante^{4,8}.

El síndrome completo fue descrito por Fisher en 1961⁵, las manifestaciones clínicas se atribuyen a las regiones que se encuentran lesionadas, de esta manera la disfagia, voz, nasal, disminución del reflejo nauseoso, parálisis ipsilateral del paladar y cuerdas vocales se atribuyen daño en el núcleo ambiguo y fibras de noveno y décimo par craneal. El vértigo y el nistagmus se presentan por compromiso del núcleo vestibular y su relación cerebelosa. La náusea y vómito son secundarias a lesión del núcleo ambiguo. La ataxia es secundaria a lesión de cuerpo restiforme o vía espinocerebelosa. En algunos pacientes puede existir dolor facial espontáneo de tipo quemante y se ha atribuido al compromiso de la vía del dolor filognéticamente más antigua que recibe fibras del tracto espinotalámico y nervio trigémino⁶. Entre los síntomas, el hipo puede ser fácilmente pasado por alto. En el hipo de origen central hasta 56% de los casos corresponde a un infarto bulbar lateral, aunque su origen no está bien dilucidado. Se ha propuesto que el infarto bulbar lesiona el núcleo ambiguo que incluye a las neuronas motoras vagales que controlan el diafragma, y se debe tener especial atención a este síntoma, pues puede ser causante de neumonías por aspiración, depresión respiratoria y esofagitis⁹.

Las manifestaciones son diversas y no siempre se presentan todas^{3,9}. En la [tabla 1](#) se enumeran los síntomas más comunes de acuerdo a su porcentaje de presentación⁴.

Tabla 1. Porcentaje de presentación de los síntomas en Síndrome de Wallenberg

Porcentaje de presentación de los síntomas	
Nausea y emesis	88%
Ataxia	88%
Síndrome de Horner	88%
Nistagmus	81%
Emesis	65%
Disfagia	62%
Disfonía	41%

Actualmente se reconoce que el espectro clínico es variable y no se observa siempre la presencia de la tríada descrita originalmente. Incluso se han descrito dos variables poco frecuentes, el síndrome de Opalski y el síndrome de Babinski-Nageotte, los cuales se diferencian por el lado en el que se observa el déficit motor del individuo^{2,8}. El síndrome de Opalski fue descrito inicialmente por Adam Opalski, neurólogo polaco, en 1948, y se caracteriza por presentar síntomas y signos similares a los ya descritos en un síndrome de Wallenberg, pero en el paciente se evidencia hemiparesia o hemiplejía que es ipsilateral a la lesión bulbar^{8,9}. Algunos autores han sugerido que la denominación de síndrome de Opalski se reserve para aquellos pacientes que además del déficit motor tengan reflejo de Babinski ipsilateral positivo como dato de compromiso de la vía piramidal⁶.

Existen algunas propuestas que pretenden explicar esta debilidad muscular ipsilateral en el síndrome de Opalski: algunos estudios radiológicos por resonancia magnética con tensor de difusión y estudios de patología, detectaron imágenes sugestivas del compromiso del tracto corticoespinal

después de la decusación de las pirámides, lo que sugiere que el infarto en esta variante del síndrome pueda ser más caudal o se ocasione compresión de estas fibras caudales por efecto de la lesión^{7,10}.

Diagnóstico

El diagnóstico de síndrome medular lateral es predominantemente clínico, lo que hace la diferencia entre las variantes es la semiología y se confirma mediante resonancia magnética simple y contrastada, que es el estudio más sensible y específico de esta enfermedad⁴. Para determinar la lesión vascular es importante la ayuda de angiografía por tomografía o resonancia magnética, lo cual evidencia la ateromatosis de los vasos y la amputación de las ramas arteriales que dependen de la pared disecada^{3,8}.

Tratamiento

El tratamiento del infarto bulbar lateral es sintomático. El calibre de los vasos que irrigan la región en esta patología es extremadamente pequeño, lo que limita como opción terapéutica la reperfusión mecánica, por otro lado los trombolíticos puede generar hemorragias importantes y el riesgo supera el beneficio⁴, por lo tanto el tratamiento se basa en la vigilancia estrecha de las posibles complicaciones y recurrencias, así como control de los factores de riesgo cardiovascular precipitantes, como la hipertensión arterial sistémica, dislipidemias y diabetes mellitus; a largo plazo, se puede evaluar la administración de anticoagulantes orales de manera individualizada en cada paciente⁴.

Pronóstico

El pronóstico regularmente es bueno, las secuelas comúnmente no generan incapacidad, pero son comunes⁴. A pesar del compromiso motor, no todos los pacientes que cursan con síndrome de Opalski tienen una afectación marcada de la funcionalidad y en la mayoría de las ocasiones se observa recuperación completa, pues la debilidad evidenciada suele ser leve y transitoria³.

Conclusión

El infarto bulbar lateral con su variante Opalski es una entidad poco reportada en nuestro medio, lo que la hace estadísticamente poco frecuente. Los síntomas y signos que presenta son de vital importancia para establecer el diagnóstico correcto de estos pacientes. La historia clínica, los estudios de imagen y de extensión permiten esclarecer la etiología de este trastorno y de esta manera establecer las metas terapéuticas. La principal característica de este síndrome es la hemiplejía ipsilateral al lado de la lesión, lo que marca la diferencia respecto al síndrome clásico de Wallenberg. Si bien el algoritmo de diagnóstico no cambia, el tratamiento de estos pacientes debe individualizarse de acuerdo a sus necesidades clínicas. El diagnóstico clínico en la medicina sigue siendo la piedra angular de muchas patologías. En la neurología clínica, la exploración neurológica detallada de los pacientes permite establecer el espectro clínico y las zonas anatómicamente implicadas en variadas entidades nosológicas.

Referencias

1. Rivera-Nava SC, Miranda-Medrano LI, Pérez-Rojas JEA, Flores J de J, Rivera-García BE. INSTRUMENTOS CLÍNICOS. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. :13.
2. Montaner J, Alvarez-Sabín J. Opalski's syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999; 67(5):688-9. DOI: [10.1136/jnnp.67.5.688](https://doi.org/10.1136/jnnp.67.5.688)

3. Savitz SI, Caplan LR. Vertebrobasilar disease. *N Engl J Med*. 2005;352(25):2618-26. DOI: [10.1056/NEJMra041544](https://doi.org/10.1056/NEJMra041544)
4. Ulloa-Alday JO, Cantú-Ibarra SA, Melo-Sánchez MG, Berino-Pardo DN. Síndrome de Wallenberg. *Med Interna México*. 2015; 31(4):491-8.
5. Escobar A. Nota Biográfica de Adolf Wallenberg. *Rev Mex Neurocienc*. 2007; 8(3): 296-8. <http://previous.revmexneurociencia.com/wp-content/uploads/2014/06/Nm073-13.pdf>
6. KK P, R K, P C, Aiyappan SK, N D. A Rare Variant of Wallenberg's Syndrome: Opalski syndrome. *J Clin Diagn Res JCDR*. julio de 2014; 8(7):MD05-6. doi: [10.7860/JCDR/2014/9547.4626](https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/9547.4626)
7. Aynaci O, Gok F, Yosunkaya A. Management of a patient with Opalski's syndrome in intensive care unit. *Clin Case Rep*. 2017; 5(9):1518-22. doi: [10.1002/ccr3.1111](https://doi.org/10.1002/ccr3.1111)
8. Navarro Castro CE, Macea Ortiz J. Síndrome de Opalski, una variante del síndrome de Wallenberg: reporte de caso y revisión de la literatura. *Acta Neurológica Colomb*. 2017; 33(3):182-7. <http://dx.doi.org/10.22379/24224022155>.
9. Rytel L, Lech P, Szumańska K, Gonkowski S. Adam Opalski (1897–1963). *J Neurol*. 2018; 1730-31. doi: [10.1007/s00415-017-8704-8](https://doi.org/10.1007/s00415-017-8704-8)
10. Nakamura S, Kitami M, Furukawa Y. Opalski syndrome: ipsilateral hemiplegia due to a lateral medullary infarction. *Neurology*. 2010; 75(18):1658. DOI: [10.1212/WNL.0b013e3181fb4479](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181fb4479)

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

Participación del personal de trabajo social durante la pandemia de COVID-19, en un Instituto de tercer nivel de atención

García-Pastrana Claudia¹, Trujillo-De los Santos Zoila², Volkens-Gaussmann Georgina³, Ochoa-Morales Adriana⁴

¹Departamento de Trabajo Social. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, MVS

²Programa de Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, MVS

³Dirección General de Calidad y Educación en Salud. Secretaría de Salud.

⁴Departamento de Genética. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, MVS

Correspondencia: Adriana Ochoa Morales. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877, Alcaldía Tlalpan. C. P. 14269, Ciudad de México, México. [ORCID: 0000-0003-1084-2984](https://orcid.org/0000-0003-1084-2984)
Email: ochoa2205@yahoo.com.mx

Recibido 15-junio-2020

Aceptado 30-julio-2020

Publicado 06-agosto-2020

Resumen

Actualmente, la pandemia del COVID-19, que de manera inédita ha afectado prácticamente a todo el mundo, por la rápida transmisión y letalidad, del virus, ha requerido de la participación del personal de salud de primera línea; médicos (urgenciólogos, anestesiólogos e intensivistas, también se han tenido que habilitar equipos con un líder que prepara y guía a grupos pequeños para tratar de cubrir la emergencia), en este contexto, personal de Trabajo Social, como parte medular del equipo de salud, ha tenido que modificar el protocolo de atención que presta a los pacientes y a sus familiares, ya que al momento de la entrevista para ingresar a urgencias, se desconoce si son portadores o no del virus causal de la enfermedad. Si bien el COVID-19 no tiene como primera manifestación la afectación neurológica, cada día se conocen más complicaciones neurológicas que empeoran el pronóstico. En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" (INNN MVS), se han diseñado protocolos para identificar pacientes que pudieran ser portadores de esta enfermedad y el departamento de Trabajo Social, está en la primera línea de atención con un "triage" ad hoc. El objetivo del presente trabajo es analizar la participación de dicho personal ante la pandemia de COVID-19, en el conjunto de las medidas con que el país la enfrenta.

Palabras clave: COVID-19, pandemia, trabajo social.

2020, García-Pastrana C., et al.. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

Participation of Social Work staff during the COVID-19 pandemic, in a third level Institute of care

Abstract

Currently, the COVID-19 pandemic, which in an unprecedented way has affected practically all the world, due to the rapid transmission and lethality of the virus, has required the participation of front-line health personnel; doctors (emergency physicians, anesthesiologists and intensivists, teams have also had to be set up with a leader who prepares and guides small groups to try to cover the emergency), in this context, Social Work staff, as a core part of the health team, has had to modify the protocol of care provided to patients and their families, since at the time of the interview to enter the emergency department, it is unknown whether or not they are carriers of the virus that causes the disease. Although COVID-19 does not have neurological involvement as the first manifestation, neurological complications are known every day that worsen the prognosis. In the National Institute of Neurology and Neurosurgery "Manuel Velasco Suárez" (INNN MVS), protocols have been designed to identify patients who could be carriers of this disease and the Department of Social Work is in the first line of care with a "triage" ad hoc. The objective of this work is to analyze the participation of said personnel in the current situation due to the COVID-19 pandemic, in all the measures that the country faces.

Keywords: COVID-19, pandemia, social work.

Introducción

El COVID-19 o SARS CoV-2, proviene de los coronavirus, que son una extensa familia de virus que pueden causar enfermedades tanto en animales como en humanos. En humanos, se sabe que varios coronavirus causan infecciones respiratorias que pueden ir desde el resfriado común hasta enfermedades más graves como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS)¹.

La pandemia por COVID-19 inició a finales del 2019 en la ciudad China de Wuhan, debido a la movilidad de personas se ha ido extendiendo a través del mundo, México no fue la excepción, en febrero

de este año se presentaron los primeros casos, a partir de ese momento día con día el número de pacientes y muertes ha ido en aumento. Al momento, 23 de julio, las cifras de personas afectadas en nuestro país suman 362,274 casos confirmados y 41,190 defunciones, la enfermedad había tenido predominio en las zonas urbanas y áreas conurbadas de la Ciudad de México y 4 estados de la frontera norte, sin embargo, poco a poco se ha ido extendiendo en el país.

Los síntomas más comunes de la infección por COVID-19 son fiebre, tos seca, cefalea y cansancio, entre otros. Cerca del 80% de los pacientes

presentan síntomas leves y se recuperan sin necesidad de tratamiento hospitalario. Sin embargo; el 20% restante desarrolla problemas respiratorios graves que requieren asistencia hospitalaria, la cual puede incluir intubación orotraqueal, algunos pacientes pueden llegar a tener complicaciones neurológicas serias como eventos isquémicos y hemorragias intracraneales^{2,3,4}. Durante el transcurso de la pandemia se ha observado que las personas mayores y las que presentan comorbilidades, como hipertensión arterial, problemas cardiacos o pulmonares, diabetes o cáncer tienen más probabilidades de desarrollar una enfermedad grave. A pesar de esto, es importante mencionar que, cualquier persona puede contraer COVID-19 y desarrollar una enfermedad grave. Por otro lado, cabe aclarar que los portadores del virus, aunque tengan síntomas leves, tienen capacidad de transmitir el padecimiento¹.

Con la llegada de esta pandemia al país, han surgido múltiples y variadas opiniones, algunas, incluso, afirman que la enfermedad no existe, lo que genera que algunas personas no tomen las medidas necesarias para evitar contagios, a pesar de las campañas que han surgido tanto del gobierno como de medios de comunicación de “guardar sana distancia” y “no salir de casa”, tanto como sea posible.

La participación del Trabajo Social (TS), se ha fundamentado en el análisis e intervención de los problemas sociales que las poblaciones atraviesan, esta intervención, ha sufrido cambios a partir de la sistematización de experiencias de prácticas, lo que ha generado procesos metodológicos que ayudan en dicha intervención⁵. Esto se aplica en la emergencia sanitaria que vive el país en este momento por el COVID-19, el “no salir de casa” o cuarentena obliga a adquirir y sistematizar

nuevos aprendizajes, enseñanzas y estrategias metodológicas, que de forma inmediata deben incorporar en su quehacer profesional para atender a la población en situaciones de emergencia y crisis ante un nuevo fenómeno como la pandemia actual, que requiere estrategias de trabajo multidisciplinario con el equipo de salud y con las familias que requieren atención.

Emergencias sociales como esta, en donde muchas situaciones son inciertas y la información es tan diversa que favorece el miedo, incredulidad e incertidumbre, y que el personal de salud tiene que enfrentar todos los días, evidentemente, el personal de trabajo social no es la excepción, ya que en las instituciones públicas es uno de los primeros contactos que los usuarios tienen.

Una de las estrategias metodológicas del Trabajo Social es la intervención individualizada, cuya premisa se fundamenta en que existe una situación social no deseada por el sujeto, se realiza mediante entrevistas, intervención en crisis, apoyo profesional, asesoramiento y mediación, también se pueden utilizar otros recursos, como visitas domiciliarias y entrevistas a más familiares, así como instrumentos para su evaluación y seguimiento⁵. Durante esta pandemia, la intervención ha requerido cambios específicos entre los que se encuentran: el uso de material de protección personal que incluye de cubrebocas y careta durante la jornada laboral, que implica barreras en la comunicación y en el soporte ante situaciones de crisis, una situación que se ha presentado es que el personal, teniendo el equipo de protección, no lo utilice o no le dé la importancia requerida, poniendo en riesgo su salud y la de los entrevistados, por mantener la cercanía y la práctica de entrevista tradicional, siempre el peor escenario es no tener los insumos necesarios e indispensables para protegerse.

Además se ha llegado a presentar en el personal de TS, la “sensación” de no ser reconocidas como parte del personal de salud; reconocimiento que sí recibe el personal médico y de enfermería; no se debe olvidar que para que una institución de salud funcione adecuadamente, y más en esta emergencia sanitaria, se requiere de diversas áreas de trabajo en las que intervienen diferentes profesionales y personal de apoyo, entre los que se incluyen: personal de vigilancia, intendencia, mantenimiento, personal administrativo y todo el equipo paramédico y requiere de la aceptación social por el trabajo realizado.

Un hecho, no menor, y también a considerar, es la cantidad de personal que fue enviado a su domicilio por presentar diversas comorbilidades, como: hipertensión, diabetes, obesidad y problemas pulmonares crónicos, entre otros, que han sido señalados como factores de vulnerabilidad para desarrollar una enfermedad grave en caso de contagio por COVID-19, igual que el personal el personal que tiene 60 años o más, lo que ha generado que el personal de salud en activo se haya reducido considerablemente, (40 o 50%, especialmente del área de enfermería, en menor proporción en TS).

A partir de este escenario el presente documento hablará del personal de Trabajo Social, haciendo hincapié en que todas las personas que trabajan en las instituciones son importantes y que al ser parte de esta sociedad son motivo de análisis, puesto que interviene en diversos ámbitos, necesarios, para el buen funcionamiento del Instituto.

Los Institutos Nacionales de Salud tienen como objetivos: investigación científica, formación y capacitación de recursos humanos calificados y prestación de servicios de atención médica de alta especialidad⁶; las funciones de Trabajo Social dan

respuesta, dentro de su área, a estos objetivos y pone mayor énfasis durante la pandemia actual mediante mediante:

Intervención Social

El Trabajo Social, tiene funciones de abordaje directo con los familiares de las personas enfermas, es un eje rector en materia de información, educación para la salud y contención cuando las personas no tienen claro lo que está pasando con sus familiares y las condiciones de estrés, carencia económica y conflictos familiares no les permiten tomar decisiones inmediatas y requieren de escucha y mediación para poder llegar a acuerdos y decidir lo mejor para el enfermo y su entorno, esto se logra mediante la elaboración de análisis sociales por medio de entrevistas que se integran a un estudio socioeconómico, considerado como “una herramienta de investigación que proporciona el análisis del entorno social y su relación con los aspectos de la o las personas entrevistadas”⁷. Con este instrumento es posible conocer los escenarios sociales y ubicarlos en el escenario actual, este conocimiento permite generar estrategias de cuidado para la familia e incluso para el personal que está brindando la atención.

También fungen como enlace entre el equipo médico y de enfermería cuando la información no es clara o no la entienden, es en esta situación cuando se logra vincular a estos dos actores para que uno tenga la confianza de externar las dudas y el otro la habilidad para resolverlas, usando un lenguaje claro, considerando el contexto sociocultural que rodea al usuario.

El personal de TS, conoce el impacto que las enfermedades generan y las por las que los usuarios acuden, pero, sobre todo, identifica las consecuencias familiares, económicas y sociales que implican, lo que les permite proyectar el

escenario de los familiares a lado de la persona enferma, con la pandemia la situación se agrava y se convierte en un conjunto de pérdidas económicas y sociales inmediatas además de requerir distanciamiento social por el posible contagio, que les lleva a realizar las intervenciones necesarias para que enfrenten de la mejor manera posible el efecto que la enfermedad tendrá sobre su paciente y su núcleo familiar.

Mediante la elaboración de familiogramas se pueden identificar las redes funcionales y de apoyo, que tiene una familia⁸ lo que les permitirá planear una mejor intervención.

Una estrategia en la que se tiene experiencia y que en esta situación se tiene que reforzar es, no pierda la calma por el enojo, miedo, incertidumbre y carencia de recursos económicos. En este momento se agrega el temor a la exclusión social de los familiares, que se ven como potenciales portadores del virus, ocasionando que el resto de la sociedad los excluya, esto nos obliga a incrementar los criterios del cuidado y manejo de la información, y estimular o favorecer que el resto del personal se sume a la no discriminación y trato respetuoso y digno. Otra actividad que forma parte de las labores del personal de trabajo social, es la búsqueda de recursos para aliviar las carencias que los usuarios presentan, en este momento esta búsqueda toma mayor relevancia, el Instituto atiende a pacientes sin seguridad social y, generalmente, de bajos recursos económicos, si a esto le agregamos que la pandemia ha dejado a muchas personas sin empleo, evidentemente, esa situación empeorará, por lo que se presentarán casos con mayor necesidad de ayuda, y Trabajo Social buscará los recursos para minimizar, hasta donde sea factible, el estrés que genera no contar con el dinero necesario para cubrir la estancia hospitalaria.

Educación

Una actividad esencial de los trabajadores/as sociales es la educación para la salud, deben estar informados en este momento crítico para mitigar la angustia de los familiares, y transmitir esa información cuando sea necesario; ya que lo medios de comunicación generan diversos mensajes y no siempre son ciertos; deben conocer lo que se "dice" para comprender el miedo de las personas que atiende, en algunos casos desproporcionado, y se puede lograr tomando la información de fuentes fidedignas, y mantener comunicación cercana con las autoridades de la Institución para determinar el alcance de las acciones que se implementen ante la emergencia. Otra de las actividades que genera resistencia es pedirles que regresen a su domicilio como medida preventiva, es común que cuando un familiar está en el hospital en áreas críticas se requiere la estancia de algún responsable de paciente de tiempo completo, en el contexto actual de emergencia sanitaria, el no permanecer en el Instituto, les genera incertidumbre, enojo, frustración la contención que deben hacer los mandos medios tiene un papel fundamental para estimular al personal y este a su vez a las personas que atiende a que también usen el cubrebocas, a fin de evitar contagios. La sana distancia, es una actividad difícil de lograr en las oficinas, generalmente, las personas comentan las buenas o malas noticias que recibieron, lloran por conocer los diagnósticos, frecuentemente, buscan palabras de aliento y abrazos del personal de TS, sin embargo, ambos deben aprender a guardar la distancia para salvaguardar su salud.

Supervisión

La jefatura y supervisión entre sus objetivos está que el personal del departamento realice sus funciones de forma adecuada, además de verificar que se utilice el equipo de protección proporcionado y enfatizar la importancia que tiene el extremar

precauciones al acudir a cualquier servicio del Instituto, no es tarea fácil hay que saber manejar la resistencia y el enojo al implementar las medidas de seguridad y ser firme en las mismas para evitar contagios, además de contener las emociones propias que se generan e incrementar la tolerancia a la frustración.

Trabajo Social al ser un puente vinculatorio entre las familias y las áreas médicas suele acudir con el personal médico para solicitar que den informes, que le expliquen con mayor claridad a los familiares el estado clínico del paciente, el diagnóstico y pronóstico, máxime si es fatal, situación que en el escenario actual está restringido puesto que también la comunicación del equipo médico con el exterior es limitada y ocasiona que a los familiares se les limite las visitas a su familiar y con ello se maximice la frustración de las y los trabajadores sociales, por no poder cumplir con una de sus funciones básicas.

Participación de Trabajo Social al final de vida por COVID-19

Morir en una institución de salud, es una situación complicada, y se ha vuelto aún más difícil debido a que los pacientes infectados por COVID-19, por medidas de seguridad, permanecen aislados, sin contacto físico con sus seres queridos lo que genera mayor ansiedad y temor tanto al paciente como a sus familiares. También es cierto que solo los médicos tratantes y el personal de enfermería son los que tienen contacto directo con los pacientes; después del consenso en equipo, se establecieron horarios en los que los médicos llaman a los familiares para darles informes, de ser posible, se conectan por video conferencia para que puedan tener contacto con sus enfermos y disminuir la ansiedad que genera el aislamiento y la falta de información.

Otra función importante en este rubro, es la intervención que tiene post mortem, inicialmente

la escasez de servicios funerarios ocasiona que los costos se incrementen y que las familias no cuenten con los recursos inmediatos para el pago de funerarias, parte de las actividades sociales implica conocer funerarias que den precios acordes y que tengan las medidas de seguridad para poder trasladar el cuerpo, y evitar que las familias en su desesperación empobrezcan más o se endeuden para el pago de los servicios.

Dada la alta contagiosidad del COVID-19, en caso de defunción, se ha solicitado a los familiares no realizar inhumaciones tradicionales, se recomienda la cremación, aunque para una cultura como la nuestra, en donde tiene enorme importancia cultural “velar a las personas que fallecen”, en este sentido, el personal de TS, puede colaborar con algunos rituales de despedida, entre los que se incluyen: videos, cartas y reuniones digitales con los seres queridos, cuando tienen acceso a los mismos.

Conclusión

La pandemia por COVID-19 obliga al personal de trabajo social a potencializar sus conocimientos profesionales de manera inmediata, con respecto al trato con los familiares y con el cuidado de su propia salud, además de establecer distintas estrategias de comunicación con el resto del equipo, que en algunos casos se han convertido en pacientes y la familia mantiene la misma incertidumbre que el resto de los familiares. Su formación les da la capacidad de enfrentar los retos profesionales que la actual situación demanda, también les obliga a desarrollar estrategias para la rápida toma de decisiones y al reforzamiento del trabajo en equipo para beneficio de la población. Es fundamental reforzar el trabajo en equipo debido a que los cambios súbitos en la cotidianidad de la atención han requerido la aplicación de estrategias institucionales inmediatas para poder hacer frente a la emergencia sanitaria.

Referencias

1. www.who.org.int
2. Martínez H, Velasco FN. Mecanismos fisiopatogénicos de afectación neurológica. En: Manual COVID-19 Para el neurólogo general. Ediciones SEN. ISBN 978-84-946708-3-1.2020; 25-31 https://www.sen.es/attachments/article/2677/Manual_neuroCOVID-19_SEN.pdf
3. Paybast S, Emami A, Koosha M, Baghalha F. Novel Coronavirus Disease (COVID-19) and Central Nervous System Complications: What Neurologist Need to Know. Acta Neurol Taiwan. 2020; 29:24-31
4. Needham EJ, Chou SH, Coles AJ, Menon DK. Neurological Implications of COVID-19 Infections. Neurocrit Care 2020. Doi:10.1007/s12028-020-00978-4
5. Flores S. García R. Intervención individualizada. 1ª Reimpresión en 2ª edición. Innova en Trabajo Social 05. México. Ed. Yecolti; 2016.16
6. Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y hospitales de alta especialidad (CCINNSHAE). (2019). <https://www.gob.mx/insalud/acciones-y-programas/institutos-nacionales-de-salud-27376>; 2019
7. García P. Estudios Socioeconómicos. México, Yecolti, 2018;10
8. García T., López G. "El familiograma" en: Flores Santa Cruz y García Rivas. Coordinadoras. Intervención individualizada. 1ª Reimpresión Innova en Trabajo Social 05. México. Yecolti. 2013; 222.

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias