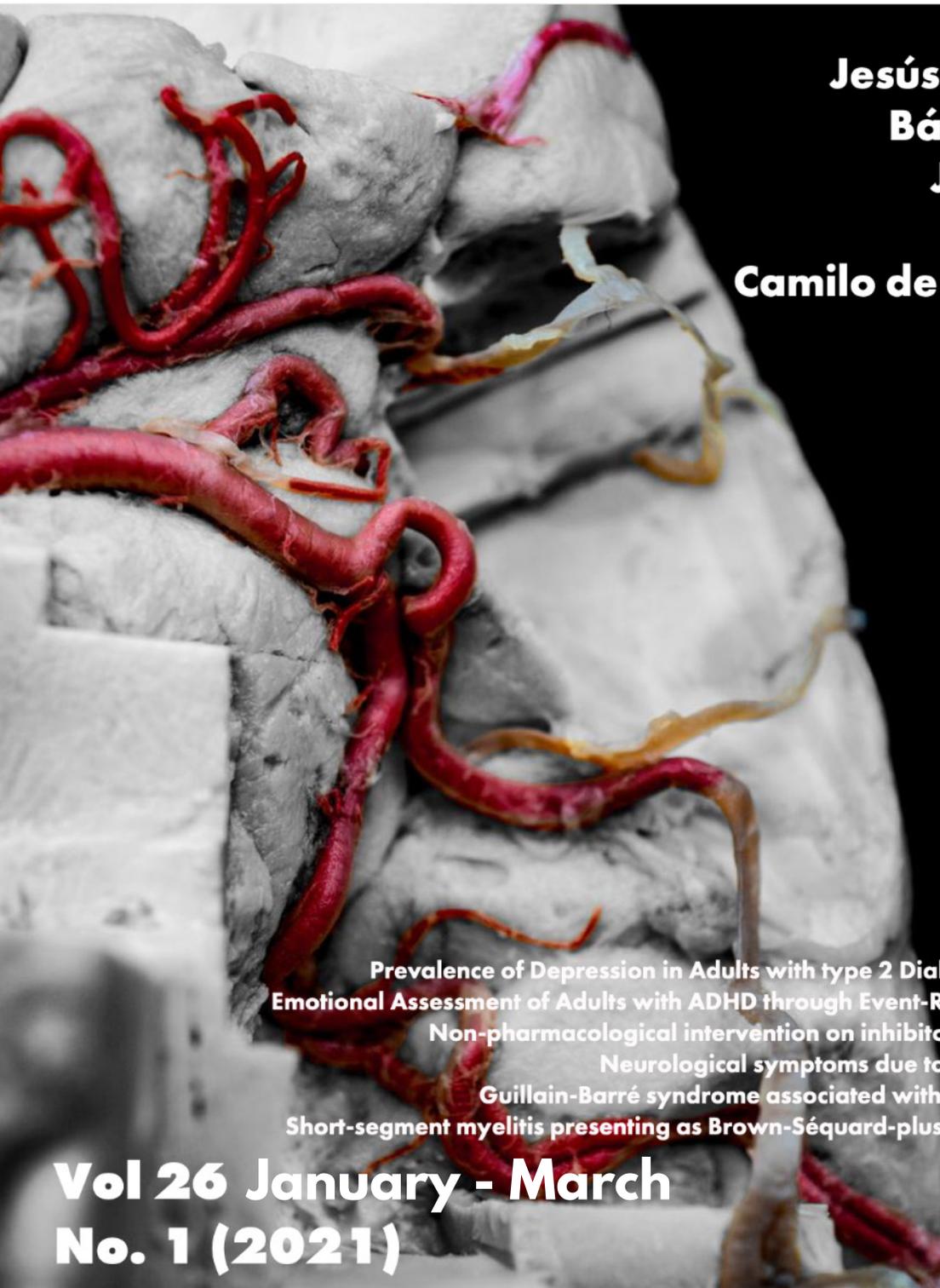




ARCHIVOS DE NEUROCIENCIAS

Jesús Ramírez Bermúdez
Bárbara Nettel Rueda
Juan Calleja Castillo
Iván Pérez Neri
Camilo de la Fuente Sandoval



IN THIS ISSUE

Editorial: A look into the Past
Prevalence of Depression in Adults with type 2 Diabetes Mellitus and associated factors
Emotional Assessment of Adults with ADHD through Event-Related Potentials. Systematic review
Non-pharmacological intervention on inhibitory control in adolescents with ADHD
Neurological symptoms due to Covid-19, are they really frequent?
Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: A case report
Short-segment myelitis presenting as Brown-Séquard-plus syndrome as the initial attack of MS

Vol 26 January - March
No. 1 (2021)

Editors board

Directory

Dr. Ángel Antonio Araúz Gongora
Director General

Dr. Edgar Nathal Vera
Director Médico

Dr. Camilo de la Fuente Sandoval
Director de Investigación

Dra. Sonia I. Mejía Pérez
Directora de Enseñanza

C.P. Luis Ernesto Castillo Gúzman
Director de Administración



Editor-in-chief

Jesús Ramírez Bértudez
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
(Mexico City, Mexico)

Senior Editors

Neurology Section Editor
Juan Manuel Calleja Castillo
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
(Mexico City, Mexico)

Neurosurgery Section Editor
Bárbara Nettel de la Fuente
Centro Medico Nacional IMSS Siglo XXI
(Mexico City, Mexico)

Psychiatry Section Editor
Camilo de la Fuente Sandoval
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
(Mexico City, Mexico)

Neurosciences Section Editor
Iván Pérez Neri
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
(Mexico City, Mexico)

Editors Emeritus

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez

- Ángel Antonio Arauz Góngora
- Julio H. Sotelo Morales
- Teresa Corona Vázquez

Derechos de autor y derechos conexos

Archivos de Neurociencias (ISSN 1028-5938), 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. Enrique Gómez Figueroa 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: <https://archivosdeneurociencias.org>

Associate editors

Gregorio Amin Cervantes-Arriaga

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (Mexico)

Guillermo Delgado-García

University of Calgary (Canada)

Victor García-Navarro

Tecnológico de Monterrey (Mexico)

José Flores-Rivera

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (Mexico)

Elma Paredes-Aragon

London Health Sciences Center, Western University, London Ontario (Canada)

Daniel Martínez-Ramírez

Tecnológico de Monterrey (Mexico)

Yvonne Flores-Medina

Instituto Nacional de Psiquiatría Dr. Ramón de la Fuente Muñiz (Mexico)

Miguel Restrepo-Martínez

Clinica Las Americas AUNA (Colombia)

Pablo Amaya-Gonzalez

Fundación Valle de Lili (Colombia)

Mayela Rodríguez-Violante

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (Mexico)

Edgar Carnero-Contenti

Hospital Alemán (Argentina)

Marla Gallo-Guerrero

Clínica San Pablo (Peru)

Daniel San Juan-Orta

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (Mexico)

Maria Julia García-Fuster

Universitat de les Illes Balears (Spain)

Pardeep Kumar

University of the Witwatersrand: Johannesburg-Parktown (South Africa)

Sergio Moreno-Jimenez

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (Mexico)

Anayali Estudillo-Guerra

Spaulding Rehabilitation Hospital/ Harvard Medical School (USA)

Bayron Alexander Sandoval-Bonilla

Centro Médico Nacional IMSS Siglo XXI (México)

Edgar Nathal-Vera

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (Mexico)

David Arciniegas

Menninger Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Baylor College of Medicine (USA)

Thomas Berger

Clinical Department of Neurology, Medical University of Innsbruck (Austria)

Philippe Cornu

Hôpital Pitié Salpêtrière - Bâtiment Babinski (France)

Jeffrey L. Cummings

Chambers-Grundy Center for Transformative Neuroscience at UNLV (USA)

Peter Paul de Deyn

Vrije Universiteit Brussel (Belgium)

Ariel Graff-Guerrero

Campbell Family Mental Health Research Institute at the Centre for Addiction and Mental Health, University of Toronto (Canada)

Santiago Nuñez-Velasco

Departamento de Neurocirugía. Hospital Civil de Guadalajara (Mexico)

Agradecemos al Dr. Daniel Ballesteros Herrera por la imagen de esta portada.

Editorial Staff

Enrique Gómez Figueroa

Manager Editor

Laura Elena Granados Valdez

Support Contact
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (Mexico)
Insurgentes Sur 3877 Col. La Fama, Alcaldía Tlalpan
C.P. 14269, Ciudad de México, México.

Content

- 1** **A look to the past** Pag. 5
Rubio-Donnadieu Francisco

- 2** **Prevalence of depression in adults with type 2 diabetes mellitus and associated factors** Pag. 8
Guarneros-Soto Noé, Merino-Zeferino Beatriz, Ruíz-Jiménez Lorena del Carmen a Juárez-Martínez Liliana, Tapia-Plascencia Martha Patricia, García-Villegas Elsy Aidé

- 3** **Emotional assessment of adults with ADHD through event-related potentials. Systematic review** Pag.15
Oliveros-Chacana Juan Carlota, Kreither Johanna

- 4** **Non-pharmacological intervention on inhibitory control in adolescents with attention-deficit / hyperactivity disorder** Pag. 24
Hernández-Torres Daniel, Licona-Oliver Alma

- 5** **Neurological symptoms due to COVID-19, are they really frequent?** Pag. 32
Martínez-de los Santos César Alejandro, Manrique-Carmona Luisa, Mejía-Mantilla Jorge

- 6** **Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: A case report in Mexico** Pag. 43
Bravo-Armenta Erandi, Uc-Miam Maria Elena, Ramos-Xochihua Larissa Manuella, Gamboa-Solis Eduardo, Avendaño-Venegas Rigoberto

- 7** **Short-segment myelitis presenting as Brown-Séquard-plus syndrome as the initial attack of multiple sclerosis** Pag. 49
Galnares-Olalde Javier Andrés, Marcín-Sierra Mariana, Baltodano-Canales, Marvin Daniel, Flores José

A look to the past

Una mirada al pasado

Rubio-Donnadieu Francisco 

Programa prioritario de Epilepsia. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Correspondence

Francisco Rubio Donnadieu. Programa prioritario de Epilepsia. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

 jetzabel_f@hotmail.com

Siempre es interesante echar una mirada al pasado. El recuerdo decía José Ortega y Gasset es un impulso que requiere el hombre para lanzarse al futuro.

Al hacer una crónica del pasado, presente y futuro de la Neurología Clínica en México y en el *Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez*, recuerdo que en 1964 fue inaugurado el entonces *Hospital Nacional de Neurología y Neurocirugía*, sin que se hubiese organizado un servicio de neurología clínica. No fue hasta 4 años después en que se decidió crear el servicio de neurología.

Habiendo cumplido tres años en el extranjero donde realicé la especialización en Neurología posterior a terminar Medicina Interna en Nutrición, regresé a México en 1961; en aquel momento una entrevista con el Dr. Manuel Velasco Suárez resultó infructífera por los diferentes criterios para iniciar un servicio de neurología clínica. Mi visión siempre fue crear un lugar donde además de la atención de los enfermos neurológicos, se logrará la formación de neurólogos mexicanos, con reconocimiento académico de la UNAM, después de al menos 3 años de residencia, en que se combinara la asistencia clínica e investigación en neurociencias y ciencias básicas.

El primer reconocimiento de la Neurología Clínica Institucional se llevó a cabo en el año 1961, cuando con el apoyo del Dr. Bernardo Sepúlveda quien era el Director Médico del *Instituto Mexicano del Seguro Social* y creó el primer servicio de neurología clínica que estuvo a cargo del Dr. Julio Hernández Peniche con la colaboración del Dr. Juvencio Robles, Dr. Hernández Vera y un servidor. Recuerdo que, cuando se inició el servicio de neurología en el *Hospital de la Raza* el Dr. Juan Martínez Mata fue el primer neurólogo hecho en México. Para el año de 1964 el *Hospital Universitario José Eleuterio González*, en Monterrey, organizó el servicio de neurología clínica de manera independiente al del servicio de neurocirugía, gracias a las gestiones del Dr. Ricardo Rangel; poco después en el *Centro Médico del IMSS* por iniciativa del Maestro Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, creó otro servicio de Neurología a cargo del Dr. Luis Lombardo. Y en 1968 en que el Dr. Manuel Velasco Suárez me invitó a organizar el nuevo servicio de neurología, de lo que sería el nuevo *Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía*.

El plan de trabajo, tanto en el Servicio de Neurología del *Hospital de la Raza*, como en el entonces *Hospital de Neurología* lo llevamos a cabo Julio Hernández Peniche y un servidor, considerando tres áreas básicas: la académica, la de investigación clínica y la asistencia médica, de acuerdo con los principios de conducta, de la llamada *Autoridad Esculapia*¹, que tiene 3 características que le dan fortaleza: "la Sapiencia, Moral y Carisma".

La primera, la sapiencia, deriva de la experiencia y el conocimiento, que confieren autoridad; tiene carácter personal, este tipo de personaje, asesora, aconseja, pero no ordena.

La segunda, la característica moral de la *Autoridad Esculapia*¹, tiene fundamento en la ética del ejercicio médico, lo bueno y lo correcto de su acción que le permite dirigir. Su acción, desde el punto de vista social debe ser correcta y, debe ser buena desde el punto de vista individual. Esta es la característica principal de la medicina, ninguna otra profesión la iguala. La tercera característica es la carismática, que tiene su base en las creencias religiosas y la medicina. Ante la amenaza de muerte y la imposibilidad de evaluar, por parte del enfermo, la sapiencia del médico, tiene que dejarse influenciar por el carisma médico, lo que confiere su rol sacerdotal, frecuentemente arbitrario, como son: la vida y la muerte.

El Dios Asclepios, como todos los padres, deseaba que sus hijas (Panacea: Diosa de todas las curaciones, e Hygieia: Diosa de la prevención), trabajaran armónicamente, pero le sucedió lo que gran parte de las familias les sucede, los hijos compiten más que colaboran. Si Hygieia hubiese tenido éxito, Panacea no hubiera tenido nada que hacer. Hygieia decía: “Si comes mucho, bebes mucho, fumas, fornicas mucho, caerás en manos de mi hermana Panacea y sus cómplices los médicos”.

Durante el periodo 1955 a 1961, solo un puñado de neurólogos nos encontrábamos activos en México -todos entrenados en el extranjero- decidimos establecer el Consejo Mexicano de Neurología: Julio Hernández Peniche, Luis Lombardo, Ladislao Olivares, Felipe Valle, José Eduardo San Esteban, Ricardo Rangel, Recaredo Rodríguez, Federico de la Peña y Francisco Rubio Donnadieu. Al término de un año de juntas amistosas y cordiales para sorpresa de todos, en 1972 acudimos ante el Notario público para formalizar la creación del *Consejo Mexicano de Neurología*. El Consejo fue la base para la organización de la *Academia Mexicana de Neurología* en 1977. Por razones que nunca he entendido, el primer Presidente del Consejo fue un servidor. Debo agregar que la primera decisión del Consejo fue la certificación de nuestros maestros quienes en su mayoría enseñaban por razones históricas, la Neuropsiquiatría.

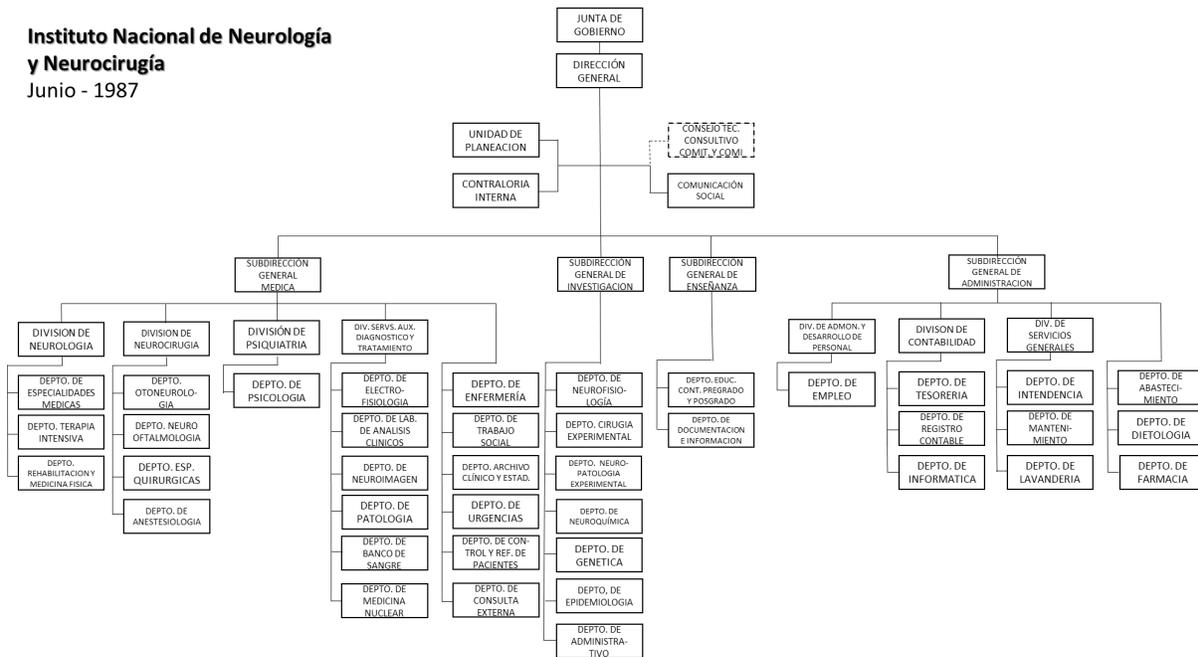
Otro evento de gran importancia para el desarrollo de la neurología en México fue la organización en 1975 del *IV Congreso Panamericano de Neurología*, al cual asistieron más de 1000 participantes de América y Europa.

En enero de 1983, se creó el subsector de los Institutos Nacionales de Salud, dentro del cual quedó integrado nuestro *Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía*. A partir de esa fecha el Instituto ha colaborado de manera estrecha con los *Institutos Nacionales de Cardiología, Nutrición, Cancerología, Psiquiatría, Enfermedades Respiratorias, Pediatría, Perinatología, Salud Pública* y el *Hospital de México*. Dentro del programa de sectorización establecido por la *Secretaría de Salud*, el Instituto participó en actividades con diversas entidades como el IMSS, ISSSTE, DIF, UNAM, IPN y los servicios médicos del *Departamento del Distrito Federal*, destacando entre éstas los Programas Prioritarios de Cisticercosis y Epilepsia, éste último coordinado por nuestra institución.

Además gracias al apoyo del Dr. Rafael Méndez, Coordinador de los Institutos Nacionales de Salud, mi maestro, gran farmacólogo y amigo, fue posible la reestructuración de nuestro Instituto, durante mi periodo como Director General; así después de 3 años y con la supervisión de la Junta de Gobierno, se conformaron 4 Subdirecciones generales, 7 Divisiones, 39 Departamentos y la Escuela de Enfermería Neurológica y Neuroquirúrgica, con el reconocimiento del Postgrado de la UNAM.

Quiero destacar además el reconocimiento nacional e internacional de las actividades del servicio de Neurología Clínica de nuestro Instituto: en México las neurociencias, clínicas y básicas se conformaron, gracias a la organización en 1937, por los doctores Dionisio Nieto, Isaac Costero y otros grandes maestros de la *Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría*, que precedió por varios años a las sociedades neurocientíficas, que hoy conocemos.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Junio - 1987



A manera de anécdota debo confesar que, queriendo conocer esos tan importantes antecedentes históricos, aproveche para invitar a mis maestros y amigos, los doctores Dionisio Nieto, Isaac Costero y Rafael Méndez a una cena donde compartimos algunas botellas de la Ribera del Duero. Platicaron de las circunstancias de la “residencia”, de la *Universidad de Madrid*, donde conocieron a Dalí, a García Lorca, Buñuel y a varios más; platicaron de como la Guerra Civil los obligó a refugiarse en México; y apoyado en la influencia de los productos de la Ribera del Duero decidimos comparar el desarrollo de la neurología mexicana en los 80 años previos a la cena, y la influencia que el servicio de Neurología Clínica del INNN mantuvo en esa historia.

Finalmente quisiera agradecer y mencionar que he tenido el honor de colaborar en la historia de la Neurología en México: en el centenario de la revista *Epilepsia* en Budapest, obtuvimos el reconocimiento de la Liga Internacional de la Epilepsia (ILAE) con la medalla de oro al artículo más citado en sus primeros 100 años por el manuscrito titulado “Comission on Classification and Terminology of Epileptic Seizures”². Este trabajo que se elaboró durante 3 años, requirió la revisión continua de vídeos de eventos epilépticos, registrados en seis países, donde el INNN y su servidor fuimos partícipes.

Referencias

1. Erik T. Paterson, M.B., Ch.B., D.Obst.R.C.O.G., F.B.I.S. Aesculapian Authority and the Doctor-patient Relationship. *The Journal of Orthomolecular Medicine* 2nd Quarter 2000; 15(1): 83-88. <http://orthomolecular.org/library/jom/2000/pdf/2000-v15n02-p082.pdf>
2. †*Jean Bancaud (Paris), Olaf Henriksen (Oslo), Francisco Rubio-Donnadieu (Mexico City), Masakatsu Seino (Shizuoka), Fritz E. Dreifuss, Chairman (Charlottesville)1, J. Kiffin Penry, ex-officio (Winston-Salem). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 198; 22(4):489-501. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias



Prevalence of depression in adults with type 2 diabetes mellitus and associated factors

Prevalencia de depresión en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y factores asociados

Guarneros-Soto Noé ^a | Merino-Zeferino Beatriz ^b✉ | Ruíz-Jiménez Lorena del Carmen ^a
 Juárez-Martínez Liliana ^c | Tapia-Plascencia Martha Patricia ^b | García-Villegas Elsy Aidé ^b

a. Departamento de Nutrición Aplicada y Educación Nutricional. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México. México.

b. Departamento de Vigilancia Epidemiológica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México. México.

c. Dirección de Nutrición. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México. México.

Correspondence

Beatriz Merino Zeferino. Departamento de Vigilancia Epidemiológica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga No. 15 Col. Sección XVI Belisario Domínguez, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México, C.P. 14080, México.

✉ meze_us@yahoo.com.mx

Abstract

Introduction: People with type 2 diabetes can suffer psychological disorders such as depression, which affect their physical, mental, and emotional state. **Objective:** The aim of this study to identify the prevalence of depression and factors associated with depressive symptoms in adults with type 2 diabetes. **Material and methods:** Cross-sectional study in 155 adults with type 2 diabetes from Mexico City. Sociodemographic, anthropometric, clinical, diet and habits characteristics were evaluated. Depressive symptoms were measured with the Zung Self-Rating Depression Scale. Logistic regression analysis was performed.

Results: The prevalence of depressive symptoms was 29.7%. The associated factors were physical inactivity, living alone, a lower educational level, hypertension, hyperglycemia, and the duration of diabetes. The risk of having depressive symptoms was 2.1 (95% CI 1.0 - 4.7) with glucose values ≥ 130 mg / dL, 3.6 (95% CI 1.2-11) for hypertension, 3.5 (95% CI 1.3-9.5) when living alone and 2.9 (CI95% 1.3-6.4) due to physical inactivity.

Discussion: The factors associated with depression in patients with T2D were hyperglycemia, hypertension, longer duration of diabetes, a lower educational level and living alone. Blood glucose concentrations and longer duration of diabetes in years were the variables that explained a higher score for depressive symptoms. **Conclusions:** Lack of recognition of depressive symptoms or late detection leads to complications of diabetes. These patients require adequate health education, with support to develop self-care and emotional adjustment strategies against depression.

Keywords: *Depressive symptoms, type 2 diabetes, sociodemographic factors, hyperglycemia, habits*

Resumen

Introducción: Las personas con diabetes mellitus tipo 2 pueden sufrir alteraciones psicológicas como la depresión, que afectan su estado físico, mental y emocional. **Objetivo:** Identificar la prevalencia de depresión y factores asociados a síntomas depresivos en población adulta con diabetes mellitus tipo 2. **Material y métodos.** Estudio transversal en 155 adultos con diabetes tipo 2 de una zona urbana de la Ciudad de México. Se evaluaron características sociodemográficas, antropométricas, bioquímicas, clínicas, dieta y hábitos. La detección de los síntomas depresivos se hizo con la escala de depresión de Zung. Se realizó análisis de regresión logística.

Resultados. La prevalencia de síntomas depresivos fue 29.7%. Los factores asociados fueron inactividad física, vivir solos, no tener estudios, hipertensión arterial, hiperglucemia y el tiempo de evolución de la enfermedad. El riesgo de tener síntomas depresivos fue de 2.1 (IC95% 1.0 a 4.7) con valores de glucosa ≥ 130 mg/dL, de 3.6 (IC95% 1.2 hasta 11) por hipertensión arterial, 3.5 (IC95% 1.3 a 9.5) cuando vivía solo y 2.9 (IC95% 1.3 hasta 6.4) por inactividad física.

Discusión: Los factores asociados a depresión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fueron la hiperglucemia, hipertensión, mayor duración de la enfermedad, no tener estudios y vivir solos. Las concentraciones de glucosa en sangre y el tiempo de evolución en años, fueron las variables que explicaron un mayor puntaje de síntomas depresivos.

Conclusión: La falta de reconocimiento de síntomas depresivos o una detección tardía conlleva a complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2. Estos pacientes requieren una educación en salud adecuada, apoyo para desarrollar estrategias de autocuidado y atención de la depresión.

Palabras clave: *Síntomas depresivos, diabetes mellitus tipo 2, factores sociodemográficos, hiperglucemia, hábitos.*



Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es un padecimiento comúnmente acompañado de alteraciones psicológicas que afectan el estado físico, mental y emocional siendo los más frecuentes la ansiedad y la depresión^{1,2}. La prevalencia de síntomas depresivos va del 20 al 82% en pacientes con DMT2³⁻⁶ provocando mayor pérdida de la salud, aumento de la discapacidad funcional y reducción de la esperanza de vida⁷.

En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018, el 10.3% de la población adulta presentaba DMT2, de un total de 82.7 millones de personas mayores de 20 años⁸. La frecuencia de depresión en individuos con DMT2 en México fue de 44.6%³ mientras que, en la población general, la depresión es de 4.8%⁹.

Las personas con diabetes y depresión mantienen un autocuidado y un control metabólico deficiente¹⁰⁻¹³. Además, tienen un bajo cumplimiento terapéutico, no siguen una alimentación correcta y realizan poca actividad física^{6,14}. Weikert B., et al.¹⁵ mencionan que la depresión es resultado de la carga psicosocial que representa tener DMT2 y que la presencia de los síntomas depresivos se relaciona con una excesiva carga de enfermedad, ellos encontraron que la de depresión fue mayor en personas con diagnóstico de DMT2. La coexistencia de síntomas depresivos y diabetes se asocian con mayores tasas de morbilidad y mortalidad¹⁶, así como con un aumento de los costos en la atención médica⁷. El gasto promedio en salud para pacientes con diabetes y depresión es cuatro veces mayor que en aquellos que no la presentan¹¹.

Se ha encontrado que los factores de riesgo para el desarrollo de depresión en población con DMT2 están asociados a comorbilidades tales como las enfermedades macrovasculares y microvasculares, un mayor tiempo de evolución de la DMT2, ser sedentario o tener poca actividad física y el aumento de lípidos en sangre, además de factores de riesgo sociodemográficos como ser mujer, solteros, desempleados, vivir solos, bajos niveles educativo y socioeconómico^{12,14,17,18}. La intervención temprana de signos depresivos una vez diagnosticados en paciente con DMT2³, es útil ya que en 40% de ellos se empiezan a manifestar dentro de los primeros cinco años¹⁹.

El propósito de la investigación fue identificar la prevalencia de depresión y factores asociados a síntomas depresivos en población adulta con diabetes mellitus tipo 2.

Material y método

Es un estudio transversal analítico, realizado en una zona urbana de la ciudad de México. Los participantes fueron pacientes con edad mayor a 20 años, de ambos sexos, que acudían al centro de salud en la alcaldía Tlalpan, con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2 y que aceptaron participar en el estudio. Se realizó un muestreo consecutivo por conveniencia. El cálculo de tamaño de muestra se hizo mediante la estimación de una proporción para población finita. La recolección de la información se realizó después de explicar a los adultos en qué consistía el proyecto y obtener la firma en la carta de consentimiento informado. Se aplicó un cuestionario que incluía información acerca del sexo, edad, estado civil, si viven solos, educación, ocupación y tiempo de evolución de la enfermedad en años. En la descripción de la población se consideraron las siguientes variables: **1)** Edad, se agrupó en menores de 50 años, de 50 a 60 años y mayores de 60 años; **2)** Estado civil, se clasificó en solteros, casados y vivir solo; **3)** Educación en tres categorías: sin estudios, básica y superior y **4)** Ocupación, en empleados, desempleado y sin pensión. Otra categoría a considerar fueron los hábitos, entre ellos: **1)** Consumo de alcohol, **2)** Tabaquismo, e **3)** Inactividad física. Para conocer el estado de nutrición y salud se tomaron medidas antropométricas (peso, estatura y circunferencia de cintura), bioquímicas (glucosa en sangre), clínicas (tensión arterial) y dietéticas (calorías y macronutrientes), además se realizaron pruebas psicológicas. La medición del peso se hizo utilizando una báscula electrónica de piso marca TANITA UM-061 con una precisión de 100 g, se pesaron con un mínimo de ropa y sin zapatos. La estatura se midió con un estadímetro marca SECA 206 con una precisión de 1 mm, de pie, en posición erguida y sin zapatos. Los procedimientos antropométricos se realizaron de manera estandarizada utilizando las técnicas descritas por Lohman T, et al.²⁰. El personal fue estandarizado por el método de Habitch J.²¹. Para evaluar el riesgo cardiovascular se obtuvo la circunferencia de cintura por ser una herramienta fácil y útil en pacientes con sobrepeso y obesidad²², con los siguientes puntos de corte por sexo: ≥ 90 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres, de acuerdo con la clasificación de la NOM-043-SSA2-2012²³. Ésta se midió con una cinta de fibra de vidrio marca SECA 201 con una precisión de ± 0.1 cm, tomando en cuenta la línea media en ambos lados del cuerpo entre el borde costal inferior y el borde superior de la cresta ilíaca. Con el peso y la estatura se calculó el índice de masa corporal (IMC) dividiendo el peso entre la estatura al cuadrado, utilizando los patrones de referencia de la norma oficial mexicana NOM-043-SSA2-2012²³.

Se realizó una evaluación bioquímica para determinar los valores de glucosa capilar en ayuno utilizando un glucómetro marca ACCU-CHEK, así como tiras reactivas de la misma marca. Se clasificaron los pacientes con hiperglucemia cuando presentaron valores de glucosa ≥ 130 mg/dL²⁴. La tensión arterial se midió con un baumanómetro digital marca OMRON modelo HEM-781INT. Se solicitó al participante estar sentado y tranquilo por un tiempo mínimo de 5 minutos antes de la medición. Se consideró hipertensión arterial cuando el valor de la tensión arterial sistólica (TAS) fuera ≥ 130 mmHg y la tensión arterial diastólica (TAD) de ≥ 80 mmHg²⁵.

Para cuantificar el consumo de energía y la distribución de macronutrientes y fibra se aplicó la encuesta de recordatorio de 24 horas. El cálculo energético, la distribución de macronutrientes y la cantidad de fibra consumida se realizó utilizando el programa de sistemas de recetas y cálculo nutrimental (SCVAN) del *Departamento de Nutrición Aplicada y Educación Nutricional del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*²⁶.

Dentro de las pruebas psicológicas, se aplicó la escala de vulnerabilidad al estrés de Miller L.H. y Smith A.D.²⁷, instrumento validado internacionalmente que incluye 20 reactivos. Los puntos de corte fueron: <30 , no es vulnerable al estrés; de 30 a 49, vulnerable al estrés; 50 hasta 75, seriamente vulnerable al estrés y >75 , extremadamente vulnerable al estrés. Para la detección de síntomas depresivos, se utilizó la escala de depresión de Zung W.²⁸ que se compone de 20 reactivos, los puntajes van de 20 a 80 y los puntos de corte: <35 , sin riesgo de síntomas depresivos; 36 a 51, riesgo leve de depresión; 52 a 68, riesgo moderado de depresión y más de 69, riesgo severo de depresión, de acuerdo con Conde V., *et al.*²⁹

Análisis estadístico. Se realizó estadística descriptiva usando medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas y porcentajes para las categóricas. Para la comparación de las variables cuantitativas en dos grupos independientes (síntomas depresivos) se utilizó la prueba no paramétrica «U» de Mann-Whitney. Para relacionar los síntomas depresivos con sexo, estado nutricional, riesgo cardiovascular, vulnerabilidad al estrés, variables sociodemográficas y clínicas se utilizó la prueba χ^2 de Pearson. Se realizó un análisis de regresión logística, siendo la variable dependiente los síntomas depresivos, como variable nominal y clasificándola como con y sin síntomas depresivos. El modelo fue multivariado y se ajustó por las siguientes covariables: Hipertensión arterial, vivir solo, inactividad física, y glucosa ≥ 130 mg/dL. La prueba de

bondad de ajuste utilizada fue la de Hosmer-Lemeshow. Se consideró que existen diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0.05$. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 21.0 para Windows³⁰.

Consideraciones éticas. La investigación fue aprobada por el comité de investigación y ética del *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*.

Resultados

Se estudiaron 155 adultos hombres y mujeres con diagnóstico de DMT2, de los cuales 126 (81.3%) fueron mujeres, un rango de edad de 22 a 87 años y una mediana de 63 años. La prevalencia de síntomas depresivos fue de 29.7%, siendo mayor en mujeres (30.7%). El 94.8% de los adultos tenían vulnerabilidad al estrés, siendo mayor en los que tenían síntomas depresivos (97.8%) pero no se encontró asociación estadísticamente significativa ($p = 0.275$) (Tabla 1).

En la **Tabla 2** se puede observar que la prevalencia sumada de sobrepeso es de 75% (sobrepeso 38.5% y obesidad de 36.5%). El 80.6% presentaron riesgo cardiovascular, 78.3% hipertensión arterial y 51% hiperglucemia. El tiempo de evolución con DMT2 fue de diagnóstico reciente hasta 45 años, siendo mayor el periodo de tiempo con la progresión de la enfermedad en las personas con síntomas depresivos (15 vs 7 años). Las personas con DMT2 y síntomas depresivos presentaron más hipertensión arterial y valores de glucosa en sangre por arriba de 130 mg/dL con una diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$. La mediana de las concentraciones de glucosa en sangre de los adultos con estas alteraciones fue mayor (160 vs 126 mg/dL) con una $p < 0.014$. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en el consumo de energía, macronutrientes y fibra por tener o no síntomas depresivos.

Al evaluar la relación entre las distintas variables con los síntomas depresivos (**Tabla 3**) se obtuvo un modelo en el que se observó que un aumento en las concentraciones de glucosa en sangre y el tiempo de evolución en años, son las variables que explican un mayor puntaje de síntomas depresivos.

La variable más asociada con síntomas depresivos fue tener hipertensión arterial (OR 3.6); IC 1.2 a 11; $p = 0.027$, seguido de vivir solo (OR 3.5); IC 1.3 hasta 9.5; $p = 0.014$, inactividad física (OR 2.9); IC 1.3 a 6.4; $p = 0.007$ y la glucosa por arriba de 130 mg/dL (OR 2.1); IC 95% 0.99 hasta 4.7; $p = 0.054$ modelo con prueba de Hosmer Lemeshow = 0.809 (**Tabla 4**).

Tabla 1. Características de la población con DMT2

Variables	Población total N=155 n (%)	Síntomas depresivos		P
		Si n=46 n (%)	No n=109 n (%)	
Características de la población				
Mujeres	126 (81.3)	39 (84.8)	87 (79.8)	0.469
Hombres	29 (18.7)	7 (15.2)	22 (20.2)	
Grupos de edad				
< 50 años	23 (14.8)	7 (15.2)	16 (14.7)	0.78
50-60 años	36 (23.2)	9 (19.6)	27 (24.8)	
> 60 años	96 (61.9)	30 (65.2)	66 (60.6)	
Estado civil				
Solteros	70 (45.2)	24 (52.2)	46 (42.2)	0.254
Casados	85 (54.8)	22 (47.8)	63 (57.8)	
Vivir solo	26 (16.8)	12 (26.1)	14 (12.8)	0.044 ^a
Educación				
Sin estudios	21 (13.6)	11 (23.9)	10 (9.3)	0.040 ^a
Básica	104 (67.5)	29 (63.0)	75 (69.4)	
Superior	29 (18.8)	6 (13.0)	23 (21.3)	
Ocupación				
Empleado	37 (23.9)	11 (23.9)	26 (23.9)	0.994
Desempleado	118 (76.1)	35 (76.1)	35 (76.1)	
Sin pensión	47 (30.3)	15 (32.6)	32 (29.4)	0.687
Hábitos				
Consumo de alcohol	52 (33.5)	17 (37.0)	35 (32.1)	0.559 ^a
Tabaquismo	51 (32.9)	19 (41.3)	32 (29.4)	0.148 ^a
Inactividad física	66 (42.6)	26 (56.5)	40 (36.7)	0.023 ^a
Vulnerabilidad al estrés	147 (94.8)	45 (97.8)	102 (93.6)	0.275

^a Prueba χ^2

RIQ= rango intercuartílico

Tabla 2. Distribución de las variables de nutrición, antropométricas, clínicas y dietéticas de la población con DMT2

Variables	Población total n = 155	Síntomas depresivos		P
		Si n=46 n (%)	No n=109 n (%)	
Estado de nutrición y salud				
Sobrepeso y obesidad	116 (75.0)	34 (73.9)	82 (75.2)	0.863 ^a
Riesgo cardiovascular	125 (80.6)	39 (84.8)	86 (78.9)	0.397 ^a
Hipertensión arterial	119 (78.3)	40 (88.9)	79 (73.8)	0.040 ^a
Hiperglucemia	78 (51.0)	30(65.2)	48 (44.9)	0.021 ^a
	Mediana (RIQ)			
Edad (años)	63 (54-71)	63.5 (56-69.5)	62 (54-71)	0.665 ^b
Antropométricas y clínicas				
IMC (kg/m ²)	27.9 (25.0-31.6)	27.7 (24.9-30.8)	27.9 (25.0-31.9)	0.338 ^b
Circunferencia de cintura (cm)	93 (86.0-99.0)	92 (86.8-97.0)	93.5 (85.0-100.2)	0.380 ^b
Glucosa (mg/dl)	132 (109.8-165.0)	160 (112.2-218.0)	126 (108.0-154.0)	0.014 ^b
TAS (mmHg)	130 (114.0-140.0)	130 (120.0-140.0)	125 (110.0-141.5)	0.099 ^b
TAD (mm/Hg)	80 (70.0-80.8)	80 (72.5-90.0)	80 (70.0-80.0)	0.060 ^b
Dietéticas				
Ingestión calórica (kcal/día)	1379 (1139.3-1675.8)	1348.5 (1110.2-1606.2)	1427 (1141-1715)	0.348 ^b
Proteínas (%)	17.2 (14.3-20.0)	17.7 (15.0-20.1)	17 (14.1-20.0)	0.223 ^b
Hidratos de carbono (%)	53.7 (47.0.-60.0)	52.8 (44.8-59.5)	54.8 (47.4-61.4)	0.304 ^b
Lípidos (%)	29.8 (24.0-35.6)	30.9 (25.0-35.4)	29 (23.3-35.9)	0.686 ^b
Adecuación fibra (%)	35.6 (23.6-67.4)	33.0 (20.1-63.6)	35.8(27.6-72.2)	0.554 ^b
Evolución de la enfermedad (años)	10 (3-17)	15 (4-20)	7 (3-15)	0.009 ^b

Tabla 3. Regresión lineal para presentar síntomas depresivos en la población con DMT2

Variable	Beta	Error estándar	Intervalo	p
Glucosa en sangre (mg/dL)	0.037	0.017	0.003-0.071	0.034
Tiempo de evolución (años)	0.185	0.093	0.001-0.368	0.048

R= 0.259 R² corregida= 0.054**Tabla 4.** Razón de momios e intervalos de confianza (IC 95%) de presentar síntomas depresivos

Variabes	Beta	OR	IC 95%	p ^a	Prueba de Hosmer y Lemeshow	R ² de Nagelkerke
Hipertensión arterial	1.27	3.6	1.2-11	0.027	0.89	0.187
Vivir solo	1.25	3.5	1.3-9.5	0.014		
Inactividad física	1.1	2.9	1.3-6.4	0.007		
Glucosa ≥ 130 mg/dL	0.77	2.1	0.99-4.7	0.054		

^a Prueba X² de Mantel-Haenszel

OR= Odds ratio

IC 95%= Intervalo de confianza

Discusión

En nuestro estudio, no se encontró diferencia significativa entre síntomas depresivos por sexo, pero fue mayor en mujeres y esto puede deberse a factores sociales, culturales, biológicos, hormonales y de personalidad, lo que concuerda con otros estudios^{4,5,6,31}.

Se encontró que la inactividad física se asocia con la presencia de síntomas depresivos en personas con DMT2. Holt R., *et al.*¹³ reportan que las personas con depresión son más propensas a ser sedentarias y a comer dietas ricas en grasas saturadas y azúcares refinados¹³. Salinero-Fort M.A., *et al.*⁵ señalan que ser sedentario es un factor para generar depresión.

La condición de vivir solo está asociado a síntomas depresivos en este estudio, Roy T., *et al.*⁷ y Wu S.F., *et al.*¹⁴ refieren que los pacientes con esta característica presentan mayor riesgo de depresión. Tener DMT2, síntomas depresivos y vivir solos están asociados, afectando el comportamiento interpersonal y provocando un aislamiento social, desconexión de actividades importantes entre ellas el autocuidado, lo que se ha relacionado con hiperglucemia y complicaciones de la diabetes¹⁰. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa para aquellos con síntomas depresivos que no tienen estudios contra aquellos con un mejor nivel educativo, similar a otros estudios, en los hubo asociación entre la presencia de depresión y un menor nivel educativo^{5,17}.

La hipertensión arterial también está asociado a los síntomas depresivos y puede ser por los mecanismos fisiológicos que involucran los efectos del sistema nervioso simpático, como una elevación de la noradrenalina y adrenalina³², lo que incrementa la resistencia endotelial, el gasto cardíaco y la liberación de renina provocando un aumento en la tensión arterial³³.

Se encontró una asociación entre depresión y valores séricos de glucosa elevados (≥ 130 mg/dL), resultado consistente con lo reportado en la literatura, en donde se ha visto que la depresión provoca hiperglucemia y control metabólico deficiente¹¹. Roy T., *et al.*⁷ y Weber B., *et al.*³⁴ reportaron que los valores altos de insulina en ayuno, las concentraciones de glucosa elevadas a las 2 horas y la resistencia a la insulina están asociados significativamente con mayores puntajes de depresión. El tiempo de evolución en años explica un mayor puntaje de síntomas depresivos. Se ha encontrado que las personas con DMT2 con una duración más larga de la enfermedad presentan estrés crónico, demandan mayor atención del autocuidado y deben recibir tratamiento para las comorbilidades, lo que causa una mayor depresión¹¹.

Entre las limitaciones del estudio se tiene que, al ser un estudio transversal no fue posible establecer causalidad por lo que se requiere de estudios prospectivos para conocer el papel de los distintos factores asociados entre depresión y

DMT2, sin embargo, proporciona información para efectuar intervenciones en salud pública al identificar variables que se relacionan. Una segunda limitante fue no contar con el dato de hemoglobina glucosilada, lo que hubiera permitido la evaluación del control glucémico. Una tercera limitante fue no contar con un análisis descriptivo de comorbilidades y complicaciones de DMT2.

Conclusión

La falta de reconocimiento de síntomas depresivos o una detección tardía conlleva a un mal control de la diabetes, que afecta la calidad de vida del paciente y de sus familias, aumentando la necesidad de mayor atención hospitalaria y como consecuencia, el incremento de los costos sanitarios. Los pacientes con diabetes requieren una educación en salud adecuada, con apoyo para desarrollar estrategias de autocuidado y de ajuste emocional contra la angustia, la depresión y la ansiedad, que les permita tener un mejor control metabólico y calidad de vida.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Gladys Faba Beaumont por sus valiosos comentarios al manuscrito; al Dr. Omar Yaxmehen Bello Chavolla en el apoyo para la revisión del análisis estadístico; a los estudiantes de la Escuela de Dietética y Nutrición del ISSSTE y al personal del Centro de Salud TIII Ampliación Hidalgo.

Referencias

1. Parameshwari K. Depression, anxiety, and stress levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2018;8(11):1570. doi: 10.5455/njppp.2018.8.0929117092018
2. Semenkovich K, Brown ME, Svrakic DM, Lustman PJ. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. *Drugs* 2015; 75(6):577-87. DOI: 10.1007/s40265-015-0347-4
3. De la Roca-Chiapas JM, Hernández-González M, Candelario M, Villafaña M, Hernández E, Solorio S, et al. Association between depression and higher glucose levels in middle-aged Mexican patients with diabetes. *Rev Invest Clin* 2013; 65 (3):209-13.
4. Rivarola Sosa A, Brizuela M, Rolón-Ruiz Díaz A. Depression level according to the chronicity of type 2 Diabetes Mellitus and its comorbidities in patients of the Health Units, Encarnación, Paraguay 2018. *Rev Salud publica Parag* 2019; 9(2):9-15. <https://doi.org/10.18004/rspp.2019.diciembre.9-15>
5. Salinero-Fort MA, Gómez-Campelo P, San Andrés-Rebollo FJ, Cárdenas-Valladolid J, Abánades-Herranz JC, Carrillo de Santa Pau E, et al. Prevalence of depression in patients with type 2 diabetes mellitus in Spain (the DIADEMA Study): results from the MADIABETES cohort. *BMJ Open* 2018; 8(9):e020768. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020768
6. Asuzu CC, Walker RJ, Williams JS, Egede LE. Pathways for the relationship between diabetes distress, depression, fatalism and glycemic control in adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2017; 31(1):169–74. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.09.013.
7. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord* 2012;142:S8–21. DOI: 10.1016/S0165-0327(12)70004-6
8. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 Presentación de resultados [Internet]. CDMX: INSP; 2019 [citado 23 abril 2020]. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
9. Medina-Mora ME, Borges G, Lara C, Benjet C, Blanco J et al. Prevalence, service use, and demographic correlates of 12-month DSM-IV psychiatric disorders in Mexico: results from the Mexican National Comorbidity Survey. *Psychol Med* 2005; 35(12):1773-1783. DOI: 10.1017/S0033291705005672
10. Gonzalez J, Peyrot M, McCarl L, Collins E, Serpa L, Mimiaga M, et al. Depression and Diabetes Treatment Nonadherence: A Meta-Analysis. *Diabetes Care* 2008;31(12):2398-403. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2584202/>
11. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 2005;19(2):113-22. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2004.01.002
12. Richardson LK, Egede LE, Mueller M, Echols CL, Gebregziabher M. Longitudinal effects of depression on glycemic control in veterans with Type 2 diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30(6):509-14. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2008.07.001
13. Holt R, de Groot M, Golden S. Diabetes and Depression. *Curr Diab Rep* 2014;14(6):491. DOI: 10.1007/s11892-014-0491-3
14. Wu SF, Huang YC, Liang SY, Wang TJ, Lee MC, Tung HH. Relationships among depression, anxiety, self-care behaviour and diabetes education difficulties in patients with type-2 diabetes: a cross-sectional questionnaire survey. *Int J Nurs Stud* 2011;48(11):1376–83. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2011.04.008
15. Weikert B, Buttery AK, Heidemann C, Rieckmann N, Paprott R, Maske U.E, et al. Glycaemic status and depressive symptoms among adults in Germany: results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Diabet Med*. 2018;35(11):1552-61. DOI: 10.1111/dme.13707
16. Zhang W, Xu H, Zhao S, Yin S, Wang X, Guo J, et al. Prevalence and influencing factors of co-morbid depression in patients with type 2 diabetes mellitus: a General Hospital based study. *Diabetol Metab Syndr* 2015;7(1):60. DOI: 10.1186/s13098-015-0053-0
17. Antunez M, Bettioli AA. Depresión en pacientes con diabetes tipo 2 que acuden a una consulta externa de Medicina Interna. *Acta Med Colomb* 2017;41(2):102-10. <http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/2016/02-2016-05.pdf>
18. van Steenberg-Weijenburg KM, van Puffelen AL, Horn EK, Nuyen J, van Dam PS, van Benthem TB, et al. More co-morbid depression in patients

- with Type 2 diabetes with multiple complications. An observational study at a specialized outpatient clinic. *Diabet Med* 2011;28(1):86-9. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03125.x
19. Brown S, García A, Brown A, Becker B, Conn V, Ramírez G, et al. Biobehavioral determinants of glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns*. 2016; 99(10):1558–67. DOI: 10.1016/j.pec.2016.03.020
 20. Lohman T, Roche A, Martorell R, editores. Part I. Measurement Descriptions and Techniques; Circumferences. In; *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Human Kinetics Books; 1991.
 21. Habicht J. Estandarización de métodos epidemiológicos cuantitativos sobre el terreno. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 1974; 76:375-85. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/10766>
 22. Moreno-González. M. I. Circunferencia de cintura: una medición importante y útil del riesgo cardiometabólico. *Rev Chil Cardiol*. 2010; 29(1):85-87. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602010000100008>
 23. NORMA Oficial Mexicana NOM-043-SSA2-2012, Servicios básico de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación. *Diario Oficial de la Federación*. Secretaría de Salud. Martes 22 de enero de 2013. <https://www.cndh.org.mx/DocTR/2016/JUR/A70/01/JUR-20170331-NOR37.pdf>
 24. American Diabetes Association. *Diabetes Care* Jan 2020, 43 (Supplement 1) S66-S76; DOI: 10.2337/dc20-S006
 25. Gijón-Conde T, Gorostidi M, Camafort M, Abad-Cardiel M, Martín-Riobo E, Morales-Olivas F, et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre las guías ACC/AHA 2017 de hipertensión arterial. *Hipertens Riesgo Vasc* 2018; 35 (3):119-29. https://www.seh-lelha.org/wp-content/uploads/2018/06/TGijonDoc_SEHLELHAGuiasAHA2017.pdf
 26. *Sistemas de recetas y cálculo nutrimental*. Departamento Nutrición Aplicada y Educación Nutricional, INCMNSZ 2018, Ciudad de México.
 27. Miller LH, Smith AD. *Stress Audit Questionnaire Your Life and Health*. Centro Medico Universidad de Boston. 1983; 98, 20-30.
 28. Zung W. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatr* 1965; 12(1):63-70. doi: 10.1001/archpsyc.1965.01720310065008.
 29. Conde V, Escribá JA, Izquierdo J. Evaluación estadística y adaptación castellana de la escala auto aplicada para la depresión de Zung. *Arch Neurobiol*, 1970; 33:185-206.
 30. IBM Corp. Released 2012. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0*. Armonk, NY: IBM Corp.
 31. Rivas-Acuña V, García-Barjau H, Cruz-León A, Morales-Ramón F, Enríquez-Martínez RM, Román-Alvarez J. Prevalencia de ansiedad y depresión en las personas con diabetes mellitus tipo 2. *Salud en Tabasco* 2011; 17(1):30-5. <https://www.redalyc.org/pdf/487/48721182005.pdf>
 32. Valladares-Garrido MJ, Soriano-Moreno AN, Rodrigo-Gallardo PK, Moncada-Mapelli E, Pacheco-Mendoza J, Toro-Huamanchumo CJ. Depression among Peruvian adults with hypertension and diabetes: Analysis of a national survey. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(2):141-46. 10.1016/j.dsx.2020.02.001
 33. Zhang Y, Chen Y, Ma L. Depression and cardiovascular disease in elderly: Current understanding. *J Clin Neurosci* 2018; 47:1-5. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.09.022
 34. Weber B, Schweiger U, Deuschle M, Heuser I. Major depression and impaired glucose tolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000;108(3):187-90. DOI: 10.1055/s-2000-7742

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

Emotional assessment of adults with ADHD through event-related potentials. Systematic review

Evaluación emocional de adultos con TDAH a través de potenciales relacionados a eventos. Revisión sistemática

Oliveros-Chacana Juan Carlos ^a  | Kreither Johanna ^{b, c} 

a. Doctorado en Psicología, Facultad de Psicología, Universidad de Talca, Chile.

b. Programa de Investigación Asociativa (PIA) en Ciencias Cognitivas, Centro de Investigación en Ciencias Cognitivas (CICC), Facultad de Psicología, Universidad de Talca, Chile.

c. Centro de Psicología Aplicada (CEPA), Facultad de Psicología, Universidad de Talca, Chile

Correspondence

Johanna Kreither. Facultad de Psicología. Universidad de Talca, Campus Lircay. Avenida Lircay S/N, C.P. 3460000. Talca, Chile.

✉ jkreither@utalca.cl

Abstract

Introduction: During the last decade, several studies have been shown that adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) not only have to deal with attention and memory problems, but also with difficulties in emotional recognition. Furthermore, the event related potentials (ERPs) technique has shown to be an effective way to investigate the neural correlates of such functions. **Objective:** The aim of this systematic review was to collect studies that used experimental paradigms with emotional stimuli in combination with ERPs in adults with ADHD. **Method:** A systematic review was conducted according to PRISMA statement. The following MeSH terms were used: "emotions", "attention deficit-hyperactivity disorder", "event-related potentials", and "adult". Of the 173 unique records identified, 8 met the inclusion criteria. **Results:** For the early ERP components, adults with ADHD showed higher P1 amplitudes for negative and positive stimuli; and lower N170 amplitudes for positive stimuli, compared to participants without ADHD. For late ERP components, individuals with ADHD showed higher amplitudes of late positive potential (LPP) during the processing of aversive stimuli and emotional regulation. **Discussion and conclusion:** In general, adults with ADHD showed lower performance on emotional tasks compared to participants without ADHD. This review highlight that through ERPs studies there are promising and novel proposals to evaluate the neural correlates of emotional processing in adults with ADHD.

Keywords: Attention deficit hyperactive disorder, event-related potentials, motional response

Resumen

Antecedentes: Durante la última década, varios estudios muestran que los adultos con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) no sólo lidian con alteraciones de atención y memoria, sino que también con dificultades en el reconocimiento emocional. Por otro lado, la técnica de potenciales relacionados a eventos (ERPs) ha mostrado ser una forma efectiva de investigar los correlatos neurales de dichas funciones. **Objetivo:** El objetivo de la presente revisión sistemática fue recopilar estudios que usaron paradigmas experimentales con estímulos emocionales en combinación con ERPs en adultos con TDAH. **Método:** Se realizó una revisión sistemática según las normas PRISMA entre septiembre y octubre del 2019, en las bases de datos Scopus y ScienceDirect. Se utilizaron los siguientes términos MeSH: "emotions", "attention deficit-hyperactivity disorder", "event-related potentials" y "adult". De los 173 registros únicos identificados, 8 cumplieron con los criterios de inclusión. **Resultados:** Para los componentes tempranos, los adultos con TDAH evidencian mayores amplitudes de P1 para estímulos negativos y positivos; y menores amplitudes de N170 para estímulos positivos, comparados con participantes sin TDAH. Para los componentes tardíos, los individuos con TDAH mostraron mayores amplitudes de potencial positivo tardío (LPP) durante el procesamiento de estímulos aversivos y regulación emocional. **Discusión y conclusión:** En general, los adultos con TDAH evidencian un menor desempeño en tareas emocionales en comparación con los participantes sin TDAH. Esta revisión destaca que a través de los estudios de ERPs existen promisorias y novedosas propuestas para evaluar el correlato neural emocional en adultos con TDAH.

Palabras clave: Trastorno de déficit de atención e hiperactividad, potenciales relacionados a eventos



Introducción

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es un desorden del neurodesarrollo caracterizado por un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad, que interfiere con el funcionamiento social, académico y laboral de las personas que lo padecen¹. Tradicionalmente, se ha suscrito la creencia de que el TDAH desaparece en la adolescencia. Diversos estudios han mostrado una persistencia de síntomas entre un 50 a 80% en la adultez²⁻⁴.

En el contexto de investigaciones neurofisiológicas del TDAH, el estudio de biomarcadores a través de potenciales relacionados a eventos (ERPs, del inglés *Event-Related Potentials*) se considera una línea de investigación fundamental para comprender tanto los mecanismos clínicos, sus pronósticos, como los resultados terapéuticos de esta población. En términos fisiológicos, los ERPs emergen de la activación sincrónica de neuronas piramidales alineadas, cuya actividad, principalmente postsináptica, genera campos eléctricos medibles a nivel del cuero cabelludo, y con una resolución temporal de milisegundos⁸⁻¹⁰. La relevancia de los ERPs radica en que representan, al contrario de las neuroimágenes, una medida neuronal directa y robusta, con buenas propiedades psicométricas que puede utilizarse para estudiar tanto la psicopatología como las diferencias individuales a lo largo del desarrollo^{11,12}. Además, la utilidad clínica de los ERPs radica en que revelan precursores psicofisiológicos y correlatos de los desempeños en diversas pruebas, evidenciando diferencias específicas en el procesamiento cognitivo latente^{13,14} y permiten establecer correlaciones neurales transdiagnósticas, contribuyendo al desarrollo de estrategias de tratamiento atingentes, específicas y focalizadas^{11,12}.

En el contexto de teorías multicausales para el TDAH, se ha incorporado el ámbito emocional como un aspecto fundamental¹⁵⁻¹⁷. Esto se debe a que entre el 34% a 70% de los adultos con TDAH manifiestan dificultades en la regulación emocional, aún cuando se conoce muy poco de las causas y mecanismos subyacentes¹⁸. Aún más, la mayor parte de los estudios con ERPs en TDAH se han centrado en variables cognitivas más que afectivas. De hecho, una revisión de la literatura realizada por Johnstone et al.¹⁹, que examinó estudios de ERPs en niños y adolescentes con TDAH, desde el año 2002 al 2012, mostró la existencia de tan sólo un estudio²⁰ que utilizó un paradigma experimental con estímulos emocionales. En dicho estudio se encontraron reducciones en las amplitudes de P120 y P300, y un incremento en N170 en niños y adolescentes con TDAH comparados con un grupo control controles sanos.

Feuerriegel et al.²¹ en una revisión sistemática que abordó el estudio del procesamiento emocional facial en trastornos psiquiátricos y neurológicos por medio de componentes tempranos de ERPs (tales como N170, M170 y VPP), concluyeron que con los estudios existentes no fue posible identificar un patrón claro de resultados de ERPs para el TDAH, y que más investigación es necesaria al respecto. Por último, un reciente metaanálisis realizado por Kaiser et al.²² a examinar estudios de ERP en niños, adolescentes y adultos con TDAH, se centró en develar diferencias de ERPs cognitivos (tardíos) durante tareas de control inhibitorio, atención, memoria de trabajo, y monitoreo de desempeño, pero dejó fuera del análisis variables de dominio emocional.

Por lo anterior, el objetivo de esta revisión sistemática fue explorar estudios con ERPs, realizados en los últimos 10 años, en donde se utilizan paradigmas experimentales que estudian respuestas emocionales en adultos con TDAH. Incluso, este trabajo intenta contribuir a la discusión sobre las eventuales diferencias y similitudes en las dinámicas de los ERPs entre adultos con y controles sanos, durante tareas que involucran procesamiento emocional.

Material y método

Estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión sistemática de artículos publicados en inglés, utilizando las bases de datos Scopus y ScienceDirect. La revisión se efectuó utilizando el protocolo PRISMA²³. Los descriptores utilizados según los términos del Medical Subject Headings (MeSH), del Index Medicus fueron: "attention deficit-hyperactivity disorder," "event-related potentials," "emotions", y "adult" combinados con los operadores booleanos en el siguiente orden: (emotion) AND (ADHD OR "attention deficit-hyperactivity disorder" OR "attention deficit hyperactivity disorder") AND (ERP OR "event-related potentials" OR "event related potentials") AND ("adult"). Esta búsqueda se realizó entre septiembre y octubre del 2019, para los últimos 10 años. Los estudios fueron revisados por dos revisores independientes (SH y JV).

Criterios de inclusión y exclusión

Para la presente revisión sistemática se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: (1) estudios publicados en inglés, (2) estudios que realizaron registros/análisis de EEG/ERPs, (3) estudios que incluían participantes con TDAH, y (4) estudios que usaron presentación de estímulos emocionales visuales.

Los criterios de exclusión fueron, además de no cumplir con los criterios de inclusión, (1) disertaciones, (2) revisiones sistemáticas; y (3) estudios que hayan investigado personas con un trastorno diferente al TDAH (por ejemplo, trastorno del espectro del autista o esquizofrenia).

Extracción de datos

Se extrajo principalmente información sobre amplitud de componentes de ERPs, y otros indicadores de relevancia, obtenidos por medio de paradigmas emocionales (descrito en la Tabla 1).

Tabla 1. Resumen del diseño experimental en cuanto a la caracterización de la muestra y paradigma de estimulación de los estudios de ERPs elegidos, ordenados por año de publicación

Estudio	N/ Grupos	Edad media participantes (M±DS)	Estímulo	Tarea (s) experimental (es)	Medida (s)	Referencia off-line	Moduladores investigados
Herrmann et al. ³⁰	64: TDAH (32) vs controles sanos (32)	TDAH: 33.0±9.9 CS: 31.9±9.6	Imágenes (IAPS) que evocan emociones negativas, positivas y neutras.	Tarea oddball pasiva	EEG/ERPs (EPN)	Promedio de electrodos (n=21)	Déficits emocionales
Ibañez et al. ²⁷	20: TDAH (10) vs controles sanos (10)	TDAH: 33,1 ±3,6 CS: 33,0 ±3,8	Imágenes de caras que evocan emociones de felicidad y enojo	Tarea de Valencia Dual (DVT, por sus siglas en inglés)	EEG/ERPs (N170) y conductual	Promedio de electrodos (n=128)	Procesamiento emocional de caras, funcionamiento ejecutivo y cognición social
Kochel et al. ³¹	30: TDAH (15) vs controles sanos (15)	TDAH: 26.7 ±3.4 CS: 25.7 ±3.	Imágenes de caras (KDEF) que evocan emociones de enojo, tristeza, felicidad y miedo.	Go/ No go emocional	EEG/ERPs (LPP) y conductual	Mastoides	Control inhibitorio afectivo
Raz & Dan ²⁵	37: TDAH (17) vs controles sanos (20)	TDAH: 24.1±1.73 CS: 24.5±2.9	Imágenes de caras (NFSS) que evocan emociones de enojo, felicidad y neutras.	Tarea oddball activa	EEG/ERPs (P1, N170, P3) y conductual	Promedio de electrodos (n=64)	Procesamiento emocional
Balogh et al. ³²	40: TDAH (26) vs controles sanos (14)	TDAH: 26,7±5,7 CS: 31,5±11,4	Imágenes (IAPS) evocan emociones negativas, positivas y neutras.	Go/ No go emocional	EEG/ERPs (ERN, Pe) y conductual	Promedio de electrodos (n=128)	Modulación afectiva del monitoreo de errores
Shushakova, Ohrmann, et al. ²⁸	79: TDAH (39) vs controles sanos (40)	TDAH: 31,2±8,3 CS: 31,1±8,8	Imágenes (IAPS) evocan emociones negativas, positivas y neutras.	Tarea de regulación emocional	EEG/ERPs (LPP) y conductual	Mastoides	Regulación emocional
Schneid et al. ²⁹	73: TDAH (36) vs controles sanos (37)	TDAH: 36.8±10.8 CS: 37.0±11.4	Imágenes (IAPS) evocan emociones negativas, positivas y neutras.	Distractor emocional	EEG/ERPs (EPN, LPP) y conductual	Promedio de electrodos (n=63)	Distracción por estímulo saliente
Shushakova, et al. ²⁶	80: TDAH (39) vs controles sanos (41)	TDAH: 31,2±8,2 CS: 30,6±8,9	Palabras (LANG) que evocan emociones positivas, negativas y neutras.	Doble señalamiento verbal (dot-probe task)	EEG/ERPs (N2pc, P1) y conductual	Mastoides	Desregulación emocional: sesgos de atención a las palabras emocionales positivas y negativas

Nota: CS: Grupo Controles Sanos; IAPS: International Affective Picture System (IAPS); KDEF: Karolinska Directed Emotional Faces; LANG: Leipzig Affective Norms for German; NFSS: NimStim face stimulus set

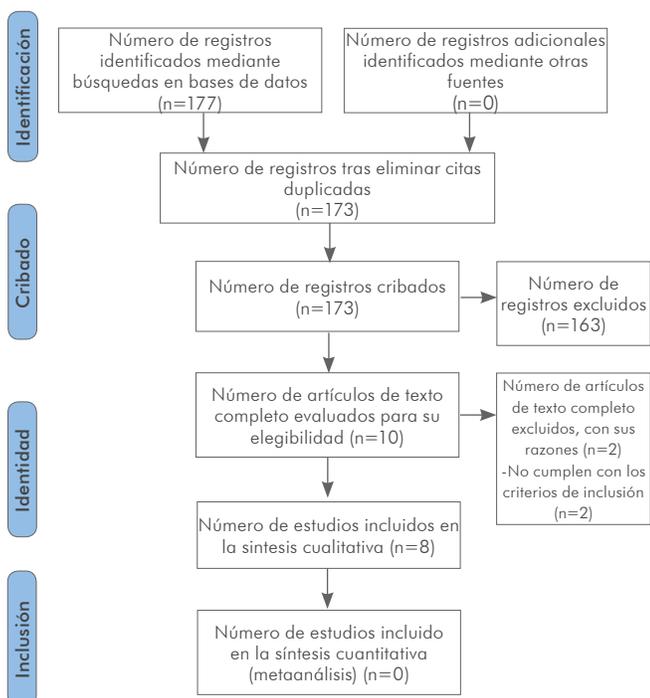
Resultados

Características de los estudios

Después de la exclusión de los duplicados, en la búsqueda de la literatura se identificaron 173 estudios, que luego se sometieron a un cribado para su elegibilidad basado en el título y el resumen. En esta etapa, se excluyeron 163 trabajos.

Se evaluó el texto completo de los 10 estudios restantes para su elegibilidad. De ellos, dos estudios no fueron elegibles, por lo que fueron excluidos. Por lo tanto, se incluyeron 8 estudios en la revisión sistemática (ver el diagrama de flujo PRISMA 23 en la Figura 1). Los resultados y conclusiones generales de los estudios elegidos se muestran en la Tabla 2.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA: proceso de selección de estudios



Resultados específicos de los componentes ERPs

En la [Tabla 3](#) se reportan los resultados de los estudios clasificados en componentes de ERPs tempranos ²⁴ (<300 ms después de la aparición de los estímulos), tardíos (>300 ms después de la aparición de los estímulos) y asociados a la respuesta.

Componentes de ERPs tempranos

P1

Raz S., et al. ²⁵, por medio de una tarea frecuente-infrecuente (oddball, en inglés), encontraron que la amplitud de P1 fue mayor para el grupo de TDAH en comparación con el grupo controles sanos en las regiones occipital ($F(1,35)=9.28$, $p=.004$), y parietal-posterior ($F(1,35)=4.90$, $p=.034$). Específicamente, el grupo TDAH y el grupo controles sanos difirieron en su amplitud P1 a las caras emocionales (enfadadas: $p=.004$; felices: $p=.004$) pero no en respuesta a las caras neutras ($p=.11$). Incluso, en el grupo con TDAH la amplitud máxima de P1 fue mayor en respuesta a las caras de enfado y felices en comparación con las caras neutras ($p=.016$). Mientras que para el grupo controles sanos no se encontraron diferencias en la amplitud de P1 a las caras enfadadas ($p=.48$) y felices ($p=.29$) comparadas con las caras neutras o caras enfadadas comparadas con caras felices ($p=.08$).

Shushakova A., et al. ²⁶ reportaron que por medio de una tarea de doble señalamiento verbal (*dot-probe task*) los adultos con TDAH mostraron menores amplitudes P1 que los participantes controles sanos ($F(1,78) = 9.488$, $p=.003$) especialmente cuando los estímulos se presentaron en el campo visual derecho. También, los participantes exhibieron una tendencia a mayores amplitudes de P1 en ensayos negativos-neutros vs positivos-neutros en el hemisferio izquierdo ($F(1, 78)=3.196$, $p=.078$).

N170

Ibañez et al. ²⁷ encontraron que el grupo de adultos con TDAH mostró déficits en la modulación de la emoción para estímulos faciales (Prueba de Tukey, $MS=59.05$, $gl=18.07$), con una amplitud reducida para el componente N170, comparado con el grupo controles sanos. Esta reducción del N170 se observó a pesar de no haber ningún déficit en el procesamiento de la estructura facial. En el grupo con TDAH se observaron déficits corticales en la modulación de las emociones de caras. Además, en un examen más detallado, un detrimento en la modulación de la valencia de la cara siguió a la reducción de la amplitud de N170 para los estímulos positivos en el hemisferio derecho ($M=-2.81$, $SD=1.88$; $p<.01$).

Raz et al. ²⁵ encontraron que el grupo de adultos con TDAH y controles sanos no difirieron en la amplitud de N170 a las caras emocionales o neutras, pero el factor grupo interactuó significativamente con el tipo de expresión emocional tanto en la ubicación del cuero cabelludo occipital ($F(2,70)=6.00$, $p=.004$) como en el parietal-posterior ($F(2,70)=3.77$, $p=.028$). En otras palabras, en el grupo con TDAH el N170 fue más pronunciado en respuesta a las caras enfadadas que en respuesta a las caras felices; mientras que en el grupo controles sanos el N170 fue más pronunciado en respuesta a las caras felices que a las caras enfadadas. Además, no se observaron diferencias de N170 entre los grupos con caras negativas, pero los resultados indicaron que el grupo con TDAH había reducido significativamente la amplitud de N170 para los estímulos positivos, en comparación con los participantes.

N2pc

Shushakova A., et al. ²⁶ por medio de una tarea de doble señalamiento verbal (*dot-probe task*) encontraron que el número de síntomas del TDAH (DIVA-2) se asoció con una mayor amplitud de N2pc ($r=.41$, $p=.012$) tanto en palabras positivas como negativas. Curiosamente, los participantes con TDAH que reportaron mayor competencia en la regulación de las emociones (SEK-27) exhibieron menores amplitudes de N2pc ($r=.35$, $p=.033$).

Tabla 2. Estudios de ERPs que han abordado la evaluación emocional en adultos con TDAH ordenados por año de publicación.

Estudio	Resultados principales	Conclusiones
Herrmann et al. ³⁰	Su estudio reportó valores de EPN significativamente reducidos para los participantes con TDAH en comparación con los participantes controles sanos, pero solo en la condición de estímulo positivo, sin diferencias significativas en la condición de estímulo negativo.	Los participantes con TDAH muestran una menor reactividad a los estímulos visuales positivos, lo que podría ser relevante en el TDAH en el contexto de las disfunciones del sistema de motivación-recompensa.
Ibañez et al. ²⁷	En comparación con los participantes controles sanos, el grupo de adultos con TDAH mostró déficits en la modulación emocional N170 para estímulos faciales. El mapeo de la densidad de corriente cortical de N170 produjo una fuente neural principal de N170 en la sección posterior del giro fusiforme (máximo en el hemisferio izquierdo para palabras y hemisferio derecho para caras y estímulos simultáneos). Los generadores neuronales de N170 (giro fusiforme) se redujeron en TDAH.	Existiría una deficiencia específica del TDAH en adultos en la modulación cortical de la emoción para las caras y una asociación entre las medidas corticales del N170 y la Teoría de la Mente (ToM) y el funcionamiento ejecutivo (EF).
Kochel et al. ³¹	Los adultos con TDAH mostraron una positividad tardía (LPP) parietal derecha reducida cuando se les indicó que inhibieran una respuesta a las emociones negativas	Los participantes con TDAH han aprendido a compensar su déficit en el control inhibitorio a nivel conductual, mientras que aún es visible a nivel electrocortical. Interesantemente, la reducción de la positividad se correlacionó con la disminución de la inteligencia emocional autoreportada en el grupo de TDAH.
Raz & Dan ²⁵	Solo en el grupo TDAH, P1 fue mayor en respuesta a las caras emocionales en comparación con las neutrales. N170 fue más pronunciado a enojo que feliz en el grupo de TDAH, mientras que en el grupo de control N170 fue más pronunciado a feliz que enojo. Los participantes con TDAH mostraron una reducción pronunciada en P3 tanto en caras emocionales como neutrales.	Las alteraciones en respuesta a objetivos emocionales pueden sugerir un reclutamiento anormal de recursos neuronales para procesar los estímulos emocionales entre los individuos adultos con TDAH.
Balogh et al. ³²	La amplitud de Pe disminuyó significativamente en el grupo de TDAH cuando se aplicaron estímulos neutros, y la amplitud de ERN mostró una reducción para los estímulos con valencia emocional negativa	Los hallazgos sugieren que los participantes con TDAH difieren de los participantes controles sanos tanto en las primeras como en las últimas etapas del procesamiento de errores. Esto estaría relacionado con los estudios previos sobre procesamiento y regulación emocional.
Shushakova, Ohrmann, et al. ²⁸	Los participantes con TDAH exhibieron un aumento en las amplitudes de potencial positivo tardío frontal (LPP) durante la visualización pasiva de imágenes aversivas y durante la regulación emocional. En comparación con los participantes sujetos controles sanos, un subgrupo de participantes con TDAH no tratados previamente con medicación también exhibieron amplitudes LPP centroparietal más grandes y proporcionaron clasificaciones más negativas de las imágenes aversivas y neutrales	Los hallazgos apoyan la observación clínica de una mayor respuesta emocional a los estímulos negativos y a la dificultad durante la implementación de estrategias de regulación emocional.
Shushakova, Wiesner et al. ²⁶	Las amplitudes de N2pc indicaron un sesgo de atención significativo hacia las palabras emocionales en participantes con TDAH y participantes controles sanos. En los participantes controles sanos, el sesgo solo fue significativo en los ensayos positivos. Los participantes con TDAH también exhibieron amplitudes de P1 reducidas.	El sesgo de atención a los estímulos emocionales podría contribuir a la reactividad emocional y a la disregulación en los participantes adultos con TDAH.
Schneidt, et al. ²⁹	El grupo de TDAH exhibió un procesamiento abajo hacia arriba (bottom-up) mejorado (como se indica en el EPN) de distractores en ensayos TDAH, independientemente del contenido distractor. Además, los adultos con TDAH mostraron un procesamiento de arriba hacia abajo (top-down) mejorado (como lo indica el componente LPP) en ensayos con dificultad de tarea baja versus alta.	Estos hallazgos respaldan la noción de que la distracción en el TDAH es el resultado de deficiencias en los procesos tanto top-down como de bottom-up y subrayan la importancia de la dificultad de la tarea como factor de modulación.

Nota. DVT, tarea de valencia dual; con TDAH, con Trastorno por Déficit Atencional e Hiperactividad; controles sanos, sin Trastorno por Déficit Atencional e Hiperactividad

Tabla 3. Resumen de los principales componentes de ERPs de los estudios elegidos en la presente revisión

Componente de ERP	Descripción	Propuesta de significancia funcional
P1	Componente positivo generado en los electrodos occipitales entre 100 ms y 130 ms después del inicio del estímulo ^{35,36}	Procesamiento sensorial del estímulo en el campo visual contralateral
N170	Componente negativo generado en los electrodos occipito-temporales entre 140 ms y 200 ms después del inicio del estímulo ^{36,37}	Codificación estructural de las caras
EPN	Componente negativo generado en los electrodos occipitales, entre los 200 y 300 ms ³⁸	La atención visual selectiva hacia estímulos emocionales
N2pc	Componente negativo generado en los electrodos posteriores contralaterales al objetivo típicamente evocada 170-200 ms después del inicio de una matriz de búsqueda visual ^{39,40}	Cambios de la atención visual encubierta
P3	Componente positivo generado en los electrodos parietales entre 300 y 500 ms después del inicio del estímulo ^{36,41}	Compromiso atencional y evaluación de estímulos/toma de decisiones
LPP	Componente positivo generado en la región centroparietal que se hace evidente a los 300 ms después del inicio del estímulo ³⁶	Saliencia del estímulo emocional
ERN	Componente positivo frontocentral asociado a una respuesta, que alcanza su punto máximo a los 50-100 ms después de una respuesta incorrecta (error) ^{10,42}	Procesamiento de errores inconscientes
Pe	Componente positivo que a menudo tiene una topografía centro parietal con una amplitud máxima entre 200 y 400 ms después de una respuesta errónea ⁴²	Procesamiento consciente de errores

Nota: ERN, negatividad relacionada al error; LPP, potencial positivo tardío; Pe, positividad de error; N2pc, N2-posterior-contralateral

EPN

Schneidt A., et al.²⁹, encontraron que en el grupo de adultos con TDAH se evidenció un efecto significativo de la dificultad de la tarea ($F(1,35)=4.58, p=.039$), indicando EPN mejoradas en los ensayos con alta dificultad. En cambio, Herrmann et al.³⁰ observaron amplitudes reducidas de EPN en participantes con TDAH ($M=-.36, SD=1.19, t=-2.0, p<.05$) en comparación con los participantes controles sanos ($M=-.88, SD=.90$), para la condición de estímulos positivos; mientras que en la condición de estímulos negativos no encontraron diferencias significativas (Grupo controles sanos: $M=-.71, SD=1.14$; Grupo con TDAH: $M=-.71, SD=1.27; t=.0, n.s.$)

Componentes de ERPs tardíos

P3

Raz S., et al.²⁵ encontraron que el componente P3, en los canales parietales posteriores, mostró una amplitud significativamente más pronunciada en el grupo controles sanos que en el grupo de adultos con TDAH ($F(2,70)=3.77, p=.028$). Se encontraron altos coeficientes de correlación inversa en el grupo con TDAH para las caras enojadas ($r=-.74; p=.001$) y moderados coeficientes de correlación inversa, patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad, que interfiere con el funcionamiento social, académico y laboral de las personas que los encontrados para las caras felices ($r=-.49; p=.04$). No se encontraron correlaciones significativas en el grupo controles sanos.

LPP

Kochel A., et al.³¹ encontraron que los adultos con TDAH, comparados con los participantes controles sanos, mostraron una disminución de las amplitudes de LPP parietal derecha en respuesta a las señales de detención (No-Go) de enojo, tristeza y miedo ($p<.026$). Además, los adultos con TDAH que reportaron una baja inteligencia emocional se asociaron con bajas amplitudes de LPP a señales de detención de enojo y miedo (enojo: $r=.501, p=.050$; miedo: $r=.572, p=.026$) También, los participantes con TDAH en comparación con el grupo controles sanos mostraron menores amplitudes de LPP parietal derecha en respuesta a estímulos Go que representan miedo y felicidad ($p<.020$).

Schneidt A., et al.²⁹ encontraron que los adultos con TDAH mostraron un mejor procesamiento no-automático (top-down), según el índice de LPP, dado por el efecto de tareas de baja dificultad versus alta ($F(1,35)=8.52, p=.006$). Lo anterior, indicaría un mayor procesamiento de los distractores en el TDAH bajo una menor demanda de tareas.

Shushakova A., et al.²⁸ encontraron que las amplitudes de LPP revelaron un efecto principal significativo de la emoción ($F(1,77)=10.651, p=.002$), mostrando LPPs más grandes para las imágenes negativas que para imágenes neutras. Además, no se encontró un déficit significativo en la modulación de LPP centroparietal, o en las valencias auto-reportadas y los índices de excitación después del uso de las estrategias de regulación de las emociones en los participantes con TDAH. Sin embargo, el procesamiento de los estímulos aversivos, así como la regulación de las emociones, se asoció con un mayor esfuerzo cognitivo en los participantes con TDAH que en los participantes controles sanos, lo que se reflejó en las mayores amplitudes de LPP frontal.

Componentes de ERPs asociados a la respuesta ERN/Pe

Balogh et al.³² encontraron una reducción significativa de la amplitud de ERN en el grupo de TDAH en comparación con los participantes controles sanos, en los electrodos FCz, Cz, y Pz (para FCz: $F=14.15, p=.0013$; para Cz: $F=288.74, p<.0001$; para Pz: $F=75.65, p<.0001$) ante la presentación de estímulos negativos. Además la impulsividad se asoció positivamente con una mayor amplitud de la ERN en el área fronto-central para la condición negativa ($F=4.07, p=.0438$)³². Adicionalmente, estos autores encontraron que los participantes con TDAH tenían una amplitud de Pe significativamente menor que los participantes controles sanos en la condición neutral (para FCz: $F=54.81, p<.0001$; para Cz: $F=109.29, p<.0001$; para Pz: $F=86.26, p<.0001$), mientras que no difirieron de los participantes controles sanos en la presentación de estímulos emocionales.

Discusión

El objetivo principal de la presente revisión fue exponer el estado del arte de la evaluación emocional de adultos con TDAH a través de ERPs, además de contribuir a la discusión sobre las diferencias y similitudes del funcionamiento de ERPs en tareas de estimulación emocional entre adultos con TDAH y controles sanos.

Se pudieron observar algunos efectos razonablemente consistentes. El hallazgo de LPP frontales durante el procesamiento de los estímulos aversivos y la regulación de las emociones es coherente con los conceptos que vinculan la desregulación emocional a las disfunciones ejecutivas en los participantes con TDAH²⁸. De acuerdo con Kochel A., et al.³¹ los participantes que reportaron una baja inteligencia emocional se asociaron con bajas

amplitudes de LPP a señales de detención de miedo y enojo. En general, parece claro que ante estímulos emocionales (tales como, caras de enojo o felices) los adultos con TDAH evidencian mayores amplitudes de P1 para estímulos negativos (cara enojada) y positivos (cara feliz), lo que podría reflejar una hipervigilancia específica en la corteza visual de los adultos con TDAH a los rostros emocionales, en lugar de una hipervigilancia global a todo tipo de rostros y estímulos²⁵. Sin embargo, cuando el estímulo es una palabra con contenido emocional, los participantes con TDAH no presentan mayores amplitudes de P1 comparados al grupo controles sanos²⁶.

Los participantes con TDAH evidencian menores amplitudes N170 para estímulos positivos (cara feliz) comparados a los participantes controles sanos^{25, 27}. Ibañez et al.²⁷ afirman que las menores amplitudes de N170 en adultos con TDAH fueron observadas en ausencia de cualquier déficit en el procesamiento estructural facial, lo que sugiere un deterioro específico del TDAH en el procesamiento sensorial de las emociones faciales. También se evidenciaron menores amplitudes de P3 en adultos con TDAH comparado a participantes controles sanos ante estímulos emocionales²⁵. De acuerdo con Raz S., et al.²⁵ los resultados obtenidos podrían sugerir que los adultos con TDAH tienen una asignación anormal de la capacidad de atención, una deficiencia de actualización del contexto, o un déficit de procesamiento relacionado con la memoria cuando se exponen a un contenido emocional.

De acuerdo con Balogh L., et al.³² los adultos con TDAH ante estímulos negativos elicitan una ERN significativamente menor, en comparación con participantes controles sanos, lo que indicaría que los estímulos negativos sirven como distractores más potentes: al captar la atención se distraen de la información relevante para el objetivo.

Balogh L., et al.³² encontraron que los participantes con TDAH tenían una amplitud de Pe significativamente menor que los participantes controles sanos en la condición neutral, mientras que no difirieron de los participantes controles sanos para los estímulos con valencia emocional. Según Balogh L., et al.³² una explicación para esto podría ser que, aunque la valencia emocional del estímulo sirvió como distractor de la información, redujo la monotonía de la tarea. Además, al afectar positivamente los componentes motivacionales en los participantes con TDAH, dio lugar a una mayor toma de conciencia de los errores cometidos. La mayor monotonía de las imágenes neutras da como resultado un déficit más pronunciado en el seguimiento de los errores, como se indica por la Pe

significativamente más baja observada en el grupo de TDAH. El componente EPN reportó valores significativamente reducidos para los participantes con TDAH, en la condición de estímulo emocional positivo³⁰. Lo anterior sustentaría la idea de que los participantes con TDAH presentan un déficit en el sistema de recompensa³³. Sin embargo cuando se realiza una tarea de distracción de alta dificultad (antecedida por una de baja dificultad) el componente EPN tiende a mejorar, lo que evidenciaría déficits específicos del procesamiento temprano y automático (bottom-up) en adultos con TDAH²⁹.

En nuestro conocimiento, esta es la primera revisión sistemática de la literatura relevante sobre estudios de ERPs que han abordado la estimulación emocional en adultos TDAH. Los componentes de ERP estudiados muestran diferencias interesantes entre los participantes con TDAH y controles sanos que podrían contribuir al mejor entendimiento de los mecanismos neurales subyacentes no sólo en términos de su funcionamiento cognitivo sino también afectivo. Sin embargo, debido al reducido número de estudios existentes para algunos de los componentes de ERPs, los resultados de los respectivos análisis deben interpretarse con cautela. Por lo anterior, esta revisión tiene algunas limitaciones. Es difícil establecer conclusiones claras sobre algunos componentes de ERPs, debido a: la escasa cantidad de estudios seleccionados, diversos tipos de tareas (e.g. caras emocionales, palabras, etc.), diversos parámetros físicos de los estímulos (tamaño, intensidad, temporalidad), diferentes sistemas y referenciones de registros de EEG, junto con la variedad de paradigmas utilizados para obtener los ERPs. Por consiguiente, es necesario realizar y fomentar estudios con ERPs que permitan la comprensión de cómo procesan las emociones los adultos con TDAH.

Financiamiento

Este estudio fue financiado en parte por la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo de Chile (ANID), Fondecyt N°11180961. Además, contó con el patrocinio y financiamiento de la Universidad de Talca, Chile.

Referencias

1. American Psychiatric Association. DSM-5 Diagnostic Classification. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
2. Biederman J, Petty CR, Clarke A, Lomedico A, Faraone S V. Predictors of persistent ADHD: An 11-year follow-up study. J

- Psychiatr Res. 2011; 45(2):150–5. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.06.009>
3. Halperin JM, Trampush JW, Miller CJ, Marks DJ, Newcorn JH. Neuropsychological outcome in adolescents/young adults with childhood ADHD: Profiles of persisters, remitters and controls. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2008; <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.01926.x>
 4. Sibley MH, Ph D, Swanson JM, Ph D, Arnold LE, Lily T, et al. Defining ADHD Symptom Persistence in Adulthood: Optimizing Sensitivity and Specificity. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2017; 58(6):655–62. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12620>
 5. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.* 2017; ;9(1):47-65. Doi: 10.1007/s12402-016-0208-3
 6. de la Barra FE, Vicente B, Saldivia S, Melipillan R. Epidemiology of ADHD in Chilean children and adolescents. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.* 2013;5(1):1–8. Doi: 10.1007/s12402-012-0090-6
 7. Tye C, McLoughlin G, Kuntsi J, Asherson P. Electrophysiological markers of genetic risk for attention deficit hyperactivity disorder. *Expert Rev Mol Med.* 2011; Doi: 10.1017/S1462399411001797
 8. Coch D, Gullick MM. Event-related potentials and development. In: *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components.* 2012. p. 16–7. Doi: 10.1093/oxfordhb/9780195374148.013.0235
 9. Cohen MX. *Analyzing Neural Time Series Data: Theory and Practice.* MIT Press. 2014. <https://doi.org/10.7551/mitpress/9609.001.0001>
 10. Luck SJ. *An Introduction to the Event-Related Potential Technique, second edition.* The MIT Press. 2014. <https://mitpress.mit.edu/books/introduction-event-related-potential-technique-second-edition>
 11. Hajcak G, Klawohn J, Meyer A. The Utility of Event-Related Potentials in Clinical Psychology. *Annu Rev Clin Psychol.* 2019;15(1):71–95. Doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050718-095457
 12. Luck SJ, Mathalon DH, O'Donnell BF, Hmlinen MS, Spencer KM, Javitt DC, et al. A roadmap for the development and validation of event-related potential biomarkers in schizophrenia research. *Biological Psychiatry.* 2011; 70(1):28-34. Doi: 10.1016/j.biopsych.2010.09.021
 13. Otten LJ, Rugg MD. Interpretating Event-Related Brain Potentials. In: Handy TC, editor. *Event-related potentials : a methods handbook.* 2005. Doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1698-3_726
 14. Picton TW, Bentin S, Berg P, Donchin E, Hillyard SA, Johnson R, Miller GA, Ritter W, Ruchkin DS, Rugg MD TM. Guidelines for using human event-related potentials to study cognition. *Psychophysiology.* 2000; 37(2):127-52
 15. Nigg JT, Casey BJ. An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol.* 2005;17(3):785–806. Doi: 10.1017/S0954579405050376
 16. Sonuga-Barke EJS. Psychological heterogeneity in AD/HD - A dual pathway model of behaviour and cognition. In: *Behavioural Brain Research.* 2002. 10;130(1-2):29-36. Doi: 10.1016/s0166-4328(01)00432-6.
 17. Sonuga-barke E, Wiersema JR, van der meere J, Roeyers H. Context-dependent Dynamic Processes in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Differentiating Common and Unique Effects of State Regulation Deficits and Delay Aversion. *Neuropsychol Rev.* 2009;20:86–102. Doi: 10.1007/s11065-009-9115-0
 18. Shaw P, Stringaris A, Nigg J, Leibenluft E. Emotion dysregulation in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 2014;171(3):276–93. Doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13070966
 19. Johnstone SJ, Barry RJ, Clarke AR. Ten years on: A follow-up review of ERP research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol.* 2013; 124(4):644–57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2012.09.006>
 20. Williams LM, Hermens DF, Palmer D, Kohn M, Clarke S, Keage H, et al. Misinterpreting Emotional Expressions in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Evidence for a Neural Marker and Stimulant Effects. *Biol Psychiatry.* 2008;63(10):917–26. <http://www.brainresource.co.il/db/content/w7s2cl33.pdf>
 21. Feuerriegel D, Churches O, Hofmann J, Keage HAD. The N170 and face perception in psychiatric and neurological disorders: A systematic review. *Clin Neurophysiol.* 2015; 126(6):1141–1158. Doi: 10.1016/j.clinph.2014.09.015
 22. Kaiser A, Aggensteiner P, Baumeister S, Holz E, Banaschewski T, Brandeis D. Earlier versus later cognitive event-related potentials (ERPs) in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A meta analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.01.019>
 23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62(10):1006-12. Doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005
 24. Weinberg A, Hajcak G. Beyond Good and Evil: The Time-Course of Neural Activity Elicited by Specific Picture Content. *Emotion.* 2010;10(6):767–82. Doi: 10.1037/a0020242
 25. Raz S, Dan O. Altered event-related potentials in adults with ADHD during emotional faces processing. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(3):514–23. Doi: 10.1016/j.clinph.2014.06.023
 26. Shushakova A, Wiesner CD, Ohrmann P, Pedersen A. Electrophysiological evidence of an attentional bias towards appetitive and aversive words in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol.* 2018;129(9):1937–46. Doi: 10.1016/j.clinph.2018.06.019
 27. Ibanez A, Petroni A, Urquina H, Torrente F, Torralva T, Hurtado E, et al. Cortical deficits of emotional face processing in adults with ADHD: its relation to social cognition and

- executive function. *Soc Neurosci*. 2011; 6(5–6):464–81. Doi: 10.1080/17470919.2011.620769
28. Shushakova A, Ohrmann P, Pedersen A. Exploring deficient emotion regulation in adult ADHD: electrophysiological evidence. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017; 268(4):359–71. Doi: 10.1007/s00406-017-0826-6.
 29. Schneidt A, Jusyte A, Rauss K, Schönenberg M. Distraction by salient stimuli in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence for the role of task difficulty in bottom-up and top-down processing. *Cortex*. 2018;101:206–20. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.01.021>
 30. Herrmann MJ, Schreppe T, Biehl SC, Jacob C, Heine M, Boreatti-Hümmer A, et al. Emotional deficits in adult ADHD patients: An ERP study. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2009; 4(4):340–5. Doi: 10.1093/scan/nsp033
 31. Kochel A, Leutgeb V, Schienle A. Affective inhibitory control in adults with attention deficit hyperactivity disorder: abnormalities in electrocortical late positivity. *Neurosci Lett*. 2012 Nov;530(1):47–52. Doi: 10.1016/j.neulet.2012.09.053
 32. Balogh L, Kakuszi B, Papp S, Tombor L, Bitter I, Czobor P. Neural Correlates of Error Monitoring in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder After Failed Inhibition in an Emotional Go/No-Go Task. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2017; 29(4):326–33. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16100183>
 33. Volkow ND, Wang GJ, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telang F, et al. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: Clinical Implications. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2009; 302(10):1084–91. Doi: 10.1001/jama.2009.1308
 34. Smith NK, Cacioppo JT, Larsen JT, Chartrand TL. May I have your attention, please: Electrocortical responses to positive and negative stimuli. *Neuropsychologia*. 2003; DOI: 10.1016/s0028-3932(02)00147-1
 35. Hajcak G, Weinberg A, MacNamara A, Foti D. ERPs and the Study of Emotion. In: *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*. 2012. Doi:10.1093/oxfordhb/9780195374148.013.0222
 36. Eimer M. The Face-Sensitive N170 Component of the Event-Related Brain Potential. In: *Oxford Handbook of Face Perception*. 2012. Doi: 10.1093/oxfordhb/9780199559053.013.0017
 37. Weinberg A, Hajcak G. The late positive potential predicts subsequent interference with target processing. *J Cogn Neurosci*. 2011; 23(10):2994–3007. Doi: 10.1162/jocn.2011.21630
 38. Woodman GF. Homologues of Human ERP Components in Nonhuman Primates. In: *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*. 2012. Doi: 10.1093/oxfordhb/9780195374148.013.0271
 39. Li C, Liu Q, Hu Z. Further evidence that N2pc reflects target enhancement rather than distracter suppression. *Front Psychol*. 2018;8:1–6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.02275>
 40. Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*. 2007. Doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.019
 41. Gehring WJ, Liu Y, Orr JM, Carp J. The Error-Related Negativity (ERN/Ne). In: *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*. 2012. Doi: 10.1093/oxfordhb/9780195374148.013.0120

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

Non-pharmacological intervention on inhibitory control in adolescents with attention-deficit / hyperactivity disorder

Intervención no farmacológica sobre el control inhibitorio en adolescentes con trastorno por déficit de atención/hiperactividad

Hernández-Torres Daniel ^a  | Licona-Oliver Alma ^b

a. Unidad de Investigación Interdisciplinaria en Ciencias de la Salud y Educación. Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Universidad Nacional Autónoma de México.

b. Instituto de Posgrado en Psicoterapia Cognitivo Conductual

Correspondence

Daniel Hernández Torres. Unidad de Investigación Interdisciplinario en Ciencias de la Salud y Educación. Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México. Avenida de los Barrios No. 1, Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Estado de México, C.P. 54090, México.

 danielht@comunidad.unam.mx

Abstract

One of the main neuropsychological features in Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD) are the failures in executive functioning, especially inhibitory control (IC), which is important for the stopping of an ongoing response, permits a delay in the decision to respond and protects this period of time. Due to these deficits, teenage population with ADHD are more susceptible to present behaviors such as substance abuse, high-risk sexual behavior and the presence of comorbidities. The aim of the present study was to conduct a review of the last 10 years about the non-pharmacological interventions on IC in adolescents with ADHD. An electronic search was made in *Scopus*, *PubMed* and *Web of Sciences* databases, combining the next keywords: "intervention", "inhibitory control", "adolescents", "teenagers" and "ADHD". Articles were selected from 2010 to 2020. Transcranial magnetic stimulation was the most reported non-pharmacological intervention for enhancing the IC in adolescents with ADHD, followed by physical exercise and neurofeedback. The lack of literature about this topic is a relevant issue to generate future research lines about the treatment of executive functions in adolescents with ADHD.

Keywords: ADHD, executive functions, inhibitory control, non-pharmacological intervention.

Resumen

Una de las principales características neuropsicológicas del Trastorno por Déficit de Atención/ Hiperactividad (TDAH) son las fallas en las funciones ejecutivas, principalmente en el Control Inhibitorio (CI), la cual es importante para la detención de una respuesta en marcha, permite una demora en la decisión para responder y protege este período de tiempo. Derivado de estas fallas, la población adolescente con TDAH es la más susceptible a presentar conductas como el abuso de sustancias, la conducta sexual de riesgo y la presencia de comorbilidades. El objetivo del presente trabajo fue revisar la literatura de los últimos 10 años acerca de las intervenciones no farmacológicas sobre el CI en adolescentes con TDAH. Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos: *Scopus*, *PubMed* y *Web of Science*, combinando las siguientes palabras clave: "intervention", "inhibitory control", "adolescents", "teenagers" y "ADHD". Se seleccionaron artículos publicados desde el 2010 hasta el 2020. La estimulación magnética transcraneal es la intervención no farmacológica más reportada para mejorar el CI en adolescentes con TDAH, seguida del ejercicio físico y el neurofeedback. La literatura es escasa al abordar el tema, por lo que resulta de importancia generar futuras líneas de investigación sobre el tratamiento de las funciones ejecutivas en adolescentes con TDAH.

Palabras clave: control inhibitorio, funciones ejecutivas, intervención no farmacológica, TDAH.



Introducción

El Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) se encuentra clasificado por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) dentro de los trastornos del neurodesarrollo, con una prevalencia global del 2% al 7%¹, mientras que en niños y adolescentes puede llegar a ser del 5.9% al 7.1%².

Se consideran como síntomas principales la presencia de un patrón persistente de inatención e hiperactividad/impulsividad que interfieren en el funcionamiento o el desarrollo, creando un mayor riesgo de conductas desadaptativas y la necesidad de recibir recompensas inmediatas, generando incapacidad de retrasar la gratificación¹.

Bandeira I.D., et al.³ refieren que los síntomas del TDAH se presentan antes de los 12 años de edad y están presentes en al menos dos contextos, lo cual origina dificultades de forma persistente a lo largo de la vida, afectando en los ámbitos social, académico y laboral.

El TDAH implica alteraciones en diversos neurotransmisores, como la serotonina, la noradrenalina y especialmente en la dopamina, lo cual impacta en diversos procesos como la atención, concentración, motivación, interés y al aprendizaje de nuevas habilidades⁴. Derivado de los déficits neurobiológicos que interactúan con algunos factores ambientales, como las dificultades en el embarazo, el consumo de drogas, las complicaciones durante el parto, la crianza mal orientada y un nivel socio-económico bajo, esto genera que las principales dificultades en las personas con TDAH se manifiesten en un pobre desarrollo del funcionamiento ejecutivo⁵.

Las funciones ejecutivas son una colección de procesos de control, utilizados cuando una acción se pone en marcha o cuando no es recomendable actuar bajo instinto o intuición, permitiendo así el éxito cognitivo, social y psicológico⁶. En este sentido, son habilidades cruciales para el aprendizaje, ya que permiten la regulación de emociones ante situaciones de estrés⁷.

Una de las principales fallas ejecutivas manifestadas en el TDAH es el control inhibitorio (CI)⁸, el cual acorde a Barkley R.A.⁹ es la interrelación de los siguientes tres procesos: **a)** la inhibición de la respuesta preponderante inicial a un evento, **b)** la detención de una respuesta en marcha, la cual permite una demora en la decisión para responder y **c)** la protección de este período de tiempo.

La inhibición exitosa ha sido frecuentemente vinculada con áreas tales como la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza orbitofrontal y la corteza frontal inferior^{10,11}, extendiéndose hacia la ínsula anterior, encontrando que esta última se activa de manera más amplia y significativa ante tareas relacionadas con el CI¹². Dichas regiones están asociadas con la toma de decisiones, la iniciación de conductas sociales, la inhibición de conductas inapropiadas, así como con el procesamiento riesgo-beneficio¹³.

Las investigaciones son consistentes al reportar que las personas con TDAH cometen más errores durante tareas de inhibición, muestran tiempos de reacción más lentos cuando un estímulo en conflicto es presentado y su desempeño a lo largo de la ejecución de estas tareas es variable^{14,15}.

Debido a lo anterior, se considera que la intervención en el TDAH debe enfocarse principalmente en las funciones ejecutivas para estimular y entrenar habilidades como la autorregulación, el autocontrol, la planificación y el CI¹⁶.

De manera general, la literatura es amplia al momento de reportar la intervención integral en los niños y adolescentes con TDAH, implicando principalmente al tratamiento farmacológico, el cual reduce los síntomas clave en la mayoría de los niños y jóvenes¹⁷⁻¹⁹. Sin embargo, es escasa la literatura que abarca únicamente a la población adolescente y aún menor al abordar uno de los principales déficits que derivan en problemas conductuales: como lo es el CI, lo cual resulta de gran importancia debido a que los jóvenes con TDAH que no han sido tratados, tienden a involucrarse en conductas de alto riesgo como el abuso de sustancias, la conducta sexual de riesgo, así como la presencia de comorbilidades (p. ej., trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y de personalidad)²⁰.

Se han examinado principalmente los efectos combinados del metilfenidato con técnicas de "costo de respuesta" y entrenamiento cognitivo aplicado en niños y adolescentes con TDAH, resultando además benéfico para la disminución de los síntomas a largo plazo principalmente en la atención, hiperactividad e impulsividad^{21,22}.

Otro estudio reportó en esta población el beneficio del mismo fármaco combinado con el neurofeedback (NFB), demostrando que lograron aumentar la capacidad de inhibir respuestas preponderantes en un grado similar, lo que sugiere que ambos tienen una función de "frenado"²².

A pesar de lo anterior, son escasas las investigaciones experimentales y los meta-análisis que reportan de manera única la efectividad de los tratamientos no farmacológicos sobre la inhibición conductual en jóvenes con TDAH.

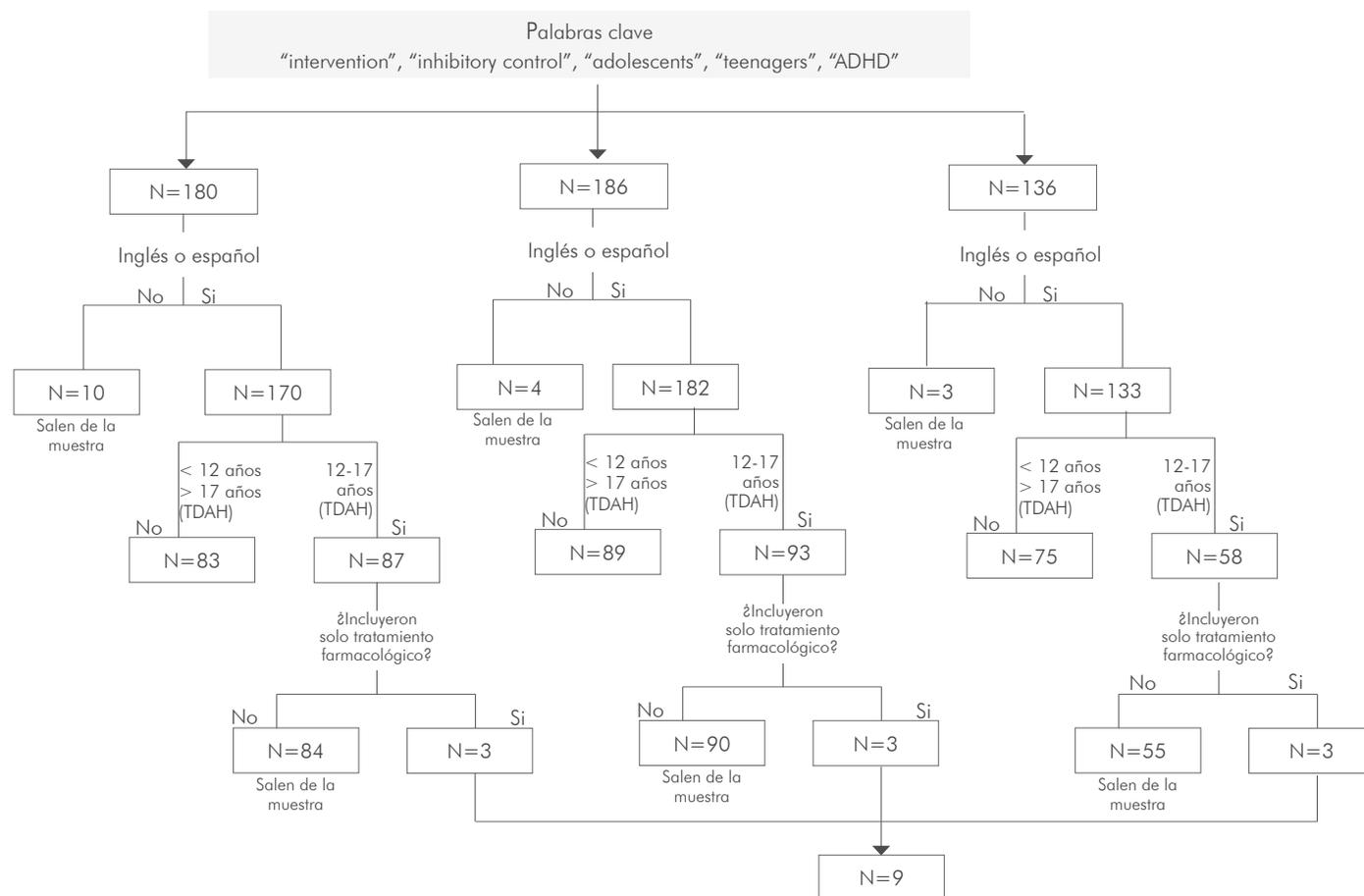
Para nuestro conocimiento, algunas revisiones recientes sobre el tema abordan una sola intervención, por ejemplo el mindfulness ²³ y el ejercicio físico ²⁴; sin embargo, no son específicas en los efectos que éstas tienen sobre el CI.

El presente trabajo tiene como objetivo revisar las intervenciones no farmacológicas sobre el CI en adolescentes con TDAH y con ello brindar un panorama general que delimite las fortalezas y debilidades del estado del arte en cuestión.

Material y método

Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos: *Scopus*, *PubMed* y *Web of Science*, combinando las siguientes palabras clave: “intervention”, “inhibitory control”, “adolescents”, “teenagers” y “ADHD”. Se seleccionaron artículos publicados en los últimos 10 años (de 2010 al 2020) que reportaban intervenciones en funciones ejecutivas (específicamente sobre el CI), así como aquellos que incluían a adolescentes (de 11 a 16 años) con TDAH dentro de su muestra. Se excluyeron todos aquellos que analizaban estas variables en niños o adultos, en otras poblaciones clínicas y que reportaban únicamente la intervención farmacológica, seleccionando finalmente 9 artículos (Cuadro 1).

Cuadro 1. Diagrama de flujo del procedimiento de selección de los artículos de intervención no farmacológica en el control inhibitorio en adolescentes con TDAH



Resultados

De los estudios revisados para este trabajo, cuatro (44.4%) se enfocan en la estimulación magnética transcraneal (EMT); tres (33.3%) en el ejercicio físico y dos (22.2%) en el neurofeedback (NFB). Respecto a las edades estudiadas, los nueve artículos evaluaron adolescentes con edades que oscilaban de los 11.11 a 14.5 años.

EMT

En los estudios analizados (Tabla 1) se reportó que los valores de la amplitud N100 entre el grupo clínicamente sano y el grupo con TDAH fueron similares posterior a la EMT, implicando una mejor respuesta ante tareas que demandan la utilización del CI²⁵, además de que la EMT con corriente directa reduce el tiempo necesario de selección de información nueva mediante una mejoría en la inhibición y un decremento en la frecuencia de errores al alternar la atención³.

Cuando los adolescentes con TDAH reciben EMT mediante la utilización únicamente del ánodo sobre el giro frontal inferior derecho, mostraron una reducción significativa de los errores de comisión y mayor precisión en los tiempos de reacción²⁶. De igual forma, utilizando EMT y potenciales evocados motores se observó una disminución en la amplitud y una latencia más corta durante el registro del componente N100, mostrando una reducción de la desinhibición motriz, la cual contribuía a la hiperactividad en adolescentes del grupo clínico²⁷.

Las medidas del CI utilizadas en estos estudios fueron dos tests de ejecución continua (Go/no-go y flancos), el subtest de CI de la *Neuropsychological Development Assessment* (NEPSY-II) y una tarea de variación contingente negativa como medición neurofisiológica del CI. Los tres estudios mostraron tamaños del efecto amplios.

Tabla 1. Estudios que reportan intervención en el control inhibitorio mediante EMT en adolescentes con TDAH.

Autores	Grupos de participantes y edad en años (Media y Desviación Estándar)	Medida del control inhibitorio (CI)	Técnica de intervención utilizada	Resultados
D'Agati E., et al., ²⁵	TDAH: 12.5 (1.0) n = 18 Control: 12.4 (1.3) n=19	Paradigma Go/no-go	EMT sobre la corteza motora izquierda. La actividad electroencefalográfica fue registrada en 22 sitios (mediante el sistema 10-20 sin C3, p. ej., el electrodo debajo de la bobina de la EMT, Fpz, Oz, M1 y M2)	Posterior a la EMT, durante la tarea Go/no-go, los participantes con TDAH mostraron un menor incremento en la amplitud N100 en los ensayos go y mejor capacidad de inhibición de respuestas.
Bandeira ID, et. al. ³	TDAH: 11.11 (2.8) n = 9	Subtest de CI de la NEPSY-II	EMT sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (ánodo en F3) y en el área supraorbital derecha (cátodo).	Se redujo el tiempo necesario de selección de información nueva mediante una mejoría en la inhibición y un decremento en la frecuencia de errores al alternar la atención
Breitling C., et. al. ²⁶	TDAH: 14.33a n = 21 Control: 14.24a n = 21	Paradigma de flancos de Eriksen	EMT sobre el giro frontal inferior derecho ubicando el electrodo de estimulación (ánodo) en el sitio F8 y el electrodo de referencia (cátodo), en el sitio P7 posterior al mastoideo izquierdo.	La EMT anodal sobre el giro frontal inferior derecho mejoró el CI en pacientes con TDAH.
Bruckmann S., et. al. ²⁷	TDAH: 11.4 (1.7) n = 20 Control: 12.2 (2.0) n=19	Tarea de variación contingente negativa	EMTE sobre la corteza motora izquierda eligiendo el sitio C3 para la respuesta electroencefalográfica.	Se mostró una disminución en la amplitud N100 lo que indica una diferencia cualitativa con el grupo control respecto a la inhibición motriz típica de este trastorno.
Nota: EMT = Estimulación magnética transcraneal; NEPSY-II = Neuropsychological Development Assessment. a = No aporta desviación estándar de la edad, únicamente la media				

Ejercicio físico

En dos estudios (Tabla 2) se reportó que en adolescentes con TDAH, la realización de ejercicio con intensidad moderada en una bicicleta recumbente (fija) de 20 a 30 minutos puede mejorar el desempeño en tareas de CI, como en el test de Stroop, incluso después de una sola sesión de ejercicio ²⁸, mostrando un incremento de la amplitud

P300 y un decremento en los tiempos de reacción²⁹. Finalmente, una intervención demostró que dos sesiones semanales de 50 minutos de Taekwondo durante un año y medio ejerce cambios favorecedores sobre el CI en adolescentes con TDAH resultando en amplios tamaños del efecto medidos a través del desempeño en todas las variables del test de Stroop ³⁰.

Tabla 2. Estudios que reportan intervención en el control inhibitorio mediante ejercicio físico en adolescentes con TDAH.

Autores	Grupos De Participantes Y Edad	Medida del control inhibitorio (CI)	Técnica de intervención utilizada	Resultados
Piepmeyer A.T., et. al. ²⁸	TDAH: 11.32 (1.96) n = 14 Control: 11.22 (2.43) n = 18	Test de Stroop	Rutinas de 30 minutos de ejercicio agudo durante dos días.	Los participantes con y sin TDAH mejoraron la velocidad de procesamiento y el CI en respuesta a una sesión de ejercicio con intensidad moderada.
Ludyga, et. al. ²⁹	TDAH: 12.8 (1.8) n = 5 Control: 13.5 (1.38) n = 7	Tarea de flancos	Ejercicio aeróbico y de coordinación durante 20 minutos de 7 a 14 días.	Los resultados sugieren que una sola sesión de ejercicio aeróbico mejora el CI y el control atencional. Hubo indicios de que el ejercicio aeróbico resultó más eficiente que el coordinado, en la reducción de déficits en el control inhibitorio en el grupo con TDAH.
Kadri A., et. al. ³⁰	TDAH: 14.5 (3.5) n = 40	Test de Stroop	Ejercicios de taekwondo de 50 minutos, dos veces por semana durante un año y medio.	Se observaron diferencias significativas y tamaños del efecto grandes en las evaluaciones pre y post-intervención en el Test de Stroop, lo que indica una mejoría en el CI y en la atención selectiva de los adolescentes con TDAH.

NFB

Los hallazgos en el par de artículos encontrados (Tabla 3), sugieren que el NFB es una técnica que mejora el desempeño del CI en niños y adolescentes con TDAH. Específicamente, uno de los estudios con tamaños del efecto amplios³¹, plantea que después de 20 sesiones de entrenamiento con esta técnica se redujeron los síntomas clave del grupo con TDAH, mejorando el CI, medido durante

el desempeño en una tarea combinada de flancos/No-Go. En el segundo estudio, se reporta la utilización del NFB junto con resonancia magnética funcional en tiempo real, durante 4 sesiones de 1.5 horas a lo largo de 2 semanas, donde se redujeron los síntomas de TDAH, mejoró el nivel de atención sostenida y de CI, además de encontrar un incremento en la activación del giro frontal superior ante tareas de CI en los adolescentes con TDAH.

Tabla 3. Estudios que reportan intervención en el control inhibitorio mediante NFB en adolescentes con TDAH.

Autores	Grupos De Participantes Y Edad	Medida del control inhibitorio (CI)	Técnica de intervención utilizada	Resultados
Baumeister S., et. al. ³¹	TDAH: 11.81 (1.47) n = 16	Tarea combinada de flancos/No-Go (4 bloques de 40 ensayos)	20 sesiones de NFB de 60 minutos	El grupo que recibió NFB presentó una reducción en los síntomas de TDAH y un incremento en la activación de áreas asociadas con el CI
Alegria A.A., et. al. ⁴⁷	TDAH: 14.11 (1.53) n = 18 Control: 13.62 (1.66) n = 13	Batería MARS y CPT Go/No-Go y Stop.	NFB por resonancia magnética funcional en 4 sesiones de 1 ½ hrs durante 2 semanas.	Se redujeron los síntomas de TDAH, mejoró el nivel de atención sostenida y hubo un incremento en la activación del giro frontal superior ante tareas de CI.

Nota: NFB = Neurofeedback; MARS = Maudsley Attention and Response Suppression task battery; CPT = Continuous Performance Test.

Discusión

Los resultados obtenidos basados en los 9 estudios indicaron que el método más utilizado fue la EMT, seguido del ejercicio físico y finalmente el NFB.

En suma, al estimular mediante NFB algunas regiones del lóbulo frontal (principalmente la corteza motora primaria, la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y el giro frontal inferior derecho), se observó un decremento en la desinhibición²⁵, mejor capacidad para seleccionar información nueva³, mayor control de la interferencia²⁶ y mejoría en la inhibición motriz²⁷ en adolescentes con TDAH.

A pesar de que existen estudios que indican que la EMT es una alternativa no farmacológica para el tratamiento del TDAH ya que no es invasiva, es efectiva³²⁻³⁵ y permite la activación de circuitos prefrontales que amplían la neurotransmisión dopaminérgica³⁶, en las investigaciones consultadas se han reportado efectos secundarios relacionados principalmente con dolores de cabeza, dolor de cuello, hormigueo en el sitio de posición del ánodo, comezón, sensación de ardor, enrojecimiento local y somnolencia leve³. Lo cual podría considerarse una limitación a corto plazo para la utilización de esta intervención de manera prolongada en algunos pacientes.

En el caso del ejercicio físico los estudios recientes abordan principalmente dos tipos de actividades: el ejercicio agudo mediante la utilización de bicicletas recumbentes y el taekwondo. En el caso del primero la evidencia es consistente sobre los efectos benéficos del ejercicio agudo en el desempeño cognitivo, particularmente en las funciones ejecutivas³⁷⁻³⁹, sin embargo el tema ha sido poco estudiado en población con TDAH y éste se enfoca principalmente en niños.

El instrumento más utilizado en los artículos que reportan intervenciones mediante ejercicio físico es el Test de Stroop, observando mayor rapidez y menor cantidad de errores posterior al proceso de intervención, lo cual es consistente con lo reportado por Chang, et. al.³⁹ quienes observaron un mejor rendimiento en la parte C (interferencia) del test de Stroop en niños con TDAH después de sesiones moderadas de ejercicio.

Por otro lado, la utilización del taekwondo ha resultado de interés reciente en la investigación debido a los amplios beneficios que conlleva en la cognición y la conducta⁴⁰⁻⁴³, así como en las funciones ejecutivas como la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva y el CI⁴⁴, pero poco se ha estudiado en niños y adolescentes con TDAH.

Dado lo anterior, las limitaciones son marcadas al no explorar otro tipo de actividades físicas como el tai chi, el cual ha demostrado que es benéfico en jóvenes con TDAH, ya que disminuye la ansiedad, mejora la conducta y las emociones⁴⁵.

Finalmente, se ha reportado que el NFB, el cual es un tipo de electroencefalograma que entrena habilidades de autorregulación mediante tecnología computarizada⁴⁶, ha sido asociado con la disminución de los síntomas relacionados con el TDAH^{31,47}.

De manera general, el par de artículos encontrados con este tipo de intervención, sugieren que el NFB resulta eficaz para mejorar el CI en adolescentes con TDAH, principalmente cuando ejecutan test de ejecución continua como el go/no-go y stop, mostrando un incremento significativo en la activación de estructuras asociadas con el CI (como la ínsula bilateral, el giro frontal inferior, la corteza cingulada anterior y medial), regiones que además se han relacionado al aprendizaje basado en la recompensa^{48,49} y en pacientes con TDAH se muestran hipoactivas⁵⁰, sugiriendo por tanto, que este tipo de intervención no solo mejoraría el CI sino otras funciones ejecutivas como la toma de decisiones y la flexibilidad cognitiva.

Conclusión

El objetivo principal del presente estudio fue hacer una revisión narrativa de la literatura de los últimos 10 años acerca de las diferentes intervenciones no farmacológicas para la mejoría del CI en adolescentes con TDAH. A diferencia de estudios previos en donde se han revisado de manera independiente los efectos de intervenciones mediante el ejercicio físico o mediante el NFB, no hay para nuestro conocimiento, alguna revisión sistemática o meta-análisis que se enfoque exclusivamente en la población adolescente y describa más de dos intervenciones no farmacológicas para mejorar la función ejecutiva del CI.

La EMT resultó ser la intervención más reportada en los últimos 10 años, la cual ha demostrado que al estimular la corteza frontal (principalmente la región prefrontal dorsolateral) se han observado mejorías en el control de la interferencia, la capacidad de selección, la atención y el CI. Por otro lado, el ejercicio físico y el NFB también han resultado benéficos para la mejoría del CI, sin embargo, aún es insuficiente la literatura encontrada respecto a estos últimos dos tipos de intervención. Los instrumentos utilizados en la mayoría de los estudios para evaluar el CI son algunos tests de ejecución continua como el go/no-go, stop y la tarea de flancos, así como

el Test de Stroop, lo cual puede resultar de importancia para diseñar una batería de pruebas neuropsicológicas estandarizadas que evalúen los tres procesos implicados en el CI: (a) la inhibición de la respuesta preponderante inicial a un evento, b) la detención de una respuesta en marcha y c) la protección de un período de demora), ya que dichas funciones se ven comprometidas en los pacientes con TDAH.

Dados los escasos reportes encontrados, es de relevancia considerar para futuras investigaciones las respuestas conductuales y los cambios en diversas funciones ejecutivas utilizando medidas que no únicamente se centren en paradigmas experimentales, sino en tests estandarizados novedosos y en la evaluación ecológica mediante inventarios o cuestionarios en versiones autoinforme y heteroinforme.

Finalmente, se sugiere que la investigación de las funciones ejecutivas abarque a la población adolescente y la manera en que los trastornos del neurodesarrollo como el TDAH impactan al CI, esto debido a que la investigación del tema en cuestión es relativamente nueva.

Referencias

1. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Fifth Edit. Washington, D. C.: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics*. 2012; 9(3):490–9. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0135-8>
3. Bandeira ID, Guimarães RSQ, Jagersbacher JG, Barretto TL, De Jesus-Silva JR, Santos SN, et al. Transcranial Direct Current Stimulation in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *J Child Neurol*. 2016; 31(7):918–24. <https://doi.org/10.1177/0883073816630083>
4. Chmielewski WX, Tiedt A, Bluschke A, Dippel G, Roessner V, Beste C. Effects of multisensory stimuli on inhibitory control in adolescent ADHD: It is the content of information that matters. *NeuroImage Clin*. 2018;19: 527–37. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.05.019>
5. Sonuga-Barke E, Brandeis D, Holtmann M, Cortese S. Computer-based Cognitive Training for ADHD. A Review of Current Evidence. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2014; 23(4):807–24. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2014.05.009>
6. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol*. 2013;64:135–68. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
7. Cybele Raver C, Blair C. Neuroscientific insights: Attention, working memory, and inhibitory control. *Futur Child*. 2016; 26(2):95–118. <https://files.eric.ed.gov/fulltext/EJ1118545.pdf>
8. Chevrier A, Schachar RJ. BOLD differences normally attributed to inhibitory control predict symptoms, not task-directed inhibitory control in ADHD. *J Neurodev Disord*. 2020;12(1):1–12. <https://doi.org/10.1186/s11689-020-09311-8>
9. Barkley RA. Behavioral Inhibition, Sustained Attention, and Executive Functions: Constructing a Unifying Theory of ADHD. *Psychol Bull*. 1997; 121(1):65–94. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>
10. Menon V, Adleman N, White C, Glover G, Reiss A. Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Hum Brain Mapp*. 2001; 12(3):131–43. DOI: 10.1002/1097-0193(200103)12:3<131::aid-hbm1010>3.0.co;2-c
11. Nee DE, Wager TD, Jonides J. Interference resolution: insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2007;7(1):1–17. <https://doi.org/10.3758/cabn.7.1.1>
12. Swick D, Ashley V, Turken U. Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. *Neuroimage*. 2011; 56(3):1655–65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.070>
13. Anderson P. Towards a developmental model of executive function. In: Anderson P, Anderson V, Jacobs R, editors. *Executive Functions and the Frontal Lobes: a Lifespan Perspective*. New York: Psychology Press; 2008, 3–21.
14. Uebel H, Albrecht B, Asherson P, Börger NA, Butler L, Chen W, et al. Performance variability, impulsivity errors and the impact of incentives as gender-independent endophenotypes for ADHD. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2010; 51(2):210–8. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02139.x>
15. Geurts HM, Van Der Oord S, Crone EA. Hot and cool aspects of cognitive control in children with ADHD: Decision-making and inhibition. *J Abnorm Child Psychol*. 2006; 34(6):813–24. <https://doi.org/10.1007/s10802-006-9059-2>
16. Abad-Mas L, Ruiz-Andrés R, Moreno-Madrid F, M. Angeles S-C, Marcel C, Ivan D D-M, et al. Entrenamiento de funciones ejecutivas en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol*. 2011; 52(S01): S077-83
17. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2016; 387(10024):1240–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00238-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00238-X)
18. Faraone S V, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1. DOI: 10.1038/nrdp.2015.20
19. Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. Modifiers of long-term school outcomes for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Does treatment with stimulant medication make a difference? Results from a population-based study. *J Dev Behav Pediatr*. 2007; 28(4):274–87. DOI: 10.1097/DBP.0b013e3180cabc28
20. Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM, et al. ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007–22. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2654>
21. Gerber WD, Gerber-Von Müller G, Andrasik F, Niederberger U, Siniatchkin M, Kowalski JT, et al. The impact of a multimodal Summer Camp Training on neuropsychological functioning in children and adolescents with ADHD: An exploratory study. *Child Neuropsychol*. 2012; 18(3):242–55. DOI: 10.1080/09297049.2011.599115
22. Bluschke A, Friedrich J, Schreiter ML, Roessner V, Beste C. A comparative study on the neurophysiological mechanisms underlying effects of methylphenidate and neurofeedback on inhibitory control in attention deficit hyperactivity disorder. *NeuroImage Clin*. 2018; 20:1191–203. doi: 10.1016/j.nicl.2018.10.027
23. Cairncross M, Miller CJ. The Effectiveness of Mindfulness-Based Therapies for ADHD: A Meta-Analytic Review. *J Atten Disord*. 2020;24(5):627–43.

Doi: 10.1177/1087054715625301

24. Vysniauske R, Verburgh L, Oosterlaan J, Molendijk ML. The Effects of Physical Exercise on Functional Outcomes in the Treatment of ADHD: A Meta-Analysis. *J Atten Disord*. 2020;24(5):644–54. <https://doi.org/10.1177/1087054715627489>
25. D'Agati E, Hoegl T, Dippel G, Curatolo P, Bender S, Kratz O, et al. Motor cortical inhibition in ADHD: Modulation of the transcranial magnetic stimulation-evoked N100 in a response control task. *J Neural Transm*. 2014;121(3):315–25. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1097-7>
26. Breitling C, Zaehle T, Dannhauer M, Bonath B, Tegelbeckers J, Flechtner HH, et al. Improving interference control in ADHD patients with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Front Cell Neurosci*. 2016;10:1–10. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00072>
27. Bruckmann S, Hauk D, Roessner V, Resch F, Freitag CM, Kammer T, et al. Cortical inhibition in attention deficit hyperactivity disorder: New insights from the electroencephalographic response to transcranial magnetic stimulation. *Brain*. 2012;135(7):2215–30. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12312>
28. Piepmeier AT, Shih CH, Whedon M, Williams LM, Davis ME, Henning DA, et al. The effect of acute exercise on cognitive performance in children with and without ADHD. *J Sport Heal Sci*. 2015; 4(1):97–104. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2014.11.004>
29. Ludyga S, Brand S, Gerber M, Weber P, Brotzmann M, Habibifar F, et al. An event-related potential investigation of the acute effects of aerobic and coordinative exercise on inhibitory control in children with ADHD. *Dev Cogn Neurosci*. 2017; 28:21–8. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.10.007>
30. Kadri A, Slimani M, Bragazzi NL, Tod D, Azaiez F. Effect of taekwondo practice on cognitive function in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(2):1–10. <https://doi.org/10.3390/ijerph16020204>
31. Baumeister S, Wolf I, Holz N, Boecker-Schlier R, Adamo N, Holtmann M, et al. Neurofeedback Training Effects on Inhibitory Brain Activation in ADHD: A Matter of Learning? *Neuroscience*. 2018; 378:89–99. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.09.025>
32. Spieser L, van den Wildenberg W, Hasbroucq T, Richard Ridderinkhof K, Burle B. Controlling your impulses: Electrical stimulation of the human supplementary motor complex prevents impulsive errors. *J Neurosci*. 2015; 35(7):3010–5. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1642-14.2015>
33. Loftus AM, Yalcin O, Baughman FD, Vanman EJ, Hagger MS. The impact of transcranial direct current stimulation on inhibitory control in young adults. *Brain Behav*. 2015;5(5):1–9. <https://doi.org/10.1002/brb3.332>
34. Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Pascual-Leone A. Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology [Internet]*. 2013;64:566–78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.020>
35. Krause B, Cohen Kadosh R. Can transcranial electrical stimulation improve learning difficulties in atypical brain development? A future possibility for cognitive training. *Dev Cogn Neurosci*. 2013; 6:176–94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dcn.2013.04.001>
36. Bush G. Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention networks. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(1):278–300. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2009.120>
37. Chang YK, Chu IH, Chen FT, Wang CC. Dose-response effect of acute resistance exercise on tower of London in middle-aged adults. *J Sport Exerc Psychol*. 2011;33(6):866–83. <https://doi.org/10.1123/jsep.33.6.866>
38. Chang YK, Tsai CL, Hung TM, So EC, Chen FT, Etnier JL. Effects of acute exercise on executive function: A study with a Tower of London task. *J Sport Exerc Psychol*. 2011; 33(6):847–65. <https://doi.org/10.1123/jsep.33.6.847>
39. Chang YK, Liu S, Yu HH, Lee YH. Effect of acute exercise on executive function in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Clin Neuropsychol*. 2012; 27(2):225–37. <https://doi.org/10.1093/arclin/acr094>
40. Van Dijk GP, Huijts M, Lodder J. Cognition improvement in Taekwondo novices over 40. Results from the SEKWONDO Study. *Front Aging Neurosci*. 2013; 5, 1–5. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00074>
41. Cho SY, Kim Y II, Roh HT. Effects of taekwondo intervention on cognitive function and academic self-efficacy in children. *J Phys Ther Sci*. 2017;29(4):713–5. <https://doi.org/10.1589/jpts.29.713>
42. Lakes KD, Hoyt WT. Promoting self-regulation through school-based martial arts training. *J Appl Dev Psychol*. 2004;25(3):283–302. <https://doi.org/10.1016/j.appdev.2004.04.002>
43. Kim YJ, Cha EJ, Kim SM, Kang KD, Han DH. The effects of taekwondo training on brain connectivity and body intelligence. *Psychiatry Investig*. 2015;12(3):335–40. <https://doi.org/10.4306/pi.2015.12.3.335>
44. Lakes KD, Bryars T, Sirisinalah S, Salim N, Arastoo S, Emmerson N, et al. The Healthy for Life Taekwondo pilot study: A preliminary evaluation of effects on executive function and BMI, feasibility, and acceptability. *Ment Health Phys Act*. 2013; 6(3):181–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mhpa.2013.07.002>
45. Hernandez-Reif M, Field TM, Thimas E. Attention deficit hyperactivity disorder: Benefits from Tai Chi. *J Bodyw Mov Ther*. 2001; 5(2):120–3. <https://doi.org/10.1054/jbmt.2000.0219>
46. Hammond DC. Neurofeedback Around the World. *J Neurother*. 2008;10(4):25–36.
47. Alegria AA, Wulff M, Brinson H, Barker GJ, Norman LJ, Brandeis D, et al. Real-time fMRI neurofeedback in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp*. 2017; 38(6):3190–209. <https://doi.org/10.1002/hbm.23584>
48. Sonuga-Barke EJS, Fairchild G. Neuroeconomics of attention-deficit/hyperactivity disorder: Differential influences of medial, dorsal, and ventral prefrontal brain networks on suboptimal decision making? *Biol Psychiatry*. 2012; 72(2):126–33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.004>
49. McGuire JT, Nassar MR, Gold JJ, Kable JW. Functionally Dissociable Influences on Learning Rate in a Dynamic Environment. *Neuron*. 2014; 84(4):870–81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.013>
50. Plichta MM, Scheres A. Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: A meta-analytic review of the fMRI literature. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 38:125–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.012>

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

Neurological symptoms due to COVID-19, are they really frequent?

Síntomas Neurológicos por COVID-19, ¿en realidad son frecuentes?

Martínez-de los Santos César Alejandro ^{a✉} | Manrique-Carmona Luisa ^b | Mejía-Mantilla Jorge ^c

a. Departamento de Investigación, Hospital Universitario de Saltillo, Universidad Autónoma de Coahuila.

b. Depto. de Neuroanestesiología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Ciudad de México.

c. FNCS. Chair, Neuro-Intensive Care. Fundación Valle del Lili, University Hospital. Cali, Colombia.

Correspondence

Martínez de los Santos César Alejandro. M.D., M. Inv. Departamento de Investigación, Hospital Universitario de Saltillo de la Universidad Autónoma de Coahuila. Calzada Francisco I. Madero Num.1291, C.P. 25000. Zona Centro. Saltillo, Coahuila, México.

✉ cesarmtx.md@gmail.com

Abstract

Background: In December 2019, a pneumonia of unknown cause, led to the detection of the new SARS-CoV-2 with an alarming increase in cases worldwide and important critical challenges for public health. In addition to the clinical signs and symptoms initially described, there are reports of a possible neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 and associated neurological complications, although this appears to be an uncommon phenomenon. **Objectives:** To analyze the frequency of neurological symptoms associated with COVID-19. **Material and methods:** Retrospective study, of a bibliographic review by means of a non-systematic search for keywords related to COVID-19, neurotropism and neurological symptoms reported in the literature from January 2020 to October 2020. **Results:** The number of patients with this type of complications compared to the number of infected and hospitalized patients could be relatively low and some of the associated neurological symptoms could be more related to the systemic and indirect impact of SARS-CoV-2 on the brain than with a parenchymal invasion. **Conclusions:** Although there are reports of neurological complications in patients with COVID-19, it is not known with certainty if SARS-CoV-2 is neurotropic in humans. It remains to be clarified whether the possible invasion of SARS-CoV-2 is partially responsible for the acute respiratory failure of patients, as well as to demonstrate the association of neurological symptoms with the presence of SARS-CoV-2 within the CNS. Timely analysis and isolation of the virus in the CNS is crucial to establish the neurological spectrum of the virus, the underlying pathophysiological mechanisms, and its possible long-term neurological sequelae.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; neurological symptoms; neurocritical; neurotropism

Resumen

Antecedentes: En diciembre de 2019, una neumonía de causa desconocida, derivó en la detección del nuevo SARS-CoV-2 con un aumento alarmante de casos en todo el mundo e importantes desafíos críticos para la salud pública. Además de los signos y síntomas clínicos descritos inicialmente, existen informes sobre un posible potencial neuroinvasivo del SARS-CoV-2 y complicaciones neurológicas asociadas, aunque parece ser un fenómeno poco común. **Objetivos:** Analizar la frecuencia de los síntomas neurológicos asociados a COVID-19. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo, de revisión bibliográfica mediante búsqueda no sistemática de palabras clave relacionadas con COVID-19, neurotropismo y síntomas neurológicos reportados en la literatura de Enero de 2020 a Octubre 2020. **Resultados:** El número de pacientes con este tipo de complicaciones comparado con el número de pacientes infectados y hospitalizados pudiera ser relativamente baja y algunos de los síntomas neurológicos asociados pudieran estar más relacionados con el impacto sistémico e indirecto del SARS-CoV-2 en el cerebro que con una invasión parenquimatosa. **Conclusiones:** A pesar de que existen informes de complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19, no se sabe con certeza si el SARS-CoV-2 es neurotrópico en humanos. Aun falta aclarar si la posible invasión del SARS-CoV-2 es parcialmente responsable de la insuficiencia respiratoria aguda de los pacientes, así como demostrar la asociación de síntomas neurológicos con la presencia de SARS-CoV-2 dentro del SNC. El análisis oportuno y el aislamiento del virus en el SNC, es crucial para establecer el espectro neurológico del virus, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y sus posibles secuelas neurológicas a largo plazo.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; síntomas neurológicos; neurocríticos; neurotropismo.



Introducción

En diciembre de 2019, pacientes con neumonía de causa desconocida se vincularon a un mercado mayorista de mariscos en Wuhan, China¹. Esto derivó en la detección del nuevo coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)² con elevada transmisibilidad por vía respiratoria superior³ generando la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19)⁴ con una demanda y carga sin precedentes en servicios de atención médica y alta morbilidad a nivel mundial⁵; la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia en marzo de 2020⁶.

La situación evolucionó rápidamente con un aumento alarmante de casos en todo el mundo, hasta septiembre de 2020, la pandemia se extendió a 185 países con más de 11,317,637 casos y 531,728 muertes a nivel mundial con aumento exponencial a través del tiempo⁶⁻⁸, planteando importantes desafíos críticos para la salud pública, investigación y la comunidad médica internacional⁵.

A la par del virus, el crecimiento sobre la información sobre COVID-19, ha sido exponencial, con publicación de un gran número de artículos relacionados a la pandemia, sin embargo, nuestro desconocimiento de este nuevo virus y la sobrepublicación de escritos e informes, ha derivado en la retracción de más de 30 artículos del tema hasta septiembre de 2020⁹.

Algunos datos pueden ser peores que ninguno, la sobrecarga de información, emoción, estrés, fatiga y el deseo y necesidad apremiante de soluciones y tratamientos, nos puede llevar a creer y confiar en cualquier resultado publicado¹⁰. Incluso reportes de caso derivan en información útil y valiosa que permite robustecer la investigación futura; sin embargo, debemos ser cautos a la hora de la toma de decisiones, no establecer conclusiones no validadas y promover estudios bien diseñados. En general, debemos tener una gran responsabilidad con las publicaciones y con la interpretación de la información¹⁰.

Material y método

Estudio retrospectivo, de revisión bibliográfica mediante búsqueda no sistemática de palabras clave relacionadas con COVID-19, neurotropismo y síntomas neurológicos reportados en la literatura en las bases de datos PubMed y SciELO de Enero de 2020 a Octubre 2020.

Práctica por COVID-19

Un número creciente de informes de pacientes con COVID-19 con problemas neurológicos, además de modelos experimentales emergentes que evidencian neuroinvasión, genera una preocupación de que el SARS-CoV-2 sea un nuevo neuropatógeno infradiagnosticado¹¹.

Los coronavirus (CoV), son virus de ARN de sentido positivo con aspecto característico en forma de corona que pueden infectar humanos y diferentes especies animales¹²⁻¹³. El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus que se sabe que infecta a los humanos¹², además de los signos y síntomas clínicos descritos inicialmente con afección principalmente respiratoria y sistémica, existen diversos informes sobre complicaciones neurológicas. Se han descrito cefalea, mareos, delirio, encefalopatía, confusión y alteración de la conciencia, ataxia, convulsiones, ataque cerebrovascular isquémico, mielitis postinfecciosa, dolor neuropático, polineuropatía periférica aguda, miopatía, trastornos neuromusculares y alteraciones en estudios de imagen entre otros; especialmente en pacientes más graves¹⁴⁻²¹. El virus no parece concentrarse en líquido cefalorraquídeo (LCR), sangre ni orina²², sin embargo existe un reporte que indica que el ARN específico de SARS-CoV-2 no se detectó en el hisopo nasofaríngeo sino en un examen de LCR en un enfermo con meningitis, por lo que se recomienda no excluir las infecciones por COVID-19 cuando la sospecha clínica es alta, incluso si la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para SARS-CoV-2 de muestra nasofaríngea del paciente es negativa²³. El estudio RT-PCR para el SARS-CoV-2 en muestras de LCR fue negativo en la mayoría de casos notificados con complicaciones neurológicas graves¹⁸, lo que sugiere que la mayoría de las complicaciones neurológicas relacionadas con el SARS-CoV-2 probablemente no estén relacionadas con la entrada viral directa en el sistema nervioso central (SNC)²⁴. El análisis de sensibilidad de fuentes de detección mediante RT-PCR, demostró que el líquido de lavado broncoalveolar es más sensible (93%), seguido de esputo (72%), hisopo nasal (63%), biopsia de cepillo de fibrobroncoscopio (46%), hisopos faríngeos (32%), heces (29%) y sangre (1%); las pruebas múltiples de diferentes sitios mejoran la sensibilidad y reducen la posibilidad de resultados falsos negativos²⁵.

Neurotropismo

Los primeros datos que muestran que un coronavirus podría infectar el SNC se remontan a 1980, cuando un coronavirus se detectó en el tejido cerebral en la autopsia de un paciente con esclerosis múltiple (EM)²⁶.

Los coronavirus que causan el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-1) causan enfermedades en SNC y periférico^{27,28}, y tienen aproximadamente 50% y 80% de homología con SARS-CoV2 respectivamente. Con base en estos datos y síntomas neurológicos encontrados en COVID-19, se ha postulado que el SARS-CoV-2 podría tener propiedades neurotrópicas, y si bien se notificaron síndromes neurológicos en asociación con MERS-CoV y SARS-CoV-1²⁸, el alcance de las epidemias y el número de pacientes con SARS-CoV2 son muy diferentes¹³.

Además se ha sugerido que el potencial neuroinvasivo del SARS-CoV-2 puede influir en la insuficiencia respiratoria y mayor tasa de mortalidad de los pacientes con COVID-19, pero aun falta aclarar si la posible invasión del SARS-CoV-2 es parcialmente responsable de la insuficiencia respiratoria aguda de los pacientes²¹.

Las observaciones en modelos animales no reflejan necesariamente cómo se comporta un virus en humanos. En estudios experimentales, en ocasiones se seleccionan cepas virales por sus propiedades neurotrópicas y muchas veces se requieren grandes cantidades de virus para inducir la enfermedad del SNC después de la inoculación periférica²⁹. Aunque los modelos murinos desarrollan infección del SNC después de la inoculación intranasal con MERS-CoV, este virus nunca se ha detectado en el SNC de humanos^{13, 30}.

Mecanismos potenciales de Neuroinvasión

La invasión o daño del virus SARS-CoV-2 al SNC podría ocurrir de diversas formas: lesión por infección directa, hematogena por infección del endotelio vascular, neuronal retrógrada por transferencia transináptica, lesión hipóxica, inmunológica^{27, 29, 31, 32}, mediante una proteína de superficie con gran afinidad de unión al receptor humano de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2)^{11, 19, 32} o mediante migración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica (BHE), utilizando células inmunes (en un proceso conocido como "caballo de Troya") que son naturalmente capaces de migrar a través de la BHE durante la inflamación³³. Reportes preliminares, indican que el mecanismo del "caballo de Troya" no parece contribuir a la invasión cerebral del SARS-CoV-2²⁹.

Interleucinas

Pacientes hospitalizados con COVID-19 pueden presentar numerosos trastornos metabólicos tóxicos como aumento de citocinas, inflamación grave y sepsis, probablemente a niveles similares a otras enfermedades críticas, que probablemente

contribuya significativamente a la encefalopatía metabólica tóxica, inflamación y daño cerebral^{27, 32}.

Niveles de dímero D, citocinas proinflamatorias como interleucina (IL) IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 y factor de necrosis tumoral- α eran significativamente más altos en personas fallecidas por COVID-19¹⁶. Estudios previos de otros coronavirus, SARS-CoV-1 y MERS, han demostrado que ambos virus indujeron directamente la muerte neuronal en el centro respiratorio del bulbo de modelos animales a través de una regulación positiva de la respuesta de citocinas alfa de IL-1, IL-6 y TNF³⁰ posiblemente a través de una respuesta inflamatoria o autofagia³⁴ sin embargo; se necesitan más estudios para determinar si esto es aplicable al nuevo virus SARS-CoV-2 y a humanos¹¹. Las complicaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV-2 son altas entre las personas con enfermedades graves y críticas²⁴, aunque los niveles de citocinas reportados en enfermos de COVID-19 no difieren significativamente de los encontrados en pacientes con otras formas de SDRA, trauma o paro cardíaco³⁵, lo que resta importancia al concepto de tormenta de citocinas.

Enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA-2)

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) es un receptor celular que existe en una variedad de órganos, incluido endotelio, sistema nervioso y músculoesquelético³². El SARS-CoV-2 tiene una unidad de superficie de proteína de pico 1 con alta afinidad de unión al receptor humano de la ECA-2³⁶.

Debido a su gran similitud, se ha propuesto que, al igual que el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 explota el receptor de la ECA-2 para ingresar a las células^{19,37}. El receptor ECA-2 se puede expresar en SNC en células gliales, núcleos talámicos, cerebelo, núcleos olivares inferiores, ventrolateral bulbar y núcleo del tracto solitario, dos áreas estrechamente involucradas en la regulación del ciclo respiratorio^{19, 38, 39}, lo que plantea la necesidad de investigar el posible potencial de infección del SNC y la contribución del daño del tejido neurológico a la morbilidad y mortalidad causada por COVID-19.

Síntomas neurológicos

Los síntomas neurológicos se pueden dividir en tres grupos: relacionados con la afectación del SNC, del sistema nervioso periférico (SNP) y síntomas relacionados con trastornos músculo esquelético (TME) o la unión neuromuscular (UNM)¹³, algunos de los cuales se observan con mayor frecuencia al aumentar la gravedad de la enfermedad¹² **Tabla 1**.

Tabla 1. Principales síntomas neurológicos reportados

Localización	Síntomas	Porcentaje reportado	Referencia Año 2020
	Síntomas neurológicos en general	14% 36%	Helms, et al. Mao, et al.
Sistema Nervios Central (SNC)		25%	Mao, et al.
	Mareo	16.8%	Mao, et al.
	Delirio	20-70%	O'Hanlon and Inouye
	Confusión / Alteración de la conciencia	7.5 - 31% 9% 37%	Sharifian-Dorche, et al. Chen N., et al. Mao, et al.
	Cefalea	8% 13%	Chen N, et al. Mao, et al.
	Crisis convulsivas	0.6%	Lu L., et al.
	Leucoencefalopatía y/o microhemorragias cerebrales	0.84%	Agarwal, Jain, et al.
	Ataque cerebrovasculares isquémico	0.9% 2.8% 5% 1.6%	Yaghi S., et al. Mao, et al. Li Y., et al. Merkler, et al.
	Ataques cerebrovasculares hemorrágico	1%	Li Y., et al.
Sistema Nervioso Periférico (SNP)		9%	Mao, et al.
	Hiposmia	5.1% 88%	Mao, et al. Lechien JR, et al.
	Disgeusia / hipogeusi	5.6% 88%	Mao, et al. Lechien JR, et al.
Trastornos músculo esquelético (TME) o de la Unión Neuromuscular (UNM)		11%	Mao, et al.
	Síndrome Guillain-Barré (SGB)	52 pacientes de 36 estudios	%ND Sharifian-dorche, et al.
	Esclerosis Múltiple (EM)		ND-NR
	Miastenia Gravis		ND-NR

ND-NR No Disponible - No Reportado

El estudio retrospectivo de Mao L, et al., en Wuhan en 214 pacientes con RT-PCR positiva a SARS-CoV-2 reportó 36.4% de pacientes con manifestaciones neurológicas; SNC 25%, SNP 9% y TME 11%¹⁴. Sus datos sugieren que los pacientes con presentaciones sistémicas más graves tenían más probabilidades de presentar síntomas neurológicos, incluida enfermedad cerebrovascular aguda (5.7% vs 0.8%), alteración de la conciencia (14.8% vs 2.4%) y lesión músculoesquelética (19.3% vs 4.8%), en comparación con formas más leves de la infección¹⁴. Otros autores reportan que los enfermos con síntomas neurológicos, específicamente anosmia/ageusia se presentan en una forma menos grave de la enfermedad⁴⁰.

Helms J., et al. reportó hallazgos neurológicos en 8 de 58 pacientes (14%) al ingreso en UCI y asoció SDRA por SARS-CoV-2 con encefalopatía, agitación, confusión y signos del tracto corticoespinal¹⁸.

Los síntomas de SNC notificados con mayor frecuencia fueron síntomas generales inespecíficos como mareos (16.8%), cefalea (13.1%)¹⁴, además de confusión (9%)¹⁵. Se han publicado también informes de casos de síndromes neurológicos como encefalopatía, encefalitis/meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré (GBS) y accidente cerebrovascular^{12,28}.

Anosmia y Ageusia

El daño del SNP en COVID-19 está representado principalmente por disgeusia/ hipogeusia 5.6% e hiposmia en 5.1% ¹⁴ y se considera un testimonio del potencial de neuroinvasión del SARS-CoV-2, aunque esa hipótesis sigue siendo especulativa ²⁹.

En la mayoría de los pacientes, la anosmia desapareció por sí sola en 3 semanas ⁴¹. El estudio de Lechien J.R., et al., reportó disfunción olfatoria y gustativa en 88.5% y el 88.0% de los pacientes, respectivamente⁴² entre adultos con COVID-19 leve o moderada.

Conciencia deteriorada, encefalopatía y delirio

El mantenimiento de la conciencia es sumamente complejo. El sistema de activación reticular ascendente (SARA), uno de los responsables de la conciencia en humanos, se origina en el tallo cerebral y se conecta con el tálamo y la corteza ⁴³. En la encefalopatía, la atención y la excitación se encuentran deterioradas y se presenta confusión, letargo, delirio o coma ²⁷. Se informó deterioro de la conciencia en el 37% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el estudio de

Mao L., et al., en Wuhan ¹⁴. Sharifian-doreche M., et al., reporto disminución del nivel de conciencia y encefalopatía en 7.5% a 31% de pacientes con COVID-19 en 22 artículos que incluían 454 pacientes ¹³.

El delirio es una complicación conocida de enfermedades respiratorias, como neumonía, en especial en adultos mayores⁴⁴. Los reportes indican que entre el 20 y 30% de los pacientes con COVID-19 presentarán o desarrollarán delirio o cambios en el estado mental durante el curso de su hospitalización y entre 60 a 70% pacientes con enfermedad grave⁴⁴.

Los mecanismos de alteración de la conciencia, encefalopatía y delirio pueden ser multifactoriales como edad avanzada, comorbilidades, fiebre, infección neurológica directa, daño del parénquima, afectación cerebrovascular, encefalopatía hipóxica y tóxico-metabólica, convulsiones/estado postictal, hiperinflamación sistémica, deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico, desregulación inmunitaria y respuesta inmune excesiva, sepsis con disfunción/fallo multiorgánico, medicamentos o alteraciones tóxico-metabólicas^{24,27,44}, **Tabla 2**.

Tabla 2. Posibles factores Neurofisiológicos de alteración de la conciencia, encefalopatía y delirio asociados a infección por COVID 19

Posibles mecanismos de alteración de la conciencia, encefalopatía y delirio	Referencia
Edad avanzada, comorbilidades, fiebre, infección neurológica directa, daño del parénquima, afectación cerebrovascular, encefalopatía hipóxica y tóxico-metabólica, convulsiones/estado postictal, hiperinflamación sistémica, deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico, desregulación inmunitaria y respuesta inmune excesiva, sepsis con disfunción/fallo multiorgánico, medicamentos y alteraciones tóxico-metabólicas	Zubair, et al., 2020 O'Hanlon and Inouye, 2020 Najjar, et al., 2020
Respuesta inmune dirigida hacia SNC post infección	Sonneville R., et al, 2019
Efecto de citocinas e impacto sistémico de la disfunción orgánica	Tsail, et al., 2020 Zubair, et al., 2020
Hipoperfusión cerebral	Najjar, et al., 2020
Encefalopatía tóxica secundaria a hipoxemia	Wu Y., et al., 2020 Chen T., et al., 2020 Solomon, et al. 2020

La infección directa por SARS-CoV-2 del ECA-2 que expresa el endotelio de la unidad neurovascular, que pudiera causar endotelitis y lesión vascular y contribuir a hipoperfusión cerebral, sigue sin demostrarse²⁴.

Encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda (EHNA)

La encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda (EHNA) es una complicación rara de las infecciones virales, niveles altos de citocinas proinflamatorias en el LCR pueden causar degradación y aumento de la permeabilidad de la BHE, que a su vez puede conducir a invasión viral^{13, 45}.

Un caso presuntivo de EHNA asociada a COVID-19, demostró lesiones hemorrágicas que realizaban el borde dentro del tálamo, lóbulos temporales mediales y regiones subinsulares en la resonancia magnética cerebral (RMC)⁴⁵.

La leucoencefalopatía y/o microhemorragias cerebrales que también se han reportado, son multifactoriales y se asocian con enfermedad crítica, aumento de la mortalidad y peor resultado funcional en pacientes con COVID-19⁴⁶.

En una revisión retrospectiva en 115 de 4131 pacientes con COVID-19 ingresados en 3 hospitales a quienes se les realizó RMC, 35 (30.4% de 115 y 0.84% de 4131 pacientes) tenían leucoencefalopatía y/o microhemorragias cerebrales, que tuvieron peor desenlace funcional al alta en comparación con los pacientes sin estos hallazgos. También se encontró asociación del número de días en que los pacientes estuvieron conectados a un ventilador con posible hipoxia cerebral y lesión isquémica debido a shock prolongado e hipoxia refractaria, trombocitopenia y dímero D elevado y estos hallazgos con peor estado neurológico y posibilidad del daño cerebral y encefalopatía⁴⁶.

Encefalitis, meningoencefalitis

Existen reportes de casos de meningitis/encefalitis asociados al nuevo virus; sin embargo, a menudo faltan pruebas y evidencia directa que confirmen su asociación^{28, 29} y no se ha demostrado su presencia consistente en SNC.

Xiang P., et al. refieren la presencia de SARS-CoV-2 mediante secuenciación del genoma en LCR de pacientes con encefalitis viral clínica y COVID-19⁴⁷.

Moriguchi T., et al. reportaron un caso en donde se aisló el ARN de SARS-CoV-2 en LCR en un paciente con meningitis/encefalitis que presentó crisis convulsivas durante su traslado al hospital, deterioro de la conciencia con puntaje de la

escala de coma de Glasgow (GCS) de 6 (O4 V1 M1) y rigidez de cuello. TAC sin evidencia de edema cerebral. La RMC a las 20 horas del ingreso mostró ventriculitis lateral derecha y encefalitis principalmente del lóbulo mesial derecho e hipocampo²³.

Muchos patógenos, incluidos los coronavirus, pueden inducir una respuesta autoinmune dirigida hacia SNC después de la resolución de una infección (encefalomielitis diseminada aguda-EMDA)⁴⁸; a menudo es difícil distinguir encefalitis, meningitis y síntomas neurológicos inducidos por trastornos metabólicos, vasculares o autoinmunes que ocurren durante o después de una infección grave²⁹.

Convulsiones

Algunos pacientes con COVID-19 pueden tener mayor predisposición a desarrollar convulsiones o estado epiléptico como manifestación inicial, sin embargo, no está claro si la infección es directamente responsable de las convulsiones o si la actividad epileptiforme afecta el resultado en estos pacientes⁴⁹.

Las convulsiones también pueden provocar un deterioro de la conciencia y se han informado en otras infecciones por coronavirus¹³. Se han informado convulsiones subclínicas en 10% de pacientes con enfermedad crítica⁵⁰ y pacientes con trastorno convulsivo primario tienen mayor riesgo de convulsiones y estado epiléptico en el contexto de infección grave²⁷. En COVID-19, se informó que solo 48 pacientes de 20 estudios tenían convulsiones¹³.

Infecciones virales del SNC y activación posterior de vías neuroinflamatorias reducen el umbral de convulsiones y facilitan potencialmente la epileptogénesis en ciertos individuos⁵¹. La acumulación de marcadores inflamatorios asociados con la infección por SARS-CoV-2 puede causar una irritación cortical local que precipite convulsiones⁵². En infecciones virales y pacientes críticamente enfermos, desequilibrios metabólicos y electrolíticos, hipoxia, fiebre, procesos inflamatorios/infecciosos y el aumento de citocinas pueden contribuir a convulsiones o alteraciones del electroencefalograma (EEG)^{13, 24, 39}.

Un informe de 304 pacientes diagnosticados con COVID-19 solo documentó 2 pacientes con "síntomas similares a convulsiones", debido a una reacción de estrés agudo e hipocalcemia, sin evidencia que sugiera un riesgo adicional de convulsiones sintomáticas agudas en personas con esta enfermedad⁵³.

Síndrome de Guillain-Barré y variantes

El Síndrome de Guillain-Barré (SGB) puede ocurrir después de una enfermedad respiratoria o gastrointestinal. Sharifian reportó 52 pacientes de 36 estudios con diferentes variantes de SGB en relación con COVID-19¹³. Toscano G, et al., informó 5 casos de SGB en Italia que desarrollaron síntomas de 5 a 10 días después del inicio de los síntomas virales por COVID-19⁵⁴. En Wuhan se informó un caso clínico de mielitis transversa aguda, pero la RMC y LCR no estaban disponibles⁵⁵.

Esclerosis múltiple y Trastornos neuromusculares

Pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) o con trastornos neuromusculares que reciben terapias que tienen efectos inmunosupresores pueden tener un mayor riesgo de desarrollar enfermedad COVID-19 grave. Pacientes con miastenia gravis o síndrome miasténico de Lambert Eaton pueden tener debilidad de los músculos respiratorios, lo que puede ponerlos en mayor riesgo de complicaciones graves²⁷.

Fármacos

Actualmente, se utilizan numerosos medicamentos diferentes para tratar pacientes con COVID-19²⁷. Los síntomas neurológicos en algunos de estos pacientes pueden ser efectos secundarios farmacológicos¹³. El posible neurotropismo puede depender de factores virales y del huésped (incluida la inmunosupresión debida a una enfermedad o medicamentos) que pueden influir en la gravedad de la enfermedad⁵⁶.

Efectos adversos neurológicos de la cloroquina e hidroxicloroquina incluyen irritabilidad, psicosis, neuropatía periférica y neuromiopatía. La hidroxicloroquina exacerba los síntomas y esta contraindicada en miastenia gravis. También reduce el umbral de las convulsiones e interactúa con varios fármacos antiepilépticos, como lacosamida y lamotrigina²⁷. EL tocilizumab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-6 que puede atenuar la liberación de citocinas en pacientes con enfermedad inflamatoria grave. Los efectos adversos neurológicos incluyen dolor de cabeza y mareos y existen informes raros de microangiopatía trombótica cerebral multifocal²⁷.

Lesión vascular por ataque cerebrovascular isquémico y hemorrágico agudo

Pacientes con enfermedad cerebrovascular continúan llegando a salas de emergencia saturadas. La pandemia de COVID-19 ha sido perjudicial por generar cuellos de botella en el acceso y retraso de tiempos de manejo⁵⁷. Actualmente se piensa que el SARS-CoV-2, junto con los mecanismos inmunitarios del

huésped, puede estar asociado a mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular aguda^{32,58}.

Los ataques cerebrovasculares (ACV) son una complicación poco común de las infecciones virales del SNC¹¹, pero se necesitan más estudios para determinar si su incidencia es más alta en este tipo de pacientes.

Se ha reportado que el ACVI puede ocurrir en pacientes con COVID-19 grave¹⁴; especialmente cuando existe elevación del dímero D, trombocitopenia y estado de hipercoagulabilidad^{59,60,61}. Se especula que la elevación de citocinas podrían aumentar la permeabilidad vascular, el edema y la inflamación generalizada, además de desencadenar "cascadas de hipercoagulación", con coágulos pequeños y grandes que afectan múltiples órganos incluido el cerebro^{32,62}.

En el contexto de infección por SARS-CoV-2, los pacientes con factores de riesgo vascular pueden tener mayor riesgo de ACV isquémico (ACVI) al enfrentar complicaciones como hipotensión, shock, miocardiopatía arritmogénica, insuficiencia cardíaca y coagulación intravascular diseminada (CID) que puede contribuir potencialmente a la hipoperfusión, mecanismos embólicos del ictus y oclusión de grandes vasos¹¹. Algunos investigadores han encontrado tasas de 31% de complicaciones trombóticas en pacientes críticos hospitalizados en UCI con neumonía por SARS-CoV-2⁶³ y se han observado más ictus agudos de grandes vasos en adultos jóvenes menores de 50 años con COVID-19⁶⁴.

Algunos autores han reportado un menor volumen de ingresos por ACVI y menos trombósis y trombectomía mecánica durante la pandemia por COVID-19, en comparación con estudios previos^{65,66,67}, probablemente debido a que los pacientes no acuden a los centros hospitalarios, por lo que es crítico alentar a los pacientes a continuar buscando atención de emergencia y garantizar su manejo temprano⁵⁷.

El estudio de Mao, et al. informó que del 0.8 al 5.7% tenía ACV agudos dependiendo del grado de afección, siendo mayor en los casos más graves (6 casos de 214 pacientes -2.8% en total-)¹⁴.

Un informe de 221 pacientes de Wuhan, China, encontró una incidencia del 5% de ACVI agudo y un 1% de incidencia de hemorragia cerebral⁶⁸.

A pesar de que el estudio de Merkler, muestra que los pacientes con COVID-19 tenían más probabilidades de sufrir

un ACVI agudo que los pacientes con influenza, el porcentaje es relativamente bajo, 31 de 1916 pacientes con COVID-19, (1.6%) vs 3 de 1486 pacientes con influenza (0.2%). Pacientes con COVID-19, tenían mayor prevalencia de factores de riesgo como hipertensión, diabetes y enfermedad de las arterias coronarias⁵⁸. 3 de 13 pacientes con infección por COVID-19 que se sometieron a RMC por encefalopatía inexplicable, tuvieron ACVI sin signos focales (23%)¹⁸.

De 3556 pacientes hospitalizados con COVID-19 en Nueva York, 0.9% tuvo ACVI (69). La mayoría de los casos en los que se ha informado ACVI, los pacientes tenían varias comorbilidades subyacentes que los hacían más susceptibles a eventos tromboembólicos⁶⁹. Por lo que la fisiopatología del mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular durante la infección por COVID-19 probablemente sea multifactorial²⁷.

Hemorragia subaracnoidea (HSA)

Además de las complicaciones trombóticas, el sangrado es una causa importante de morbilidad en pacientes con COVID-19⁵⁹. La hemorragia subaracnoidea (HSA) es una emergencia neurológica y conlleva una morbilidad y mortalidad significativas. En ella, se presenta un estímulo simpático elevado e inflamación que resulta en disfunción cardíaca y pulmonar que puede manifestarse como disnea, hipoxia, fiebre e infiltrados pulmonares bilaterales por edema pulmonar neurogénico que podría imitar la infección por COVID-19⁴⁹.

No está definido si la afección de receptores endoteliales/epiteliales de ECA-2 por SARS-CoV-2, aumenta la posibilidad de vasoespasmo/trombosis que conduce a isquemia cerebral tardía⁴⁹.

Algunos reportes indican una reducción en HSA, a pesar del cambio de estación y eventos vasculares cerebrales hemorrágicos⁷⁰.

El estudio de Al-Samkari H., et al. encontró una incidencia de hemorragia global del 4.8%. Todas las hemorragias mayores, excepto una, se produjeron en pacientes críticamente enfermos, con una incidencia del 5.6%⁵⁹.

Autopsias

Reportes de autopsias de pacientes con COVID-19 que muestran hallazgos histopatológicos como edema cerebral y degeneración neuronal sugieren encefalopatía tóxica secundaria a hipoxemia que pudieran ser la etiología de la confusión, especialmente en casos graves^{16, 32, 71}.

El reporte del examen histopatológico de muestras cerebrales de 18 pacientes de Solomon I.H., et al. refiere a cambios hipóxicos y no evidenció encefalitis u otros cambios cerebrales específicos atribuibles al virus. El virus se detectó en niveles bajos en 6 secciones de cerebro de 5 pacientes. Las pruebas positivas pudieron deberse a viriones *in situ* o ARN viral sanguíneo⁷¹.

Respecto a la alta similitud entre el SARS-CoV y el SARS-CoV-2, aún queda por saber si la posible neuroinvasión del SARS-CoV-2 desempeña un papel en la insuficiencia respiratoria aguda de los pacientes con COVID-19. Por lo tanto, el conocimiento de la posible neuroinvasión puede tener un significado rector para la prevención y el tratamiento de la insuficiencia respiratoria inducida por el SARS-CoV-2²¹.

Discusión

Aunque hay informes de complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19, no se sabe con certeza si el SARS-CoV-2 es neurotrópico en humanos²⁷. La gran similitud entre SARS-CoV y SARS-CoV-2 pudiera respaldar el potencial neuroinvasivo del SARS-CoV-2, aunque parece ser un fenómeno poco común²⁴.

De más de 2.5 millones de personas infectadas con SARS-CoV-2, hasta mayo de 2020 se habían publicado 93 casos de manifestaciones neurológicas (alrededor de 5/100,000)²⁸ por lo que el número de pacientes con este tipo de complicaciones comparado con el número de pacientes infectados y hospitalizados pudiera ser relativamente baja.

Cuando se enfrentan anomalías neurológicas agudas durante un episodio infeccioso, a menudo es difícil separar los síntomas neurológicos inducidos por la infección cerebral y los debidos al impacto de la respuesta inmune del huésped en el SNC²⁹. Pacientes con COVID-19 a menudo padecen hipoxia y viremia severas⁷², que tiene potencial de causar encefalopatía tóxica³².

Pouga L., refiere que sólo 4 de 21 publicaciones analizadas proporcionaron evidencia de la presencia de SARS-CoV-2 dentro del SNC. En la mayoría de los casos, los síntomas neurológicos informados en la bibliografía estaban más relacionados con el impacto indirecto del SARS-CoV-2 en el cerebro que con una invasión parenquimatosa²⁹.

Pacientes con infecciones graves por COVID-19, la hipoxia y la sepsis asociada, pueden dar lugar a diferentes presentaciones neurológicas que pueden observarse en cualquiera de las

condiciones críticas¹³. Los casos deben notificarse de manera sistemática, clara y de manera íntegra los resultados negativos o faltantes²⁸. Para ello, se han establecido grupos de trabajo como el *Grupo de Estudios CoroNerve* (CoroNerve.com)²⁸ y el estudio del consorcio global of *Neurological Disfunction in COVID-19* (GCS-NeuroCOVID) de la *Neurocritical Care Society* y el *Consortio Latinoamericano de Lesiones Cerebrales* (LABIC) que implementó un estudio pragmático de Nivel 1 para establecer los fenotipos y la prevalencia de las manifestaciones neurológicas de COVID-19⁷³.

Una protección estricta de todos los profesionales de la salud involucrados en la atención de cada paciente mediante el uso de equipo de protección personal (EPP), permitirá garantizar su seguridad y satisfacer las necesidades de atención de futuros pacientes en este y otro tipo de padecimientos^{74,75}.

Conclusión

Aunque hay informes de complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19, no se sabe con certeza si el SARS-CoV-2 es neurotrópico en humanos. Falta aclarar si la posible invasión del SARS-CoV-2 es parcialmente responsable de la insuficiencia respiratoria aguda de los pacientes, así como demostrar la asociación de síntomas neurológicos con la presencia de SARS-CoV-2 dentro del SNC. El análisis oportuno y el aislamiento del virus en el SNC, es crucial para establecer el espectro neurológico del virus, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y sus posibles secuelas neurológicas a largo plazo.

Fuente de financiamiento

Ninguno

Referencias

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, China Novel Coronavirus Investigating and Research Team, et al. A Novel Coronavirus with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 20, 382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Zhou L, Zhang M, Wang J, Gao J. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system. *Travel medicine and infectious disease,* 36, 101642. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101642>
- 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 ; 30, 29(1):24-31.
- Burke JF, Chan AK, Mummaneni V, Chou D, et al. Letter: The Coronavirus Disease 2019 Global Pandemic: A Neurosurgical Treatment Algorithm. *Neurosurgery.* 2020; 1, 87(1):E50-E56. doi: 10.1093/neuros/nyaa116.
- Fauci, AS, Lane HC, Redfield RR. COVID-19 - Navigating the Uncharted. *The New England journal of medicine,* 382(13), 1268–1269. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2002387>
- World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Coronavirus Resource Center. 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/>
- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2020 <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/>
- Retraction Watch Database 2020. <https://retractionwatch.com/retracted-coronavirus-covid-19-papers/>
- Singer BD, Jain M, Budinger GRS, Wunderink RG. A Call for Rational Intensive Care in the Era of COVID-19. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020; 63(1):132-133. doi: 10.1165/rcmb.2020-0151LE.
- Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clinical neurology and neurosurgery,* 194, 105921. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105921>
- Pryce-Roberts A, Talaei M, Robertson NP. Neurological complications of COVID-19: a preliminary review. *J Neurol* 2020; 267(6): 1870-73. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09941-x>
- Sharifian-Dorche M, Huot P, Oshero V, Wen D, et al. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci.* 417, 117085. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117085>
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 1, 77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 15, 395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020; 26, 368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA;* 323(11): 1061–69. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020; 4, 382(23):2268-70. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
- Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *Journal of NeuroVirology.* 2020; 26: 143–148 <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00840-5>
- Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther.* 2020; 26(5):499-501. doi: 10.1111/cns.13372.
- Yan-Chao L, Wan-Zhu B, Tsutomu Hashikawa. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure

- of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020; 92(6):552-555. doi: 10.1002/jmv.25728.
22. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020; 581(7809):465-469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
 23. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020; 94:55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
 24. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, Pramanik BK, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation.* 2020; 6, 17(1):231. doi: 10.1186/s12974-020-01896-0.
 25. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020 12; 323(18):1843-44. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
 26. Burks JS, DeVald BL, Jankovsky LD, Gerdes JC. Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Science.* 1980; 22, 209(4459):933-4. doi: 10.1126/science.7403860.
 27. Zubair, A. S., McAlpine, L. S., et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020; 77(8): 1018–1027. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>
 28. Ellul M, Varatharaj A, Nicholson TR, Pollak TA, et al., CoroNerve Steering Committee. Defining causality in COVID-19 and neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020; 91(8):811-812. doi: 10.1136/jnnp-2020-323667.
 29. Pougá L. Encephalitic syndrome and anosmia in COVID-19: do these clinical presentations really reflect SARS-CoV-2 neurotropism? A theory based on the review of 25 COVID-19 cases. *J Med Virol.* 2021; 93:550-8. <https://doi.org/10.1002/jmv.26309>
 30. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. *J Infect Dis.* 2016; 1, 213(5):712-22. doi: 10.1093/infdis/jiv499.
 31. Özdağ Acarli AN, Samanci B, Ekizoğlu E, Çakar A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From the Point of View of Neurologists: Observation of Neurological Findings and Symptoms During the Combat Against a Pandemic. *Noro Psikiyatir Ars.* 2020; 1, 57(2):154-159. doi: 10.29399/npa.26148.
 32. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020; 87:18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
 33. Desforges M, Le Coupanec A, Brison E, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 807:75–96. doi:10.1007/978-81-322-1777-06
 34. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* 2008; 82(15):7264-75. doi: 10.1128/JVI.00737-08.
 35. Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA.* 2020; 3, 324(15):1565–7. doi: 10.1001/jama.2020.17052.
 36. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020; 16, 181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
 37. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020; 1,11(7):995-98. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
 38. Allen A. M., O'Callaghan E., Mendelsohn F. A., Chai S. Y. Intercellular Communication/Neuropeptides and neurotrophic factors/Neuronal angiotensin. *Encyclopedia of Neuroscience.* Squire L. R. (Ed.) 2009; 697–702 Oxford Academic Press
 39. Tsai ST, Lu MK, San S, Tsai CH. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review. *Front Neurol.* 2020; 19, 11:498. doi: 10.3389/fneur.2020.00498.
 40. Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH, Geisthoff UW, Bauer C, Hautefort C, Herman P, Manley GT, Lyon DM, Hopkins C. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(9):1015-1016. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30293-0.
 41. Lee Y., Min P., Lee S., Kim S. W. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Scien.* 35(18): e174. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e174>
 42. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
 43. Yeo SS, Chang PH, Jang SH. The ascending reticular activating system from pontine reticular formation to the thalamus in the human brain. *Front Hum Neurosci.* 2013; 25, 7:416. doi: 10.3389/fnhum.2013.00416.
 44. O'Hanlon S, Inouye SK. Delirium: a missing piece in the COVID-19 pandemic puzzle. *Age Ageing.* 2020; 1, 49(4):497-498. doi: 10.1093/ageing/afaa094.
 45. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiol.* 2020; 296(2):E119-E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
 46. Agarwal S., Jain R., Dogra S., Krieger P., et al. Cerebral Microbleeds and Leukoencephalopathy in Critically Ill Patients With COVID-19. *Stroke.* 2020; 51(9):2649-55. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030940>
 47. Xiang P, Xu X.M., Gao L.L., Wang H.Z., et al., 2020. First Case of 2019 novel coronavirus disease with encephalitis. *ChinaXiv T202003.00015.*
 48. Sonnevile R, Klein I, de Broucker T, Wolff M. Post-infectious encephalitis in adults: diagnosis and management. *The J Infect.* 2009; 58(5):321–328. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.02.011>
 49. Vanamoorthy P, Singh G, Bidkar P, Mitra, R, et al. The Neurocritical Care Society of India (NCSI) and the Indian Society of

- Neuroanaesthesiology and Critical Care (ISNACC) Joint Position Statement and Advisory on the Practice of Neurocritical Care during the COVID-19 Pandemic. *J Neuroanaesth Crit Care*. 2020; E1-E12. doi:10.1055/s-0040-1714648
50. Lau SK, Woo PC, Yip CC, Tse H, et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol*. 2006; 44(6), 2063–2071. <https://doi.org/10.1128/JCM.02614-05>
 51. Elgamasy S, Kamel MG, Ghozy S, et al. First case of focal epilepsy associated with SARS-coronavirus-2. *J Med Virol*. 2020; 92(10):2238-2242. doi: 10.1002/jmv.26113.
 52. Hepburn, M., Mullaguri, N., George, P., Hantus, S., et al. Acute Symptomatic Seizures in Critically Ill Patients with COVID-19: Is There an Association?. *Neurocritical care*, 2020;1-5. Advance online publication. doi: 10.1007/s12028-020-01006-1
 53. Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia* 2020; 61(6):e49-e53. doi: 10.1111/epi.16524.
 54. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, Franciotta D, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020; 25, 382(26):2574-2576. doi: 10.1056/NEJMc2009191.
 55. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, et al. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *MedRxiv* 2020.03.16.20035105; doi: 10.1101/2020.03.16.20035105
 56. Desforges, M., Le Coupance, A., Dubeau, P., Bourgouin, A., et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System?. *Viruses*. 2020;12(1):14. doi: 10.3390/v12010014
 57. Montaner J, Barragán-Prieto A, Pérez-Sánchez S, Escudero-Martínez I, et al. Break in the Stroke Chain of Survival due to COVID-19. *Stroke*. 2020; 51(8): 2307–14. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030106
 58. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients with influenza. *JAMA Neurol*. 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2730
 59. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020; 23, 136(4):489-500. doi: 10.1182/blood.2020006520.
 60. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Int J Stroke*. 2020; 15(4):385-389. doi: 10.1177/1747493020921664.
 61. Beun R, Kusadasi N, Sikma M, Westerink J, Huisman A. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol*. 2020; 42(S1):19-20. doi: 10.1111/ijlh.13230.
 62. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis*. 2020; 76(1):3-19. doi: 10.3233/JAD-200581.
 63. Klok FA, Kruip MJHA, Van Der Meer NJM, Arbous MS, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020; 191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
 64. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of COVID-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020; 382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
 65. Rudilosso S, Laredo C, Vera V, Vargas M, et al. Acute Stroke Care Is at Risk in the Era of COVID-19: Experience at a Comprehensive Stroke Center in Barcelona. *Stroke*. 2020; 51(7):1991-1995. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030329.
 66. Agarwal S, Scher E, Rossan-Raghunath N, Marolia D, et al. Acute stroke care in a New York City comprehensive stroke center during the COVID-19 pandemic. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020; 29(9):105068. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105068.
 67. Jasne AS, Chojecka P, Maran I, Mageid R, et al. Stroke Code Presentations, Interventions, and Outcomes Before and During the COVID-19 Pandemic. *Stroke*. 2020; 51(9):2664-73. doi:10.1161/STR.0000000000000347.
 68. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020; 5(3):279-284. doi: 10.1136/svn-2020-000431.
 69. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020; 51(7):2002-2011. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335.
 70. Cenzato M, DiMeco F, Fontanella M, Locatelli D, Servadei F. Editorial. Neurosurgery in the storm of COVID-19: suggestions from the Lombardy region, Italy. *J Neurosurg*. 2020; 10:1-2. doi: 10.3171/2020.3.JNS20960.
 71. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, Mukerji SS, et al. Neuropathological Features of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 3; 383(10):989-992. doi: 10.1056/NEJMc2019373.
 72. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020; 13, 7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
 73. McNett M, Fink EL, Schober M, et al. The Global Consortium Study of Neurological Dysfunction in COVID-19 (GCS-NeuroCOVID): Development of Case Report Forms for Global Use. *Neurocrit Care*. 2020; 33: 793-828. doi: 10.1007/s12028-020-01100-4
 74. Fraser JF, Arthur AS, Chen M, Levitt M, et al. Society of NeuroInterventional Surgery recommendations for the care of emergent neurointerventional patients in the setting of COVID-19. *J Neurointerv Surg*. 2020; 12(6):539-541. doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016098.
 75. Wira CR, Goyal M, Southerland AM, Sheth KN, et al; AHA/ASA Stroke Council Science Subcommittees: Emergency Neurovascular Care (ENCC), Telestroke and the Neurovascular Intervention Committees; Pandemic Guidance for Stroke Centers Aiding COVID-19 Treatment Teams. *Stroke*. 2020; 51(8):2587-2592. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030749.

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: A case report in Mexico

Síndrome de Guillain Barré asociado a infección por SARS-CoV-2: Reporte de caso en México

Bravo-Armenta Erandi ^a | Uc-Miam Maria Elena ^b | Ramos-Xochihua Larissa Manuella ^c ✉
Gamboa-Solis Eduardo ^c | Avendaño-Venegas Rigoberto ^a

a. Neurología. Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.

b. Medicina Interna. Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península De Yucatán.

c. Área COVID. Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.

Correspondence

Dra. Larissa Manuella Ramos Xochihua. Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán. Calle 7 por 20 y 22 Num. 433. Fraccionamiento Altabrisa, C.P. 97130, Mérida, Yucatán. México.

✉ lari.rx@gmail.com

Abstract

In December 2019, the first cases of COVID-19 were reported in Wuhan, China. Up to now, it has affected over 60 million people worldwide. COVID-19 is a multi-systemic disease; in addition to respiratory manifestations, various neurological complications have been identified, including encephalitis, stroke, and Guillain-Barré syndrome. Guillain-Barré syndrome is a condition of immune-mediated polyneuropathies frequently associated with infections. We present the case of a 41-year-old man that, after a 5-day history of non-productive cough, headache, muscle pain, joint pain, anosmia, ageusia, and non-quantified temperature rise; developed loss of tendon flexes and lower limbs weakness that progressed to walking disability, upper limbs weakness, and bilateral facial paresis. An oropharyngeal swab polymerase chain reaction confirmed SARS-CoV-2 infection, and the cerebrospinal analysis reported albuminocytologic dissociation. Nerve conduction studies showed acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP). He received a 5-day course of intravenous immune globulin. There have been numerous reports of Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection worldwide; however, few cases have been reported in Latin America.

Keywords: covid-19, sars-cov-2, guillain-barré syndrome

Resumen

En diciembre de 2019 se reportaron los primeros casos de la COVID-19 en Wuhan, China. Actualmente, a nivel mundial ha afectado a más de 60 millones de personas. La COVID-19 es una enfermedad multi-sistémica; además de las manifestaciones respiratorias se han identificado diversas complicaciones neurológicas como encefalitis, evento cerebral isquémico y el síndrome de Guillain Barré. El síndrome de Guillain Barré es una condición de polineuropatías mediadas por inmunidad asociada frecuentemente a infecciones. Presentamos el caso de un hombre de 41 años que, cinco días posterior a presentar tos no productiva, cefalea, mialgias, artralgias, anosmia, ageusia, y aumento de la temperatura no cuantificada; inició con arreflexia y disminución de la fuerza en miembros inferiores que progresando a incapacidad para la deambulacion y debilidad de miembros superiores; así como paresia facial bilateral. Se confirmó la infección por SARS-CoV-2 por medio de la reacción en cadena de la polimerasa en frotis orofaríngeo, y el análisis del líquido cefalorraquídeo reportó disociación albumino-citológica. El estudio de neuroconducción fue compatible con la variante polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP por sus siglas en inglés). Fue tratado con inmunoglobulinas intravenosas por cinco días. A nivel mundial se han reportado numerosos casos del síndrome de Guillain Barré asociado a la infección por SARS-CoV-2, sin embargo existen pocos reportes en Latinoamérica.

Palabras clave: covid-19, sars-cov-2, síndrome de guillain-barré



Introducción

El síndrome de Guillain-Barré es una polirradiculoneuropatía de inicio agudo o subagudo. Se caracteriza por debilidad muscular ascendente, arreflexia o hiporreflexia en los miembros afectados, parestesias en manos y pies, dolor, disautonomía y parálisis de nervios faciales¹. Cerca del 10 al 30% de los casos presenta afectación grave de los músculos respiratorios que requiere ventilación mecánica invasiva². Se han descrito diversas variantes de la enfermedad siendo común la neuropatía inflamatoria desmielinizante aguda, el síndrome de Miller-Fischer y la neuropatía motora axonal aguda.

El antecedente de una infección induce una respuesta inmunitaria, originándose una reactividad cruzada con los componentes de los nervios periféricos por la presencia de epítopes compartidos (mimetismo molecular). La respuesta inmune está dirigida directamente sobre la mielina (en la forma desmielinizante) o sobre el axón de los nervios periféricos (en las formas axonales)¹.

La infección por *Campylobacter jejuni* es la que se ha asociado más frecuentemente con el síndrome de Guillain-Barré. Otros virus que se han identificado son citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, influenza virus A, Haemophilus influenzae, enterovirus, virus de inmunodeficiencia humana, virus del Zika y recién el virus SARS-CoV-2^{3,4}

El SARS-CoV-2 es un virus de la familia de los coronavirus, los cuales se caracterizan por tener a las manifestaciones respiratorias como los síntomas más reconocibles. Algunos estudios informan complicaciones gastrointestinales, cardíacas, renales y neurológicas. Se han reportado diferentes manifestaciones y complicaciones neurológicas asociadas específicamente al virus SARS-CoV-2, incluyendo anosmia, ageusia, evento cerebrovascular isquémico, encefalitis y el síndrome de Guillain-Barré⁵.

Presentación del caso

Hombre de 41 años con antecedente de obesidad grado I y un evento vascular cerebral lacunar antiguo sin secuelas ni repercusión clínica. Acudió al servicio de urgencias por un cuadro de cuatro días de evolución caracterizado por disminución en la fuerza en miembros inferiores de carácter ascendente y progresivo; dos días después presenta incapacidad para la deambulación y debilidad de extremidades superiores de predominio distal; el mismo día de su ingreso se agregó parálisis facial derecha y, se solicitó atención médica hospitalaria.

El paciente refirió que cinco días previos al inicio de los síntomas neurológicos tuvo tos no productiva, cefalea, mialgias, anosmia, ageusia y fiebre; siendo manejado ambulatoriamente con paracetamol con mejoría parcial de dicha sintomatología.

A la exploración física el paciente se encontraba consciente, orientado y sin disnea, con frecuencia cardíaca 103 latidos por minutos, frecuencia respiratoria 22 respiraciones por minuto, tensión arterial 150/90 mmHg, temperatura 36°C, saturación de oxígeno 92% al aire ambiente. Parálisis del nervio facial derecho, ambos hemitórax con crépitos de predominio basal, disminución de la fuerza en escala del Medical Research Council (MRC) en las extremidades superiores $4/5$ en musculatura proximal y $3/5$ en distal, mientras que en las extremidades inferiores se encontró una fuerza muscular proximal $3/5$ y distal $2/5$ y arreflexia generalizada. Babinski negativo bilateral. No se encontraron alteraciones en la sensibilidad superficial ni profunda así como tampoco signos de irritación meníngea.

Durante su estancia se le dio tratamiento con inmunoglobulina humana a dosis 0.4g/kg/día durante cinco días. Por la patología pulmonar relacionada con COVID-19, recibió oxígeno suplementario por puntas nasales a 5 litros por minuto y dexametasona 6mg/24h por diez días, además de nifedipino 30mg cada 12 horas, enalapril 5mg cada 12 horas y telmisartán 80mg cada 24 horas, debido a que cursó con hipertensión arterial sistémica como parte de disautonomía secundaria al síndrome de Guillain Barré. La evolución clínica del paciente dentro de los diez días de seguimiento intrahospitalario progresó a mayor debilidad muscular en extremidades inferiores escala MRC $1/5$ distal y $2/5$ proximal; sin cambios en fuerza muscular de extremidades superiores reportadas al ingreso y parálisis facial bilateral que condicionó disartria.

Fue dado de alta 12 días posteriores al ingreso con un programa de rehabilitación en domicilio y al seguimiento a dos meses presentó retorno a la deambulación; sin embargo, aún no podía retornar a sus actividades habituales.

Estudios de imagen y laboratorio

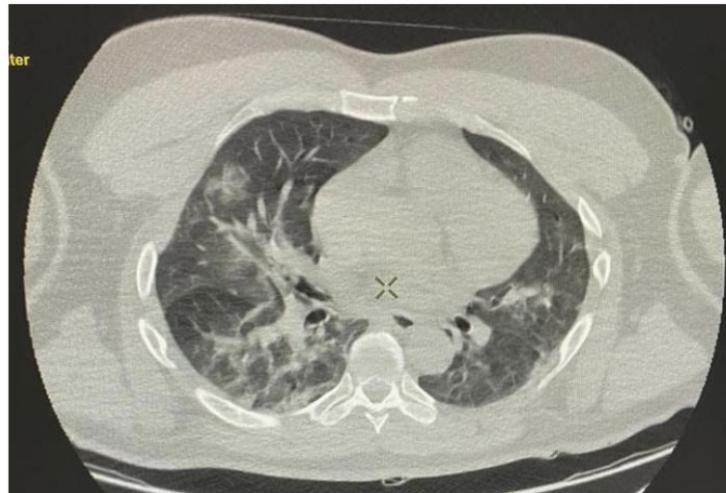
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) orofaríngea: SARS-CoV-2 Positiva.

Análisis del líquido cefalorraquídeo 9 días después del inicio de los síntomas: Aspecto claro; proteínas 1174.0 mg/l; leucocitos 0.0 células; tinciones de Wright, BAAR, GRAM y tinta china negativas. Hemoglobina 15.10 g / dl; recuento de glóbulos blancos 8.90 células por microlitro (neutrófilos 5.40, linfocitos 12.57); glucosa 110.1 mg / dl; urea 13.7 mg / dL; creatinina 0,65 mg /dl;

alanina aminotransferasa 82 UI / L; aspartato aminotransferasa 82 UI / L; sodio 133 mmol / L; potasio 3,9 mmol / L; cloro 97 mmol/L; Velocidad de sedimentación globular 30 mm / hora, proteína C reactiva 3.6 mg/dL; Deshidrogenasa láctica 413 U/L; Ferritina 885.00 ng/mL. Tomografía de cráneo simple: Imagen redondeada hipodensa en lóbulo temporal izquierdo

de 6 x 6 mm, lo que corresponde a infarto lacunar antiguo. Tomografía de tórax simple: Aumento de la atenuación en ambos pulmones con patrón mixto en vidrio deslustrado y zonas de consolidación de distribución parches. Hallazgos compatibles con neumonía por COVID-19 con grado de afectación moderada.

Figura 1. Tomografía axial computarizada simple de tórax



Estudio de neuroconducción: Compatible con variante AIDP

Tabla 1. Estudio de neuroconducción. Ramas sensitivas.

Sitio	NR	Pico (ms)	P-T Amp (µV)	Sitio 1	Sitio 2	Dist (cm)	Vel (m/s)
Nervio mediano derecho (2o dedo)							
Muñeca	NR	NR	NR	Muñeca	2o dedo	14.0	
Codo	NR	NR	NR	Codo	Muñeca	26.0	
Nervio radial derecho (1er dedo cara posterior)							
Muñeca		2.5	19	Muñeca	1er dedo	10.0	40.0
Nervio ulnar derecho (5o dedo)							
Muñeca	NR	NR	NR	Muñeca	5to. dedo	14.0	
Codo	NR	NR	NR	Codo	Muñeca	24.0	
Nervio mediano izquierdo (2o dedo)							
Muñeca	NR	NR	NR	Muñeca	2o dedo	14.0	
Codo	NR	NR	NR	Codo	Muñeca	26.0	
Nervio radial izquierdo (1er dedo cara posterior)							
Muñeca		2.5	18	Muñeca	1er. dedo	10.0	40.0
Nervio ulnar izquierdo (5o dedo)							
Muñeca	NR	NR	NR	Muñeca	5to. dedo	14.0	
Codo	NR	NR	NR	Codo	Muñeca	24.0	
Nervio peroneo superficial derecho (Maléolo lateral cara anterior)							
14 cm	NR	NR	NR	14 cm	Mal lat ant	14.0	
Nervio sural derecho (Maleólo lateral)							
Pierna		5.1	8	Pierna	Mal lat	14.0	36.0
Nervio peroneo superficial izquierdo (Maléolo lateral cara anterior)							
14 cm	NR	NR		14 cm	Mal lat ant	14.0	
Nervio sural izquierdo (Maleólo lateral)							
Pierna		4.9	12	Pierna	Mal lat	14.0	38.0

Tabla 2. Estudio de neuroconducción. Ramas motoras.

Sitio	Inicio (ms)	O - P	Sitio 1	Sitio 2	Dist (cm)	Vel (m/s)
Nervio mediano derecho (Abductor corto del pulgar)						
Muñeca	8.5	7.3	Codo	Muñeca	22	41
Codo	13.9	7.0	Axila	Codo	17	44
Axilia	17.8	6.4				
Nervio radial derecho (Extensor del índice)						
8 cm	4.0	3.8	Brazo	8 cm	18.0	35
Brazo	9.1	4.3	Axila	Brazo	19.0	633
Axila	8.8	3.0				
Nervio ulnar derecho (Abductor del meñique)						
Muñeca	6.3	5.8	Codo post	Muñeca	22.0	37
Codo post	12.2	5.0	Codo ant	Codo post	5.0	9
Codo ant	17.8	3.8	Axila	Codo ant	16.0	
Axila	21.5	3.3				
Nervio ulnar derecho (Abductor del meñique)						
Muñeca	6.3	5.8	Codo post	Muñeca	22.0	37
Codo post	12.2	5.0	Codo ant	Codo post	5.0	9
Codo ant	17.8	3.8	Axila	Codo ant	16.0	43
Axila	21.5	3.3				
Nervio mediano izquierdo (Abductor corto del pulgar)						
Muñeca	8.0	10.3	Codo	Muñeca	22	45
Codo	12.9	10.0	Axila	Codo	19	39
Axilia	17.8	10.0				
Nervio radial izquierdo (Extensor del índice)						
8 cm	3.1	5.7	Brazo	8 cm	18.0	41
Brazo	7.5	4.2	Axila	Brazo	19.0	380
Axila	8.0	6.4				
Nervio ulnar izquierdo (Abductor del meñique)						
Muñeca	5.1	7.1	Codo post	Muñeca	22.5	36
Codo post	11.3	5.3	Codo ant	Codo post	5.0	14
Codo ant	15.0	5.2	Axila	Codo ant	17.0	61
Axila	17.8	4.3				
Nervio peroneo derecho (Extensor corto de los dedos)						
Tobillo	8.3	1.5	Tobillo	Tobillo	30.0	37
Fíbula post	16.4	1.2	Fíbula post	Fíbula post	9.5	30
Fosa poplítea	19.6	1.1				
Nervio tibial derecho (Abductor del pulgar)						
Tobillo	8.2	3.2	Rodilla	Tobillo	41	28
Rodilla	22.9	1.9				
Nervio peroneo izquierdo (Extensor corto de los dedos)						
Tobillo	8.8	2.1	Tobillo	Tobillo	31.0	40
Fíbula post	16.6	1.4	Fíbula post	Fíbula post	9.0	31
Fosa poplítea	19.5	1.3				
Nervio tibial izquierdo (Abductor del pulgar)						
Tobillo	10.5	2.3	Rodilla	Tobillo	42.0	34
Rodilla	22.7	1.4				

Tabla 3. Estudio de neuroconducción. Estudio de onda F.

NR	F-Lat (ms)	M-Lat (ms)	FLat-MLat (ms)
Nervio mediano derecho (Mrkrs) (Abductor corto del pulgar)	4.3	8.2	35.6
Nervio ulnar derecho (Mrkrs) (Abductor del meñique)	52.9	6.1	46.8
Nervio mediano izquierdo (Mrkrs) (Abductor corto del pulgar)	42.3	7.8	34.5
Nervio ulnar izquierdo (Mrkrs) (Abductor del meñique)	50.2	6.2	32.4
Nervio peroneo derecho (Mrkrs) (Extensor corto de los dedos)	73.4	7.0	66.4
Nervio tibial derecho (Mrkrs) (Abductor del pulgar)	85.1	7.8	77.3
Nervioperoneo izquierdo (Mrkrs) (Extensor cortodelosdedos)	73.6	7.1	66.5
Nervio tibial izquierdo (Mrkrs) (Abductor del pulgar)	83.2	10.4	72.8

Discusión

Se ha descrito que para considerar una asociación probable de síndrome de Guillain-Barré con la infección por SARS-CoV-2 se debe presentar un inicio de la enfermedad neurológica dentro de las 6 semanas posteriores a la infección aguda; ARN de SARS-CoV-2 detectado en cualquier muestra o evidencia de anticuerpos de infección aguda por SARS-CoV-2; y ausencia de evidencia de otras causas comúnmente asociadas.⁶ Basados en los criterios del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) y los criterios de Brighton para el diagnóstico del síndrome de Guillain-Barré; nuestro paciente fue diagnosticado al presentar síntomas clásicos neurológicos cinco días posteriores al inicio de los síntomas respiratorios, disociación albumino-citológica y hallazgos en los estudios de neuroconducción compatibles con la variante AIDP; asimismo no presentó progresión después de ocho semanas del inicio de clínica del síndrome de Guillain Barré, lo que descarta el diagnóstico de polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica. Adicionalmente, se confirmó la infección por SARS-CoV 2 por medio de PCR orofaríngea.

El inicio de los síntomas asociados al síndrome de Guillain-Barré cinco días posteriores al inicio de los síntomas respiratorios asociados al SARS-CoV-2, sugiere la posibilidad de una presentación parainfecciosa, contrario a la postinfecciosa donde hay un periodo de tiempo más largo

entre la presentación clínica y el evento desencadenante. El curso parainfeccioso se ha descrito en el síndrome de Guillain Barré asociado al virus del Zika y también en algunos casos asociados al virus SARS-CoV-2^{7,8}.

Se desconoce la fisiopatología exacta por la que el virus SARS-CoV-2 desencadena el síndrome de Guillain-Barré. El virus SARS-CoV-2 se une a las células del epitelio respiratorio a través de la proteína spike (S) que a su vez se une al receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina que se encuentra en el endotelio vascular, cerebral y el músculo liso; éste virus también se une a glicoproteínas y gangliósidos que pueden actuar como antígenos en pacientes con neuropatías. Debido a que la proteína spike del SARS-CoV-2 interactúa con el residuo GalNAc de GM1 y dímeros de gangliósidos, existe la posibilidad de que haya reactividad cruzada entre los epítopes de los gangliósidos a los que se une el SARS-CoV-2 y los glicolípidos de la superficie de los nervios periféricos⁴.

Con respecto a la variante del síndrome de Guillain Barré, de acuerdo al estudio de electrodiagnóstico, basado en los criterios de Uncini, se clasifica como polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP). Esta variante fue la más comúnmente reportada (81.3%) en los 73 casos clínicos de síndrome Guillain-Barré asociado a SARS-CoV-2 analizados por Abu-Rumeileh S., et al. en concordancia con reportes previos en Europa y Estados Unidos⁷. Sin embargo, algunos autores coinciden en que la fisiopatología

del síndrome de Guillain Barré es dinámica y que estudios seriados permiten el diagnóstico de los subtipos de forma más certera ⁹.

Finalmente, el paciente retornó a la deambulaci3n dos meses posterior a haber debutado con el s3ndrome de Guillain-Barré. Se ha reportado que el 20% de los pacientes con s3ndrome de Guillain-Barré pueden caminar sin asistencia a las cuatro semanas, el 80% puede caminar independientemente a los seis meses y el 84% a los doce meses ¹⁰.

Conclusi3n

En la actualidad, se han reportado numerosos casos de pacientes con s3ndrome de Guillain-Barré asociado a SARS-CoV-2, ^{7,8} este ser3a uno de los primeros notificados en M3xico. Es importante considerar la sospecha de infecci3n por SARS-CoV-2 en pacientes que presenten datos cl3nicos del s3ndrome de Guillain-Barré con el objetivo de realizar las pruebas confirmatorias para llevar a cabo las medidas de aislamiento y de manejo oportuno para evitar la progresi3n y las complicaciones asociadas a ambas enfermedades. Las complicaciones neurol3gicas asociadas al virus SARS-CoV-2 pueden causar una discapacidad de por vida, por lo que se requiere un seguimiento a largo plazo de estos pacientes para determinar si su evoluci3n es distinta a los casos de Guillain-Barré asociados a otras etiolog3as ¹¹.

Referencias

1. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *The New England J Med.* 2012; 366(24), 2294–2304. DOI: 10.1056/NEJMra1114525
2. Alsheklee A, Hussain Z, Sultan B, Katirji B. Guillain-Barré syndrome: incidence and mortality rates in US hospitals. *Neurol.* 2008; 70(18), 1608–1613. DOI: 10.1212/01.wnl.0000310983.38724.d4
3. Wakerley BR, Yuki N. Infectious and noninfectious triggers in Guillain-Barré syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013; 9(7):627-639. DOI: <https://doi.org/10.1586/1744666X.2013.811119>
4. Dalakas MC. Guillain-Barre syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: MORE to come with myositis in the offing. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7 (5) e781. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000781
5. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand.* 2020; 142(1):14-22 DOI:10.1111/ane.13266
6. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(3):767-783. DOI:10.1016/S1474-4422(20)30221-0
7. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol.* 2020; 25;1-38 DOI: 10.1007/s00415-020-10124-x
8. Webb S, Wallace V, Martin-Lopez D, Yogarajah M. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: a newly emerging post-infectious complication *BMJ Case Rep.* 2020; 13(6):1-4 DOI: 10.1136/bcr-2020-236182
9. Uncini A, Kuwabara S. The electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes: Where do we stand? *Clin Neurophysiol.* 2018 Dec;129(12):2586-2593 DOI: 10.1016/j.clinph.2018.09.025
10. Rajabally YA, Uncini A. Outcome and its predictors in Guillain Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83(7):711-8 DOI: 10.1136/jnnp-2011-301882
11. Needham EJ, Chou SH, Coles AJ, Menon DK. Neurological Implications of COVID-19 Infections. *Neurocrit Care.* 2020; 32(3):667-671. DOI: 10.1007/s12028-020-00978-4

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

Short-segment myelitis presenting as Brown-Séguard-plus syndrome as the initial attack of multiple sclerosis

Galnares-Olalde Javier Andrés ^a✉ | Marcín-Sierra Mariana ^a | Baltodano-Canales Marvin Daniel ^b
Flores José ^c

- a. Department of Neurology. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Mexico City, Mexico.
- b. Department of Neuroradiology. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez; Mexico City, Mexico.
- c. Department of Demyelinating diseases, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Mexico City, Mexico.

Abstract

Brown-Séguard syndrome is an uncommon condition accounting incomplete spinal cord injury, manifesting as ipsilateral weakness and proprioception loss, associated with contralateral pain and temperature sensation loss. Brown-Séguard-plus syndrome (BSPS) has not quite a well-established definition, but usually is defined as a Brown-Séguard syndrome associated with clinical findings compatible with another spinal cord tract. We present a pearls & oysters article naming the most relevant findings and aspects to evaluate in this pathology, throughout a clinical case where a patient presents a Brown-Séguard-plus syndrome as the initial attack in multiple sclerosis.

Key words: Brown-Séguard-plus syndrome, short-segment myelitis, multiple sclerosis.

Correspondence

Javier Andrés Galnares Olalde. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Av. Insurgentes Sur num. 3877, Col. la Fama, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14269, Ciudad de México, México.

✉ j_galnareso@hotmail.com

Introduction

Brown-Séguard syndrome is an uncommon condition accounting incomplete spinal cord injury, manifesting as ipsilateral weakness and proprioception loss, associated with contralateral pain and temperature sensation loss. Brown-Séguard-plus syndrome (BSPS) has not quite a well-established definition. Issaivanan described BSPS as a classic Brown-Séguard syndrome associated with additional neurologic findings, which may involve autonomic symptoms (bowel or bladder dysfunction) or bilateral proprioceptive loss ² Other authors suggest the term Brown-Séguard-plus syndrome for patients that present similar but not the full characteristics of a Brown-Séguard syndrome, as a case reported with classic BSS with Horner Syndrome and bilateral extensor response ³. We report a case of a short-segment myelitis presenting as Brown-Séguard-plus syndrome as the initial attack of multiple sclerosis.

Case report

A 55-year old woman without any relevant past medical history (nor trauma) initiated with progressive right hemihypesthesia. She noticed a slight decrease in temperature sensation in her right side of the body when she was taking a shower in the morning, until she was unable to distinguish between hot and cold water in the afternoon. A week later, she noticed progressive weakness in her left arm and leg combined with sensory ataxia, until she could not lift objects nor walk. 5 days after her weakness started, she was incapable to voluntarily control her urinary sphincter. She was evaluated in the emergency room where we found left side hemiparesis with a 3/5 Medical Research Council score (Both upper and lower extremity), ipsilateral hiperreflexia and left extensor response. Regarding the sensitive examination, she had absent pain and temperature sensation in her right side of the body, a sensory level below C2, complete bilateral loss of tactile, vibratory



and position sensation and absence of voluntary urinary function. A clinical Brown-Sequard-plus syndrome was made.

Cervical magnetic resonance imaging (MRI) revealed an intramedullary lesion affecting the C2 spinal cord, comprising the left half of the spinal cord and bilateral posterior columns, with punctate gadolinium enhancement (Figure). Methylprednisolone pulses were given for 5 days (1 gram/day) with considerable improvement in both sensitive and motor functions. The patient was able to walk, regained temperature

sensation, and she also was able to control urinary and anal sphincters again. Further workup revealed present oligoclonal bands in cerebrospinal fluid and brain MRI showed several periventricular lesions with demyelinating characteristics. According to the McDonald revised criteria of 2017, the patient proved to have a clinical attack with objective clinical evidence, dissemination in space implicating a different CNS site and dissemination in time demonstrated by CSF-specific oligoclonal bands, concluding the diagnosis of multiple sclerosis¹.

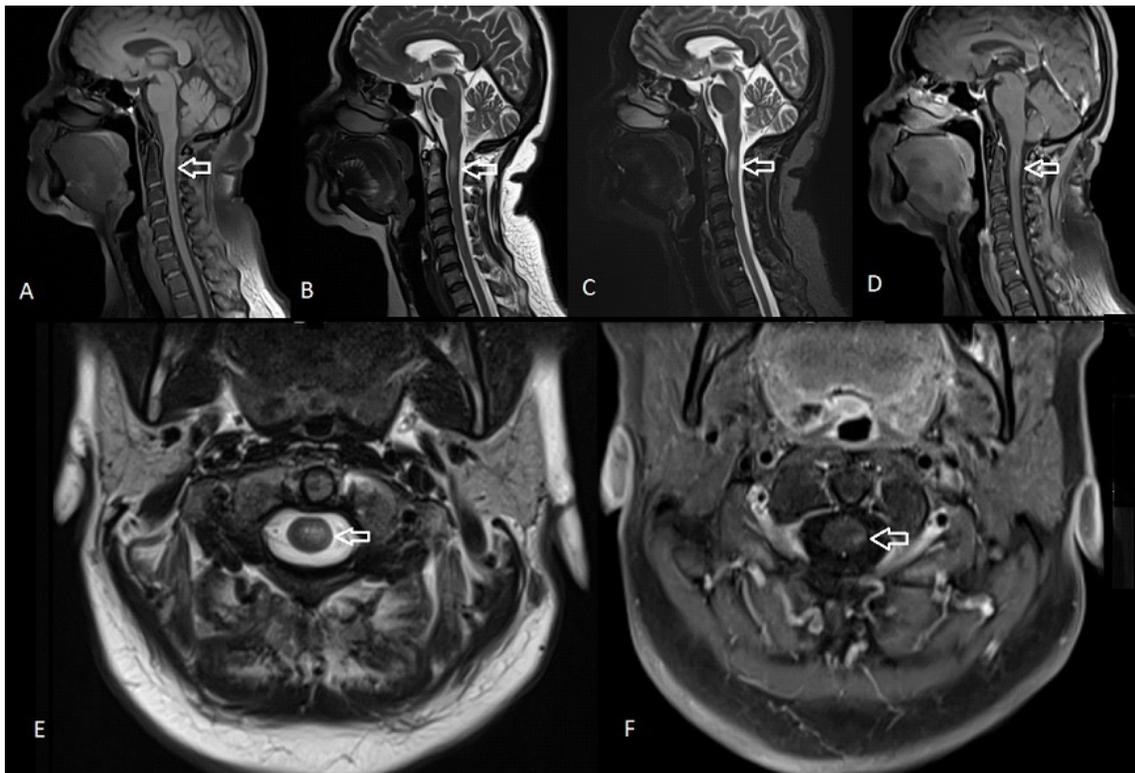


Figure. Cerebral and spine MRI. A. Sagittal T1-weighted cervical spine image reveals short segment hypointensity at the level of C2. B and C. Sagittal T2-weighted and STIR images showing short segment hyperintensity. D. Post-gadolinium linear enhancement on T1-weighted image. E. Axial T2 showing left lateral intramedullary hyperintensity and (F) punctate gadolinium enhancement on T1-weighted image.

Discussion

Short-segment myelitis (<3 vertebral segments) as the initial attack in multiple sclerosis is uncommon⁴. There are few case reports of Brown-Sequard syndrome as the initial manifestation of multiple sclerosis^{5, 6, 7}. All cases were retrospectively analyzed, because multiple sclerosis

diagnosis needs to be constructed with multiple clinical and imaging findings. Another thing to consider regarding these cases, is that the diagnostic criterion used depend the year of the case report. Although rare, the principal etiologies related to myelitis presenting as Brown-Sequard syndrome are infection with cytomegalovirus, herpes-zoster, diphtheria and tetanus vaccination, tuberculosis and syphilis^{8, 9}.

Koehler, et al. in 1986 divided clinical presentation of hemimedular syndrome as Brown-Séquard Syndrome and Brown-Séquard-Plus syndrome, and found 3 cases of association with multiple sclerosis, but with no specification on whether they considered them in the group of Brown-Séquard syndrome or Brown-Séquard-plus syndrome. The case series also considered incomplete forms of Brown-Séquard syndromes as Brown-Séquard-plus¹⁰.

One interesting point in this case is the clinical progression. The patient initiated with diminished pain and temperature sensation, which may imply that the pattern of inflammation started in the spinothalamic tract. Later, the patient presented weakness, sensory ataxia, and proprioceptive loss, implicating that inflammation probably compromised the corticospinal tract, and both posterior columns. This is interesting, because when the patient consulted with us in the emergency department, her clinical manifestations were in that moment compatible with a Brown-Séquard-plus syndrome. The clinical evolution demonstrates the demyelinating progression in time and its relationship with the clinical picture. This addresses two important questions yet to be answered: which is the more frequent clinical progression in short segment myelitis in cases with multiple sclerosis diagnosis? and does the clinical picture suggests the pattern and degree of inflammation?

Based on the different descriptions of the cases and series reviewed, we intend to propose a definition that appropriately addresses full characteristics of this syndrome. Our proposal for the clinical definition of a Brown-Séquard-plus syndrome is the picture of a classical Brown-Séquard Syndrome (ipsilateral weakness and proprioceptive loss, and contralateral pain and temperature sensation loss) plus symptoms and/or signs of other spinal cord pathway affection. This may include the sympathetic pathway (ipsilateral Horner syndrome), the contralateral posterior columns (bilateral proprioceptive loss), contralateral corticospinal pathway (bilateral weakness) and autonomic pathways implicating bowel and bladder function (urinary retention and bowel disfunction).

This definition intends to name appropriately certain medullary syndromes that don't fulfill criteria neither for complete medullary syndrome nor for a classical Brown-Séquard syndrome.

Conclusion

Clinical diagnosis of Brown-Séquard-plus syndrome includes a classical Brown-Séquard syndrome (ipsilateral weakness and proprioception loss, associated with contralateral pain

and temperature sensation loss) plus another clinical sign or symptom that implies another spinal cord tract affection. Sclerosis multiple should always be considered as part of the etiological workup in patients with subacute-onset Brown-Séquard-plus syndrome without trauma history.

References

1. Thompson A, Banwell B, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–73. DOI: [10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
2. Issaivanan M, Nhlane N, Shukla M, et al. Brown-Séquard-plus Syndrome Because of Penetrating Trauma in Children. *Pediatr Neurol*. 2010; 43(1):57–60. DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2010.03.016](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.03.016)
3. McCarron M, Flynn P, Pang K, et al. Traumatic Brown-Séquard-plus syndrome. *Arch Neurol*. 2001; 58: 1470-1472.
4. Pandey S, Garg R, Malhotra H, et al. Etiologic spectrum and prognosis in noncompressive acute transverse myelopathies: An experience of 80 patients at a tertiary care facility. *Neurol India* 2018; 66:65-70. DOI: [10.4103/0028-3886.222877](https://doi.org/10.4103/0028-3886.222877)
5. Ralot TK, Singh R, Bafna C, et al. Brown-Séquard syndrome as a first presentation of multiple sclerosis. *Malays J Med Sci*. 2017;24(4):106–110. DOI: [10.21315/mjms2017.24.4.13](https://doi.org/10.21315/mjms2017.24.4.13)
6. Kraus JA, Stuper BK, Berlitt P. Multiple sclerosis presenting with a Brown-Séquard syndrome. *J Neurol Sci*. 1998; 156:112–113. DOI: [10.1016/s0022-510x\(98\)00016-1](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(98)00016-1)
7. Ozaki I Suzuki C, Baba M, et al. Multiple sclerosis manifesting as a Brown-Séquard syndrome. *European Journal of Neurology*. 2003; 10, 187–192. https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00502_4.x
8. Dubey D, Modur P. Teaching NeuroImages: Partial Brown-Séquard syndrome. A rare presentation of CMV myelitis. *Neurology resident & Fellow section*. 2014: e80-e81 DOI: [10.1212/WNL.0000000000000678](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000678)
9. Hosaka A, Nakamagoe K, Watanabe M, et al. Magnetic Resonance Images of Herpes Zoster Myelitis Presenting With Brown-Séquard Syndrome. *Arch Neurol*. 2010; 67 (4): 506. DOI: [10.1001/archneurol.2010.45](https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.45)
10. Koehler P, Endtz L. The Brown-Séquard Syndrome – True or false? *Arch Neurol* 1986; 43:921-924. DOI: [10.1001/archneur.1986.00520090051015](https://doi.org/10.1001/archneur.1986.00520090051015)

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias