

México

# ARCHIVOS DE NEUROCIENCIAS

ISSN 1028-5938

Volumen 27 Número 1 año 2022

**EDITOR EN JEFE**

Jesús Ramírez Bermúdez

**Co-EDITOR**

Iván Pérez Neri

**GESTORA EDITORIAL**

Luisa Manrique Carmona

**AUDITORA INTERNA**

Fabiola Eunice Serrano Arias

**CORRECCIÓN DE ESTILO Y TRADUCCIÓN**

Mariela Elizabeth Pérez Castañeda

## CONTENIDO

- Validación y estandarización de pruebas neuropsicológicas para la evaluación de praxias y gnosias en estudiantes universitarios (Evaluación de praxias y gnosias)
- Detección de trastornos del espectro autista mediante el cuestionario M-CHAT R/F: necesidad de considerar aspectos socio-culturales y de lenguaje
- Descripción de los centros de referencia de pacientes con epilepsia para la implementación del Proyecto TeleECHO en un Instituto Nacional de Salud
- Enfermedad de Fabry y Enfermedad Vascular Cerebral
- Fellowship training: a collateral damage of Covid-19 pandemic
- Tolosa-Hunt syndrome associated with coronavac / Sinovac vaccination against Covid-19



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE  
NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
MANUEL VELASCO SUÁREZ



# Directorio

**Dr. Ángel Antonio Arauz Góngora**  
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 en Jefe

**Jesús Ramírez Bermúdez**

## Co-editor

**Iván Pérez Neri**

Luisa Manrique Carmona  
**Gestora editorial**

Fabiola Eunice Serrano Arias  
**Auditora interna**

Mariela Elizabeth Pérez Castañeda  
**Corrección de estilo y traducción**

## Editores eméritos

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

## Derechos de autor y derechos conexos

Archivos de Neurociencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, volumen 27, número 1, año 2022; es una publicación trimestral editada por el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, a través de la Dirección de Enseñanza en Avenida Insurgentes Sur número 3877, Colonia La Fama, Alcaldía Tlalpan, CP. 14269, Ciudad de México. Sitio web: <https://archivosdeneurociencias.org>; correo electrónico: [publicaciones@inn.edu.mx](mailto:publicaciones@inn.edu.mx). Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2021-113012585600-102, ISSN 1028-5938, ISSN 0187-4705, e-ISSN (en trámite), otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. La última actualización de este número a cargo del director de Reserva de Derechos Alberto Arenas Badillo, con domicilio en calle Puebla número 143, Col. Roma, Alcaldía Cuauhtémoc, CP. 06700, Ciudad de México. Editor responsable: Dr. Jesús Ramírez Bermúdez, correo electrónico: [publicaciones@inn.edu.mx](mailto:publicaciones@inn.edu.mx). Teléfono: (55) 56 06 38 22, extensión 3009. Fecha de la última actualización de este número 30 de noviembre 2021.

Los conceptos, procedencia y exactitud de los datos en los escritos publicados son responsabilidad exclusiva de sus autores.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Esta obra está bajo una licencia de acceso abierto Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0) que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el trabajo original sea correctamente citado. No se permite la reutilización comercial.

© Los autores 2022 | Datos Legales | ISSN versión impresa 1028-5938 | ISSN 0187-4705 | e-ISSN en trámite

# Contenido

- 1** Validación y estandarización de pruebas neuropsicológicas para la evaluación de praxias y gnosias en estudiantes universitarios (Evaluación de praxias y gnosias) Pag. 5  
*Puerta-Lopera Isabel Cristina, Dussán-Lubert Carmen, Montoya-Londoño Diana Marcela, Landínez-Martínez Daniel, Pérez-Parra Julio Ernesto*
- 2** Detección de trastornos del espectro autista mediante el cuestionario M-CHAT R/F: necesidad de considerar aspectos socio-culturales y de lenguaje Pag. 16  
*Martí C. Dominique, Aranda Waldo, Eblen-Zajjur Antonio*
- 3** Descripción de los centros de referencia de pacientes con epilepsia para la implementación del Proyecto TeleECHO en un instituto nacional de salud Pag. 23  
*Santos-Peyret Andrea S., Crail-Meléndez Daniel, Sebastián-Díaz Mario A., Velasco-Vázquez Carmen, Del Río-Quiñones Manuel Alejandro, Gómez-Figueroa Enrique, Reséndiz-Aparicio Juan Carlos, Rubio-Donnadieu Francisco, Martínez-Juárez Iris E.*
- 4** Enfermedad de Fabry y Enfermedad Vascul ar Cerebral Pag. 29  
*Pérez-Jovel Enrique, Cano-Nigenda Vanessa, Manrique-Otero Diana, Castellanos-Pedroza Enrique, Aguilar-Parra Lilia Georgina, Javier Andrés Galnares-Olalde, Arauz Antonio*
- 5** Fellowship training: a collateral damage of Covid-19 pandemic Pag. 39  
*Rodríguez-Violante Mayela, Abundes-Corona Arturo, Cervantes-Arriaga Amin*
- 6** Tolosa-Hunt syndrome associated with Coronavac / Sinovac vaccination against Covid-19 Pag. 42  
*Molina-Martínez Rodolfo Pedro, Vega-Moreno Daniel Alejandro, Ochoa-Mena José Darío, López-Zapata María del Rosario, García-González Ulises*

# Validación y estandarización de pruebas neuropsicológicas para la evaluación de praxias y gnosias en estudiantes universitarios (Evaluación de praxias y gnosias)

Puerta-Lopera Isabel Cristina<sup>1</sup> | Dussán-Lubert Carmen<sup>2</sup> | Montoya-Londoño Diana Marcela<sup>3</sup>  
Landínez-Martínez Daniel<sup>4</sup> | Pérez-Parra Julio Ernesto<sup>5</sup>✉

1. Vicerrectora de investigaciones, Universidad Católica Luis Amigó, Colombia.
2. Departamento de Matemáticas, Universidad de Caldas, Colombia.
3. Departamento de Estudios Educativos, Universidad de Caldas, Colombia.
4. Universidad Católica Luis Amigó y Universidad de Manizales, Colombia.
5. Departamento de Movimiento Humano, Universidad Autónoma de Manizales, Colombia.

## Correspondencia

Julio Ernesto Pérez-Parra  
Departamento de Movimiento Humano,  
Universidad Autónoma de Manizales,  
Colombia.

✉ [jeperez@autonoma.edu.co](mailto:jeperez@autonoma.edu.co)

## Resumen

**Introducción:** las praxias y gnosias se encuentran entre las funciones cognitivas menos estudiadas, lo cual puede deberse a que la literatura especializada se centra en su estudio ante lesiones cerebrales, y no desde una perspectiva de la normalidad.

**Objetivo:** describir los resultados de un estudio de validación y estandarización de pruebas para la evaluación de praxias y gnosias.

**Material y métodos:** se evaluaron 208 estudiantes universitarios sanos. Se validaron y estandarizaron las siguientes pruebas: Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth (copia) y Test de retención visual, discriminación visual y juicio de orientación de líneas de Benton. Se realizaron las siguientes pruebas y análisis: validez de apariencia (juicio de expertos), validez de contenido (análisis factorial), validez de criterio concurrente (coeficiente de correlación), consistencia interna (coeficiente Omega), y confiabilidad intra e interevaluador (proporción de aciertos, coeficiente de correlación y comparación de medianas pareadas).

**Resultados:** se evidenció adecuada validez de contenido en todas las pruebas; adecuada validez de criterio en las medidas de evaluación de las praxias; baja validez de criterio, consistencia interna y confiabilidad test–retest para las pruebas de gnosias y praxias.

**Conclusiones:** es recomendable utilizar el test más apropiado para el contexto cultural en el que se aplica, así como el uso de instrumentos estandarizados para la población objetivo.

**Palabras clave:** praxias, gnosias, adulto joven, pruebas neuropsicológicas, reproducibilidad de resultados, estándares de referencia.



## Introducción

Las funciones mentales, como sistemas funcionales complejos, no se localizan en zonas restringidas de la corteza o en grupos celulares aislados, sino que están organizadas en sistemas de zonas que trabajan concertadamente. Cada una de estas zonas ejerce su papel dentro del sistema funcional complejo, y pueden estar situadas en áreas completamente diferentes, muy distantes entre sí, en el cerebro;<sup>1</sup> estos sistemas representan la base de las gnosias y praxias. Los términos gnosia y praxia fueron acuñados por Ludwig Ebbinghaus, neurólogo alemán considerado el padre de la neuroanatomía, y posteriormente fueron adoptados por Hugo Liepmann en la descripción psicológica de la agnosia y la apraxia.<sup>2</sup>

Luria afirmó previamente que, en el caso de las gnosias, la principal aportación es realizada por la segunda unidad funcional del cerebro, cuya función primaria es la recepción, el análisis y el almacenamiento de la información.<sup>3</sup> Esta unidad se localiza en las regiones laterales de la neocorteza en la superficie convexa de los hemisferios, de la que ocupa las regiones posteriores, incluyendo las regiones visual (occipital), auditiva (temporal) y sensorial general (parietal). Desde esta perspectiva, las gnosias se definen como la capacidad para reconocer un estímulo, independientemente de si es adecuada la sensación del mismo; así entendido, representa la capacidad para transformar la sensación en una percepción.<sup>4</sup> Por tal razón, en un diagnóstico de agnosia, a pesar de que un sujeto pueda ver, oír y sentir, no puede reconocer estímulos visuales, auditivos o táctiles. No es posible hablar de gnosias sin una habilidad cognitiva relacionada, las praxias. Estas constituyen la habilidad de realizar un movimiento programado y organizado en una secuencia definida, con una finalidad determinada y ejecutada de forma intencional y coordinada.<sup>5</sup> En este sentido, se podría afirmar que no hay praxias sin gnosias, es decir, no hay ejecución intencional, adaptada, efectiva y eficiente sin la previa o simultánea representación mental de la acción. Las praxias son consideradas un proceso complejo integrativo entre el conocimiento de algo y su representación y las acciones correspondientes, de modo que resulten adecuadas y eficientes para su exteriorización adaptativa.<sup>6</sup>

Con respecto a los estudios recientes sobre el tema, en el caso colombiano, Ardila et al. estandarizaron el test de la figura compleja de Rey-Osterrieth para la evaluación de gnosias y praxias mediante dos estudios normativos.<sup>7</sup> En el primero se analizó la influencia del nivel educativo de los participantes: la prueba se aplicó a dos grupos de

100 sujetos diferentes (escolarizados y no escolarizados). A su vez, los sujetos fueron divididos por género y edad en cinco rangos etarios: 16-25, 26-35, 36-45, 46-55, 56-65.

En el segundo se analizó la influencia de la edad en el desempeño en la prueba. Para esta fase se tuvieron en cuenta 346 sujetos (con y sin daño cerebral) mayores de 55 años. En dicha estandarización se expusieron datos normativos para cada una de las pruebas según edad, años de escolarización y diferencias por sexo. Además, se integraron resultados en población con daño cerebral.<sup>7</sup>

Destaca también la estandarización denominada Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI)<sup>8</sup>, realizada con niños de entre 5 y 16 años de México y Colombia, en la que se crearon y estandarizaron tareas de habilidades viso-constructivas relacionadas con copia de figuras, de figura compleja y de figura humana. En términos de percepción visual se realizaron tareas de imágenes superpuestas, imágenes borrosas, cierre visual e integración de objetos. A nivel de habilidades espaciales se realizaron tareas de comprensión y expresión derecha-izquierda, dibujos desde ángulos diferentes, orientación de líneas y ubicación de coordenadas. Se presentaron normas para cada tarea de acuerdo con el rango de edad.<sup>8</sup>

Otro estudio, con 141 niños de Bucaramanga (Colombia) de ambos sexos, de entre 9 a 16 años,<sup>9</sup> estandarizó los test de retención visual y orientación de líneas de Benton y el test de la figura compleja de Rey-Osterrieth (Puntaje de copia). Se presentó un análisis por edad según dos grupos, el primero de 9 a 12 años y el segundo de 13 a 16. Se reportaron datos normativos según edad, nivel de escolaridad y sexo.

En el proyecto Neuronorma<sup>10</sup> se trabajó con una muestra de 179 sujetos normales y se obtuvieron datos normativos en población española entre 18 y 49 años; se aplicaron test neuropsicológicos de uso extendido: juicio y orientación de líneas de Benton, test de la figura compleja de Rey-Osterrieth y algunas subpruebas de la batería de percepción espacial y visual de objetos. Se registraron datos demográficos y características socioculturales y se describieron datos normativos por edad, escolaridad y género.<sup>10</sup>

Más recientemente, en la investigación Neuropsicología, realizada en Colombia con 1425 personas sanas mayores de edad, se estandarizó la prueba de la figura compleja de Rey-Osterrieth. Se establecieron normas según edad, escolaridad, y sexo.<sup>11</sup> La estandarización de pruebas neuropsicológicas y

psicológicas, en determinados rangos de edad, y contextos sociales y culturales, resulta indispensable para caracterizar de forma más precisa la población objetivo, es el caso de la población universitaria, que se caracterizó en la presente investigación en cuanto a su funcionamiento cognitivo. La finalidad es contar con datos normativos precisos, propios del medio urbano, con el objetivo de describir perfiles de funcionamiento cognitivo mucho más pertinentes con la realidad de los jóvenes de la ciudad, hacia el diseño de propuestas de evaluación y acciones de intervención pensadas a partir de las características específicas del contexto de los jóvenes evaluados.

En 2021, Manizales, Colombia, era una ciudad universitaria de 450.074 habitantes, de los cuales 76.251 estaban en el rango de 16 a 26 años (17% de la población).<sup>12</sup> Tenía con una población universitaria de 61.662 estudiantes, 84% de ellos matriculados en modalidad presencial y 83% en programas de pregrado. De esta manera, la ciudad contaba con once estudiantes universitarios por cada 100 habitantes.<sup>13</sup> Estas cifras resaltan la importancia de la caracterización neuropsicológica de la población objeto de estudio.

La presente investigación tuvo como objetivos validar y estandarizar en estudiantes universitarios entre los 16 y 26 años de la ciudad de Manizales, Colombia, las siguientes pruebas: test de la figura compleja de Rey-Osterrieth, y los test de retención visual, discriminación visual y orientación de líneas de Benton.

## Material y métodos

Este estudio es parte de un macroproyecto, en el cual se validaron y estandarizaron otras funciones neuropsicológicas en la misma población, tales como atención, lenguaje, memoria y autoconcepto.<sup>14-17</sup>

El estudio fue aprobado por la Universidad de Caldas, Colombia (código 0201712) y siguió los lineamientos de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud Colombiano que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

### Muestra

Se realizó un estudio de validación con 208 estudiantes voluntarios de la Universidad de Caldas y la Universidad de Manizales, Colombia, con un promedio de edad de 21 años (DE 2,8 años). Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: edad entre 16 y 26 años, ausencia de

alteraciones neurológicas, psiquiátricas o fracaso escolar; y manifestación del consentimiento informado. Se excluyeron voluntarios por alguno de los siguientes criterios: trastornos en el neurodesarrollo; historia clínica con signos y síntomas de deterioro cognitivo focal o difuso; antecedentes de enfermedades del sistema nervioso central con dificultades neuropsicológicas; trastorno perceptivos visuales, auditivos y/o motores que limiten la evaluación neuropsicológica; presencia de enfermedades sistémicas agudas o crónicas no controladas que interfieran con la evaluación neuropsicológica; antecedentes de abuso de alcohol o drogas en los últimos 5 años, y antecedentes o presencia de trastorno psiquiátrico mayor.

**Cálculo del tamaño muestral.** Para las pruebas de análisis correlacional (validez concurrente y confiabilidad intra e inter-evaluador) se aplicó el criterio de Hernández-Sampieri y colaboradores (2010) para una correlación mínima esperada de 0,21<sup>18</sup>, con un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico de 85%, para una muestra mínima de 201 participantes.

Para las pruebas de confiabilidad se calcularon 7 participantes por cada ítem, tomando como referencia los instrumentos con más reactivos: test de retención visual de Benton (30 diseños) y test de orientación de líneas de Benton (30 estímulos), para una muestra calculada de 210 participantes.

### Instrumentos

a. Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth: fue desarrollado por Rey y elaborado por Osterrieth,<sup>19,20</sup> y traducido al inglés por Corwin y Bylsma.<sup>21</sup> Evalúa una gran variedad de procesos cognitivos, incluyendo la planeación, las habilidades organizacionales, las estrategias de resolución de problemas, así como las funciones perceptuales, motoras y la memoria episódica.<sup>22-25</sup> Consta de 18 elementos.

b. Test de retención visual de Benton: es una prueba administrada individualmente para personas de ocho años en adelante, que evalúa la percepción visual, memoria visual y habilidades viso-construccionales. Está compuesta por 3 conjuntos o formas de 10 diseños (8,5×5,5 pulgadas) que miden las habilidades visuales y de memoria del examinado, así como un conjunto de diseños alternativos para pruebas repetidas. Al examinado se le entrega un folleto que contiene 10 páginas en blanco en las cuales reproducen los diseños. Existen dos formas de administración: dibujo o respuestas de múltiple elección. El requisito del dibujo contiene 3 formas alternas (C, D y E). Cada forma esta compuesta de 10 diseños; los primeros dos consisten en una

figura geométrica, y los restantes en dos figuras principales y una figura más pequeña. Hay cuatro tipos principales de administración. En el tipo de administración A, que es el tipo más estandarizado, cada diseño se presenta por 10 segundos y luego se retira, inmediatamente después se le pide al sujeto que reproduzca el dibujo de memoria a su propio ritmo en una hoja de papel. El tipo de administración B es similar al de A excepto que cada diseño se presenta por 5 segundos. El tipo de administración C (Copia) requiere que el sujeto copie cada uno de los diseños sin retirar el estímulo de la vista. En el tipo de administración D cada diseño se presenta por 10 segundos y el sujeto debe reproducirlo después de una demora de 15 segundos. En la presente investigación se empleó la forma de administración A.<sup>26,27</sup>

c. Test de juicio de orientación de líneas de Benton: es una prueba de 30 estímulos que permite evaluar por confrontación visual las relaciones espaciales entre segmentos de líneas,<sup>28-29</sup> por lo que se considera una medida de percepción viso-espacial. La tarea implica que, en cada ítem, el evaluado empareje un par de líneas con 2 de las 11 líneas que se presentan en un modelo en forma semicircular.<sup>29</sup> La puntuación se basa en la suma de la cantidad de reactivos en los cuales hubo una respuesta correcta para las dos líneas.<sup>27</sup>

d. Test de discriminación visual de formas: es una prueba breve que consiste en 16 reactivos de múltiple respuesta,<sup>28</sup> y que requiere de la habilidad de escaneo y discriminación visual compleja, pero no de memoria.<sup>30</sup> Los participantes deben mantener su atención visual durante dicho proceso de búsqueda.<sup>28</sup> Cada sección consiste en un estímulo de respuesta múltiple con 4 opciones, cada estímulo contiene dos figuras principales y una más pequeña. Los cuatro estímulos indican: 1. reproducción correcta de la figura original (correcta); 2. rotación (desplazamiento) de la figura (patrón de error); 3. rotación de la figura principal; o 4. distorsión de la figura principal. La puntuación total consiste en darle a cada respuesta correcta dos puntos y, si se presenta un error periférico, un punto; otro tipo de errores obtienen 0 puntos. La puntuación máxima son 32 puntos.

#### Plan de análisis

- La normalidad de los datos se estableció con la prueba de Shapiro Wilk.
- Validez de apariencia: se trabajó con el juicio de cinco expertos en neuropsicología, mediante metodología de consenso. Se sometieron a discusión los instrumentos y pruebas previamente seleccionadas.

- Validez de contenido: se realizó un análisis factorial de componentes principales con rotación oblimin con Kaiser y de número máximo de interacciones para convergencia de 25. Se cumplieron satisfactoriamente las condiciones de adecuación muestral ( $KMO=.85$ ) y esfericidad ( $p<.0001$ ). Las pruebas fueron aplicadas a un grupo de 50 personas para determinar su correcto entendimiento, corregir dificultades en el lenguaje y establecer criterios de aplicación y calificaciones estándar.
- Validez de criterio concurrente: se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman, pues las variables no se distribuyen normalmente. Se comparó el desempeño de los estudiantes en TFCRO, TRVB, TOLB y TDVB, contra el desempeño obtenido por los estudiantes en diferentes tareas de criterio tomadas de la Batería Neuropsi,<sup>31</sup> y algunas subpruebas de la Batería Diagnóstico Neuropsicológico de Adultos (DNA).<sup>32</sup> En el caso de la copia de TFCRO<sup>15</sup>, se empleó como criterio la tarea de codificación – proceso visoespacial copia de una figura compleja.<sup>31</sup> Para las tareas TRVB, TOLB y TDVB se utilizaron como tareas criterio los subtest de percepción y orientación espacial de evaluación del área visoespacial de la Batería Diagnóstico Neuropsicológica de Adultos (DNI).<sup>32</sup>
- Consistencia interna con el coeficiente Omega;
- Confiabilidad intra e inter-evaluador: consistencia relacionada con el tiempo de aplicación (test-retest) y la aplicación por diferentes evaluadores. Se llevó a cabo mediante la proporción de aciertos, la prueba de Wilcoxon para medianas pareadas y el coeficiente de correlación de Spearman. Para la confiabilidad intra-evaluador, de los 208 estudiantes se seleccionaron aleatoriamente 50, a los que se les aplicó el test nuevamente 4 meses después.
- Se trabajó el porcentaje de aciertos (pre y post) para cada ítem mediante el uso de la proporción binomial p. Se estableció como aceptable una diferencia entre las respuestas hasta del 20%. Adicionalmente, se comparó el pretest y posttest mediante la prueba de Wilcoxon para medianas pareadas y el coeficiente de correlación de Spearman.
- Baremos para cada una de las pruebas: se calcularon los datos normativos para cada una de las pruebas. Se presentan puntuaciones directas y percentiles. Primero se estableció la normalidad de los datos y de acuerdo con ello se comparó por género si existía diferencia en las respuestas medias (mediante la prueba t de Student o la U de Mann-Whitney). No se encontraron diferencias en la mayoría de las tareas para evaluar praxias y gnosias, a excepción del TOLB. Por lo tanto, únicamente para esta variable, se muestra el baremo discriminado por género.

## Resultados

**Validez de apariencia.** Los cinco expertos en neuropsicología consensuaron la utilidad, relevancia y relación con el objetivo planteado de los instrumentos y pruebas preseleccionadas, por lo cual se utilizaron los siguientes instrumentos con sus correspondientes tareas e ítems:

Praxias:

Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth - TFCRO

-Puntuación copia - TFCRO PC

-Tiempo de copia - TFCRO TC

-Tiempo de memoria - TFCRO TM

-Puntuación media diferida - TFCRO PMD

Gnosias:

Test de discriminación visual de Benton - TDVB

-Puntaje total - TDVB TP

Test de orientación de líneas de Benton - TOLB

-Total, correctas - TOLB TC

Test de retención visual de Benton - TRVB

-Forma C - TRVB FC

-Forma D - TRVB FD

-Forma E - TRVB FE

-Total, respuestas correctas - TRVB TRC

**Validez de contenido.** Se trabajó análisis factorial de componentes principales, encontrando para las gnosias que los dos primeros ejes factoriales retienen un 64,2% de varianza total y que el TRVB satura el primer eje, mientras que TOLB lo hace en el segundo eje (Tabla 1).

Para las praxias se encontró nuevamente que los dos primeros factores explicaban un 62,9% de varianza total y que el puntaje de la copia y el de la memoria diferida explican el eje 2, a su vez, los tiempos de memoria diferida y de la copia lo hacen **con** relación al primer eje (Tabla 1).

**Validez de criterio concurrente.** Con excepción del TFCRO vs. Codificación (praxias), no se evidenciaron correlaciones significativas entre las pruebas evaluadas con las baterías referentes (Tabla 2).

**Consistencia interna.** La Tabla 3 muestra adecuados coeficientes Omega para las tareas de los procesos cognitivos de praxias y gnosias, con mayor homogeneidad en estas últimas.

**Confiabilidad intra-evaluador (test-retest).** El porcentaje de aciertos muestra concordancias superiores al 60% en la mayoría de los ítems evaluados, lo que indica que los resultados de las escalas aplicadas en diferentes momentos permanecen estables. En la mayoría de subpruebas, las diferencias entre medianas y las correlaciones fueron

estadísticamente significativas, lo que indica una adecuada concordancia test-retest o confiabilidad intraevaluador (Tabla 4).

**Tabla 1.** Saturación de los factores para validez de contenido

Proceso	Ítem	Factor 1	Factor 2
Gnosias	TDVB TP	0,011	0,845
	TRVB FC	0,766	-0,161
	TRVB FD	0,688	-0,005
	TRVB FE	0,744	-0,026
	TRVB TRC	0,991	-0,081
	TOLB TC	0,347	0,625
	<b>% varianza explicada</b>	<b>45,2</b>	<b>19,0</b>
	<b>% varianza acumulada</b>	<b>45,2</b>	<b>64,2</b>
Praxias	TFCRO PC	-0,297	-0,684
	TFCRO TC	-0,818	0,245
	TFCRO TM	-0,814	0,250
	TFCRO PMD	-0,315	-0,640
	<b>% varianza explicada</b>	<b>37,9</b>	<b>37,9</b>
	<b>% varianza acumulada</b>	<b>25,0</b>	<b>62,9</b>

Abreviaturas. **TDVP:** Test de discriminación visual de Benton; **TRVB:** Test de retención visual de Benton; **TOLB:** Test de orientación de líneas de Benton; **TFCRO:** Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth; **TP:** puntaje total; **FC:** forma C; **FD:** forma D; **FE:** forma E; **TRC:** total respuestas correctas; **TC:** total correctas; **PC:** puntuación copia; **TC:** tiempo de copia; **TM:** tiempo de memoria; **PMD:** puntuación media diferida.

**Tabla 2.** Coeficientes de correlación para validez de criterio concurrente

Proceso	Ítems cruzados	Spearman	pValor
Gnosias	TDVB TP – Área visoespacial. Percepción visual	-0,172	0,232
	TOLB TC – Área visoespacial. Percepción visual	-0,083	0,566
	TRVB FC – Área visoespacial. Percepción visual	-0,002	0,991
	TRVB FD – Área visoespacial. Percepción visual	-0,053	0,712
	TRVB FE – Área visoespacial. Percepción visual	0,053	0,713
	TRVB TRC – Área visoespacial. Percepción visual	0,064	0,657
	TDVB TP – Orientación espacial	-0,017	0,906
	TOLB TC – Orientación espacial	0,161	0,263
	TRVB FC – Orientación espacial	0,122	0,396
	TRVB FD – Orientación espacial	0,233	0,103
Praxias	TRVB FE – Orientación espacial	0,191	0,183
	TRVB TRC - Orientación espacial	0,261	0,068
	TFCRO PC - Codificación	0,296	0,037
	TFCRO TC - Codificación	0,022	0,880

Abreviaturas. **TDVP:** Test de discriminación visual de Benton; **TRVB:** Test de retención visual de Benton; **TOLB:** Test de orientación de líneas de Benton; **TFCRO:** Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth; **TP:** puntaje total; **FC:** forma C; **FD:** forma D; **FE:** forma E; **TRC:** total respuestas correctas; **TC:** total correctas; **PC:** puntuación copia; **TC:** tiempo de copia; **TM:** tiempo de memoria; **PMD:** puntuación media diferida.

**Tabla 3.** Coeficiente Omega para consistencia interna

Proceso	Ítem	Valor coeficiente
Gnosias	TDVB TP, TOLB TC, TRVB FC, TRVB FD, TRVB FE, TRVB TRC	0,79
Praxias	TFCRO PC, TFCRO TC, TFCRO TM, TFCRO PMD	0,67

Abreviaturas. **TDVP:** Test de discriminación visual de Benton; **TRVB:** Test de retención visual de Benton; **TOLB:** Test de orientación de líneas de Benton; **TFCRO:** Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth; **TP:** puntaje total; **FC:** forma C; **FD:** forma D; **FE:** forma E; **TRC:** total respuestas correctas; **TC:** total correctas; **PC:** puntuación copia; **TM:** tiempo de copia; **PM:** tiempo de memoria; **PMD:** puntuación media diferida.

**Tabla 4.** Concordancia test–retest para confiabilidad intra-evaluador

Proceso cognitivo	Ítem	Porcentaje de aciertos	pValor diferencia de medianas	Coefficiente correlación de Spearman	pValor coeficiente
Gnosias	TDVB TP	0,68	0,109	0,389	<0,01
	TRVB FC	0,80	0,000	0,058	0,695
	TRVB FD	0,80	0,004	0,283	0,052
	TRVB FE	0,78	0,340	0,168	0,253
	TRVB TRC	0,76	0,007	0,235	0,099
	TOLB FH	0,80	0,001	0,579	<0,01
Praxias	TFCRO PC	0,66	0,662	0,195	0,174
	TFCRO TC	0,24	0,001	0,451	<0,01
	TFCRO TM	0,60	0,253	0,430	<0,01
	TFCRO PMD	0,78	0,000	0,105	0,467

Abreviaturas. **TDVP:** Test de discriminación visual de Benton; **TRVB:** Test de retención visual de Benton; **TOLB:** Test de orientación de líneas de Benton; **TFCRO:** Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth; **TP:** puntaje total; **FC:** forma C; **FD:** forma D; **FE:** forma E; **TRC:** total respuestas correctas; **TC:** total correctas; **PC:** puntuación copia; **TM:** tiempo de copia; **PM:** tiempo de memoria; **PMD:** puntuación media diferida.

**Confiabilidad inter-evaluador (aplicación por distintos evaluadores).** Todas las pruebas mostraron una muy buena concordancia entre evaluadores, lo que indica la equivalencia de las mediciones por diferentes evaluadores, aunque en el TOLB las medianas muestran mediciones divergentes (Tabla 5).

**Baremos.** En las Tablas 6 y 7 se muestran los datos normativos para la población estudiada: puntuaciones directas y percentiles. No se evidenciaron efectos techo o piso significativos que ameritaran análisis posteriores. Como se mencionó en la sección de métodos, solo la prueba TOLB-Tiempo de copia se discrimina por género, puesto que en las demás pruebas no se encontraron diferencias significativas ( $p > 0,050$ ).

**Tabla 5.** Confiabilidad relacionada con la aplicación por diferentes evaluadores (confiabilidad inter-evaluador)

Proceso cognitivo	Dos evaluadores	Porcentaje de aciertos	pValor diferencia de medianas	Coefficiente correlación de Spearman	pValor coeficiente
Gnosias	TDVB TP	0,977	1,000	0,995	0,000
	TRVB FC	0,849	0,000	0,912	0,000
	TRVB FD	0,822	0,000	0,929	0,000
	TRVB FE	0,826	0,000	0,913	0,000
	TRVB TRC	0,730	0,000	0,942	0,000
	TOLB FH	0,973	0,152	0,992	0,000
	TOLB FV	0,977	0,506	0,996	0,000
	TOLB TC	0,954	0,134	0,997	0,000
Praxias	TFCRO PC	0,931	0,533	0,833	0,000
	TFCRO TC	0,969	0,782	1,000	0,000
	TFCRO TM	0,958	0,488	0,956	0,000
	TFCRO PMD	0,865	0,231	0,451	0,000

Abreviaturas. **TDVP:** Test de discriminación visual de Benton; **TRVB:** Test de retención visual de Benton; **TOLB:** Test de orientación de líneas de Benton; **TFCRO:** Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth; **TP:** puntaje total; **FC:** forma C; **FD:** forma D; **FE:** forma E; **TRC:** total respuestas correctas; **TC:** total correctas; **PC:** puntuación copia; **TM:** tiempo de copia; **PM:** tiempo de memoria; **PMD:** puntuación media diferida.

**Tabla 6.** Test figura compleja de Rey y test discriminación visual de formas de Benton. Puntuaciones directas y percentiles para estudiantes universitarios entre 16 y 26 años

Percentil	Puntuación directa				
	TFCRO PC	TFCRO TC	TFCRO TM	TFCRO PMD	TDVB TP
99	36	370	269	36	-
95	36	255	187	34	-
90	36	193	168	33	-
85	36	171	152	32	-
80	36	153	147	30	-
75	36	138	138	30	32
70	36	133	131	28	31
65	36	125	124	27	-
60	36	120	117	27	-
55	36	115	111	26	-
50	36	112	106	26	30
45	35	108	102	25	-
40	35	100	98	24	29
35	35	98	94	23	-
30	35	94	88	22	28
25	34	90	84	21	27
20	34	87	79	20	-
15	33	84	70	20	26
10	32	77	62	18	24
5	31	61	54	16	22
1	28	49	36	10	17
N	208	208	208	208	207
Media	34,8	126,7	115,5	26,4	28,7
Desviación estándar	1,9	63,5	59,1	16,9	3,4

Abreviaturas. **TFCRO:** Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth; **TDVP:** Test de discriminación visual de Benton; **PC:** puntuación copia; **TC:** total correctas; **TM:** tiempo de copia; **PM:** tiempo de memoria; **PMD:** puntuación media diferida; **TP:** puntaje total.

**Tabla 7.** Test retención visual del Benton (TRVB) y Test juicios de orientación de líneas de Benton (TOLB). Puntuaciones directas y percentiles para estudiantes universitarios entre 16 y 26 años

Percentil	Puntuación directa					
	TRVB Forma C	TRVB Forma D	TRVB Forma E	TRVB Total respuestas correctas	TOLB TC Mujeres	TOLB TC Hombres
99	-	-	-	30	56	60
95	-	-	-	29	55	58
90	10	-	-	-	54	56
85	-	10	-	28	53	56
80	-	-	-	-	52	55
75	-	-	-	27	51	54
70	-	9	10	-	50	52
65	9	-	-	26	49	52
60	-	-	-	-	48	51
55	-	-	-	-	47	50
50	-	-	-	25	46	49
45	-	8	9	-	45	48
40	8	-	-	24	43	48
35	-	-	-	23	43	47
30	-	-	-	-	41	47
25	-	7	8	22	40	45
20	7	-	-	21	39	42
15	-	6	7	-	35	41
10	6	-	-	20	33	39
5	5	5	6	18	30	36
1	4	4	4	15	24	30
N	208	208	208	208	125	83
Media	7,9	7,7	8,4	24,0	46,1	48,5
Desviación Estándar	1,5	1,7	1,5	3,4	8,3	6,9

Abreviaturas. **TRVB**: Test de retención visual de Benton; **TOLB**: Test de orientación de líneas de Benton; **TP**: puntaje total; **TC**: tiempo de copia.

## Discusión

Las praxias y las gnosias se encuentran probablemente entre las funciones cognitivas menos estudiadas, esto quizás se deba a que la literatura especializada se centra en su estudio solo ante lesiones cerebrales y no en una perspectiva desde la normalidad, así como a la amplia repercusión que tienen estas alteraciones en el desarrollo de los procesos lecto-escriturales y matemáticos, además de algunos tipos de demencia entre las que se destaca la demencia frontotemporal.<sup>37,38</sup>

El término praxia hace referencia al sistema de movimientos coordinados en función de un objetivo, que se caracterizan por ser secuenciales, aprendidos y no instintivos o reflejos; así entendido, el término apraxia hace referencia al déficit detectado para realizar movimientos voluntarios asociados a objetos en ausencia de parálisis. Según esta perspectiva la apraxia se ha definido tradicionalmente como la dificultad en la ejecución de habilidades gestuales aprendidas o actos motores a pesar de estar preservados los sistemas motor y sensorial, la coordinación, la comprensión, así como una adecuada colaboración.<sup>39,40</sup> Actualmente, es considerada como todo déficit de la habilidad motora adquirida en ausencia de alteraciones motoras, que se produce como resultado de una disfunción neurológica.<sup>39,40</sup>

A su vez, las gnosias hacen referencia a la capacidad de reconocimiento sensorio-perceptivo que involucra a distintos *inputs* (visual, auditivo, táctil, y gustativo), de modo que las agnosias se definen como la incapacidad de reconocer conscientemente estímulos sensitivos de un tipo determinado, que no puede atribuirse a una alteración sensitiva, ni a un deterioro verbal o intelectual.<sup>37</sup> La unión de praxias manuales y aspectos gnósicos visoespaciales determinan la formación de las praxias constructivas.

Los resultados evidencian adecuada validez de contenido, criterio concurrente y confiabilidad relacionada con la aplicación por diferentes evaluadores de las tareas de evaluación de las praxias valoradas. Así como adecuada validez de contenido y confiabilidad relacionada con la aplicación por distintos evaluadores en el caso de las gnosias. Las tareas gnósicas cuentan con adecuada validez de contenido. Estas tareas se agruparon en dos factores, un derivado del TRVB, que representó una medida de percepción visual, memoria visual y habilidades viso-constructivas que saturó el primer eje. Se evidenció un segundo eje representado por las medidas del TRVB y el TOLB, que demostraron la presencia de un segundo factor en el que es posible agrupar la habilidad

para el escaneo visual, la discriminación visual compleja, y la capacidad para establecer relaciones espaciales entre segmentos de líneas por confrontación visual, como medidas de percepción visoespacial. Estos resultados coinciden con lo señalado en otros análisis factoriales, que han revelado que el TRVB, por ejemplo, se apoya principalmente en un factor motor visoperceptual, y secundariamente, en un factor de atención, concentración, y memoria.<sup>41</sup> Un segundo estudio de análisis de factores encontró que la prueba se basa en dos factores: vigilancia y velocidad psicomotora.<sup>42</sup>

En el caso de las tareas de medición de praxias, se encontró que dos factores explicaron el 62.9% de la varianza total, indicando un primer factor representativo de las funciones de percepción simultánea, capacidad visoespacial, praxia viso-constructiva y memoria no verbal, capacidad para prestar atención a los detalles y capacidad para organizar la percepción de estímulos visuales complejos. En un segundo factor se agruparon las medidas de tiempo de copia y tiempo de memoria diferida.

En relación con la validez de criterio concurrente, se evidenciaron correlaciones significativas para el caso de las medidas incluidas para evaluar las praxias, como TFCRO. Este resultado es consistente con otras investigaciones que indican que la habilidad visomotora y la memoria contribuyen al desempeño en tareas con demandas cognitivas similares.<sup>28</sup> Otro estudio con pacientes con alteraciones neurológicas encontró que las puntuaciones de la figura compleja correlacionaban correctamente con otras tareas que requerían habilidad viso-constructiva y de memoria como el TRVB.<sup>23,24</sup>

No se evidenció validez de criterio concurrente para las tareas que evalúan gnosias, a pesar de que ambos grupos de pruebas en teoría miden el mismo constructo. En el caso de las tareas del TDVB, TDOB y TRVB se emplearon como tareas criterio algunas subpruebas de la batería DNI del área visoespacial, entre las que se encontraban el subtest de percepción visual y el subtest de orientación espacial. Dichas tareas de criterio comparten con las pruebas estandarizadas el objeto de evaluación, en cuanto ambos grupos de tareas representan medidas del dominio cognitivo visoespacial, que incluyen la capacidad para el manejo de coordenadas y las síntesis espaciales subyacentes a la actividad constructiva compleja.<sup>32</sup> Este resultado se distancia de lo señalado por otros investigadores que reportan correlaciones altas, por ejemplo, en el caso del TOLB, al ser comparado con otras subpruebas visoespaciales, como las de la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS).<sup>27</sup>

A nivel de la consistencia interna para los ítems de las pruebas TDVB, TOLB y TRVB se encontró un coeficiente Omega de 0.79; mientras que para las praxias tales coeficientes fueron de 0.40 y 0.67, respectivamente; lo que señala para ambos casos consistencias apenas aceptables, y en términos prácticos permite suponer que este grupo de tareas, aunque miden los mismos constructos, no representan tareas homogéneas. Cabe mencionar que algunos investigadores reportan para el TDVB un alfa de Cronbach de 0.66.<sup>43</sup> Por su parte, Strauss señalan para TFCRO un alfa de Cronbach de 0.60,<sup>20</sup> valores que se consideran relativamente bajos.<sup>44</sup>

Por lo anterior, se muestra el coeficiente Omega, el cual, al trabajar con las cargas factoriales, permite estabilizar los cálculos y reflejar el verdadero nivel de confiabilidad.<sup>45</sup> Estos resultados coinciden teóricamente con los expuestos por investigadores, que consideran que el desempeño de un sujeto en tareas visoespaciales depende de la tarea perceptual, incluso en el caso de tareas perceptuales aparentemente relacionadas, por ejemplo, los sujetos que se desempeñan bien en tareas de discriminación y orientación, no necesariamente se desempeñan bien en discriminación del movimiento.<sup>46</sup> Dichas diferencias individuales en tareas visoespaciales y práxicas también fueron reportadas en otro estudio, en que el desempeño visual de los sujetos evidenció diferencias sustanciales en dos tareas perceptuales (individuos que tuvieron buenos resultados en una tarea, no necesariamente los obtenían en otra).<sup>47</sup>

Respecto a la confiabilidad pretest–postest, los presentes resultados –aunque evidencian concordancias superiores al 60% en la mayoría de los ítems evaluados–, demuestran que cuando analiza los pValor de las diferencias entre las medianas, y los coeficientes de correlación, se observa que para el caso de las medidas de praxias y gnosias, en ambos momentos de aplicación de las tareas se encuentran valores diferentes y en general no correlacionados, lo que permite señalar que estadísticamente estas medidas se muestran como inestables en el tiempo.

Lo anterior es consistente con estudios en los que se describe baja confiabilidad test–retest para tareas visoperceptuales y constructivas, como el realizado con sujetos sanos con edades entre 17 y 82 años, donde se aplicó el TRVB. En este caso, y después de un intervalo de 21 días, la confiabilidad test–retest fue de 0.57.<sup>48</sup> En otra investigación que utilizó test de orientación de líneas y donde se reevaluaron adultos sanos después de un año, se encontró un coeficiente de correlación de 0.59.<sup>49</sup>

La importancia de los datos normativos que se presentan en esta investigación deriva de la delimitación de la muestra, proceso en el que se vincularon estudiantes universitarios entre 16 y 26 años, con características sociodemográficas homogéneas (estrato socioeconómico medio), y al menos con 12 años de escolaridad. Los datos normativos que se proporcionan se distancian de otros estudios en los que se han estandarizado medidas para evaluar algunas tareas de praxias y gnosias, especialmente, por el mayor y más amplio rango de edad utilizado: 18 a 49 años<sup>50</sup> y 18 a 55 años<sup>51</sup>. Es importante señalar que entre más preciso sea el rango de edad, se hará probablemente una mejor lectura de las características de desempeño práxico y gnósico de los sujetos. Algunos investigadores han considerado que determinar pequeños intervalos en la edad en la estandarización de pruebas psicométricas permitiría alertar anticipadamente al profesional de un posible deterioro cognitivo, además de establecer puntos de corte adecuados según la edad.<sup>52</sup>

Se encontró adecuada confiabilidad relacionada con la aplicación por diferentes evaluadores, con excepción del TRVB, en el que las medianas muestran diferencias, lo que se atribuye probablemente a las diferentes formas del test que pueden influir en la uniformidad en su aplicación. Se evidenció una media 34.8 (DE=1.9) para el TFCRO, 126.7 (DE=63.5) para la medida del tiempo en el TFCRO y 28.7 (DE=3.4) para el TDVB. Para el TRVB se discriminan así: forma “C” 7.9 (1.5), forma “D” 7.7 (1.7) y forma “E” 8.4 (1.5). Para el caso del TOLB se evidenciaron diferencias entre hombres y mujeres: 48.5 (6.9) y 46.1 (8.3), respectivamente. Estas diferencias coinciden con una investigación en la que se encontró que los hombres se desempeñan mucho mejor que las mujeres en pruebas de habilidades visoespaciales, especialmente en la tarea de orientación de líneas.<sup>52</sup>

## Conclusiones

Se evidenció adecuada validez de contenido en todas las pruebas; adecuada validez de criterio en las medidas de evaluación de las praxias; baja validez de criterio, consistencia interna y confiabilidad test–retest para las pruebas de gnosias y praxias.

Dicho resultado es consistente con investigaciones que han reportado problemas en la medición de las habilidades visoperceptuales y constructivas, asociados al carácter y la naturaleza multifactorial de este tipo de tareas, que requieren habilidades visoespaciales, ejecutivas y motoras. De igual modo, se evidencian dificultades relacionadas con las

variaciones individuales en el desempeño del sujeto en una misma tarea en intervalos de tiempo, así como con la amplia variedad de pruebas, formas y métodos que se utilizan para medir constructos como la habilidad viso-construccional, lo que complica aún más la interpretación de los resultados.

Finalmente, puede indicarse que considerando que los instrumentos tienen formas de administración y calificación diferentes con adaptaciones diversas, es importante que el neuropsicólogo interesado en el aprendizaje en el contexto de aula universitaria, así como en la valoración de población joven universitaria en contextos clínicos, tome en cuenta la forma de administración y puntuación del test más apropiada para el contexto cultural a la que tenga acceso y, en la medida de las posibilidades, el uso de instrumentos estandarizados para la población objetivo en la cultura específica.

## Referencias

1. Luria AR. Lenguaje y pensamiento. Barcelona: Martínez Roca; 1986.
2. James-Prithishkumar I, Ludwig Edinger (1855-1918): Founder of modern neuroanatomy. *Clin Anat.* 2012; 25:155-7.
3. Luria AR. Fundamentos de neuropsicología. Barcelona; Fontanella; 1974.
4. Ardila A. Historia y clasificación de las agnosias. *Rev Neuropsicol Neurocién.* 2015; 15(1):1-7. [https://revistannn.files.wordpress.com/2015/05/5-ardila\\_historia-agnosias-enero-junio-vol-151-2015.pdf](https://revistannn.files.wordpress.com/2015/05/5-ardila_historia-agnosias-enero-junio-vol-151-2015.pdf)
5. Schragger O, O'Donell C. Actos motores oro-faringo-faciales y praxias fonoarticuladoras. *Fonoaudiológica.* 2001; 47:22-32.
6. Belinchón M. Autonomía de la sintaxis y patología del lenguaje: datos y controversias. En Fernández-Lagunilla M, et al., editores, *Sintaxis y cognición: introducción al conocimiento, el procesamiento y los déficits sintácticos.* Madrid: Sintaxis.1995; 409-36.
7. Ardila A, Rosselli M, Puente A. *Neuropsychological evaluation of the Spanish Speaker.* New York: Springer; 1994.
8. Rosselli-Cock M, Matute-Villaseñor E, Ardila-Ardila A, et al. Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI): una batería para la evaluación de niños entre 5 y 16 años. Estudio normativo colombiano. *Rev Neurol.* 2004; 38(8):720-31.
9. Beltrán-Dulcey C, Solís-Uribe G. Evaluación Neuropsicológica en Adolescentes: Normas para población de Bucaramanga. *Revi Neuropsicol Neuropsiqui Neurocién.* 2012;12(2):77-93.
10. Peña-Casanova J, Casals-Coll M, Quintana G, Sánchez-Benavides T, Rognonib L, Calvob R, et al. Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): métodos y características de la muestra. *Neurología.* 2012; 27(5):253-60. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.12.019>
11. Arango-Lasprilla J, et al. *Neuropsicología en Colombia: datos normativos, estado actual y retos a futuro.* Colombia: Editorial Universidad Autónoma de Manizales; 2015.
12. República de Colombia. Departamento Administrativo Nacional de Estadística – DANE. Proyecciones de población a nivel municipal. Periodo 2018 – 2026. <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/proyecciones-de-poblacion>
13. República de Colombia. Ministerio de Educación. Sistema Nacional de Información de la Educación Superior. Estudiantes matriculados en educación superior – Colombia 2020. <https://snies.mineducacion.gov.co/portal/ESTADISTICAS/Bases-consolidadas/>
14. Puerta IC, Dussán C, Montoya DM, Landínez D. Estandarización de pruebas neuropsicológicas para la evaluación de la atención en estudiantes universitarios. *Rev. CES Psico.* 2018; 12(1):17-31.
15. Puerta-Lopera I, Dussán-Lubert C, Montoya-Londoño D, Landínez-Martínez D. Datos normativos y estandarización de un protocolo de pruebas neuropsicológicas para la evaluación de la memoria en estudiantes universitarios. *Psychologia.* 2018; 12(2):23-35.
16. Puerta IC, Dussán C, Montoya DM, Landínez D. Estandarización de pruebas neuropsicológicas para la evaluación del lenguaje en estudiantes universitarios. *Rev. Investigaciones Andina.* 2018; 20(36):103-122.
17. Montoya DM, Dussán C, Pinilla VE, Puente A. Estandarización de la escala de autoconcepto AF5 en estudiantes universitarios colombianos. *Rev. Ansiedad Estrés.* 2019; 25:118-124.
18. Hernández-Sampieri R, Fernández-Collado C, Baptista-Lucio P. *Metodología de la investigación.* 5ª ed. México: MacGraw Hill; 2010.
19. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'en- cephalopathie traumatique. *Arch Psychol (Geneve).* 1941; 28:286-340.
20. Osterrieth P A. Le test de copie d'une figure complex: Contribution a l'étude de la perception et de la mémoire. *Arch Psychol (Geneve).* 1944; 30:286–356.
21. Corwin J, Bylsma FW. Psychological Examination of Traumatic Encephalopathy. *Clin Neuropsychol.* 1993; 7 (1):3–21. <https://doi.org/10.1080/13854049308401883>
22. Rey A. *L'examen clinique en psychologie.* Paris: Presse Universitaire de France; 1958.
23. Meyers JE, Meyers KR. Rey Complex Figure Test under four different administration procedures. *Clin Neuropsychol.* 1995; 9:63-7.
24. Meyers J, Meyers K. *The Meyers scoring system for the Rey Complex Figure and the recognition trial: professional manual.* Odessa, Fla.: Psychological Assessment Resources; 1995.
25. Waber DP, Holmes JM. Assessing children's memory productions of the Rey-Osterrieth Complex Figure. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 1986; 8:565-80.

26. Benton A. Benton Visual Retention Test. 5<sup>o</sup> ed. San Antonio: The Psychological Corporation; 1992.
27. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary. New York: Oxford University Press; 2006.
28. Benton A, Hamsher K, Varney N, Spreen O. Review contributions to neuropsychological assessment: a clinical manual. *PsycCRITIQUES*. 1983; 28(10):806.
29. Peña-Casanova J, Gramunt N, Gich J. Test Neuropsicológicos. Fundamentos para una neurología clínica basada en evidencias. Barcelona: Masson; 2005.
30. Moses J. Factor structure of Benton's tests of visual retention, visual construction, and visual form discrimination. *Arch Clin Neuropsychol*. 1986; 1(2):147-56.
31. Ostrosky F, Gómez M, Matute E, Rosselli M, Ardila A, Pineda D. Neuropsi: atención y memoria. México: Manual Moderno; 2012.
32. Manga D, Ramos F. Batería Luria-DNA. Diagnóstico neuropsicológico de adultos. Madrid: TEA; 2000.
33. Castillo-Ruben A, De Luna CJÁ, Castillo CR, Morales RJ. Rehabilitación neuropsicológica de la agnosia visual: presentación de dos casos. *Rev Mex Neuroci*. 2017;18(1):26-35.
34. Ramírez BY. Síndrome de Gerstmann del desarrollo. *Rev Mex Neuroci*. 2007; 7(6):622-627.
35. González MM, Armenteros HN, García BE, Casabona FE, Real GY. Aproximación terapéutica basada en la evidencia para contrarrestar apraxia total del habla en pacientes afásicos. *Rev Mex Med Fis Rehab*. 2007;19:56-62.
36. Cantero CD, González TR, García LY, Arrieta HT, García SS, Méndez MFM. Alteraciones neuropsicológicas, extrapiramidales y neuroimagenológicas en la demencia frontotemporal. *Rev Cub Med Mil*. 2013; 42(3):490-94.
37. Pínel J. Biopsicología. Madrid: Person education; 2007.
38. Rivas-Nieto J. Demencia frontotemporal: descripción clínica, neuropsicológica e imaginológica. *Colomb. Med*. 2014; 45(3):122-6.
39. Calvo-Merino B. Modelos teóricos y neuropsicología de las praxias. En Tirapu-Ustárrroz J, Ríos-Lago M, Maestú-Unturbe F, ed. Manual de neuropsicología. Barcelona: Viguera; 2008. p eds., 125-47.
40. Gross R, Grossma, M. Update on apraxia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008;8(6):490-6.
41. Crook T, Larrabee G. Interrelationship among everyday memory tests: Stability of factor structure with age. *Neuropsychology*. 1988; 2:1-12.
42. Larrabee G, Crook T. Dimensions of everyday memory in age-associated memory impairment. *Psychol. Assess*. 1989;1:92-7.
43. Malina A, Regan T, Bowers D, Millis S. Psychometric analysis of the visual form discrimination test. *Percep Mot Skills*. 2001; 92(2):449-55.
44. Gregory R. Psychological Testing: history, principles, and applications. USA: Pearson College Division; 2013.
45. Ventura-León JL, Caycho-Rodríguez. El coeficiente Omega: un método alternativo para la estimación de la confiabilidad. *Rev. Latinoam. Cienc. Soc. Niñez Juv*. 2017; 15(1):625-27.
46. Halpern SD, Andrews TJ, Purves D. Interindividual variation in human visual performance. *J.Cogn. Neurosci*. 1999;11:521-34.
47. Song C, Kanai R, Fleming S, Weil R, Schwarzkopf S, Rees G. Relating inter-individual differences in metacognitive performance on different perceptual tasks. *Conscious. Cogn*. 2011; 20:1787-92.
48. Youngjohn JR, Larrabee GJ, Crook TH.. Test-retest reliability of computerized, everyday memory measures and traditional memory tests. *Clin. Neuropsychol*. 1992; 6:276-86.
49. Levin BE, Llabre MM, Weiner WJ, Sanchez-Ramos J, Singer C, Brown MC. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology*. 1991; 41:365-69.
50. Peña-Casanova J, Blesa R, Aguilar M, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Methods and Sample Characteristics. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009; 24:307-19. DOI: 10.1093/arclin/acp027
51. Ganduli M, Snitz B, Ching-Wen L, et al. Age and education effects and norms on a cognitive test battery from a population-based cohort: The Monongahela – Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT). *Aging Ment. Health*. 2010; 14(1):100-7. doi: 10.1080/13607860903071014
52. Ramos-Goyette S, McCoy J, Kennedy A, Sullivan M. Sex differences on the judgment of line orientation task: A function of landmark presence and hormonal status. *Physiol. Behav*. 2012; 105:1045-51. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.11.018

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

# Detección de trastornos del espectro autista mediante el cuestionario M-CHAT R/F: necesidad de considerar aspectos socio-culturales y de lenguaje

Martí C. Dominique <sup>1</sup> | Aranda Waldo <sup>2</sup> | Eblen-Zajjur Antonio <sup>3</sup>✉

1. Programa de Especialización en Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Diego Portales, Santiago, Chile.
2. Departamento de Estadística, Universidad Diego Portales, Santiago, Chile
3. Laboratorio de Neurociencia Traslacional, Facultad de Medicina, Universidad Diego Portales, Santiago, Chile

## Correspondencia

Dr. Antonio Eblen-Zajjur  
Universidad Diego Portales, Facultad de Medicina, Av. Ejército Libertador Num. 219, Santiago, Chile.

✉ antonio.eblen@udp.cl

## Resumen

**Introducción:** Es sabida la influencia del lenguaje y ambiente socio-cultural sobre el desarrollo de las conexiones corticales, así como la existencia de alteraciones en éstas en los trastornos de espectro autista (TEA). El presente estudio evaluó potenciales diferencias en la detección de TEA, derivadas del lenguaje y factores socioculturales de la población. **Método:** Se realizó una búsqueda de publicaciones en los portales PubMed, Google Scholar, y Epistemonikos, desde 2010 hasta 2020, que validaron el uso del cuestionario M-CHAT R/F como screening en la detección temprana de pacientes entre 12 y 36 meses de edad con TEA, sin factores de riesgo y en cualquier país del mundo. El meta-análisis incluyó a tres revisores que evaluaron la elegibilidad y extrajeron los datos, considerándose la heterogeneidad y consistencia entre estudios, así como las diferencias específicas entre cada uno con el estudio de validación principal, adicionalmente, se comparó de la positividad de la fase 1 y su confirmación en el seguimiento de cada caso. **Resultados:** Ocho artículos cumplieron los criterios de inclusión, realizados en Estados Unidos, Argentina, Francia, España, Turquía, Arabia Saudita, Albania y Corea, en sus lenguas oficiales, para un total de 36.842 niños. La heterogeneidad fue baja ( $OR < 0,42$ ) para la mayoría de los subconjuntos del meta-análisis, salvo para los resultados obtenidos en Corea ( $OR = 7,64$ ). Existe una asociación en los resultados entre los países (excluida Corea)  $OR = 0,196$  [ $0,178-0,216$ ];  $p < 10^{-10}$ . Todos los estudios mostraron diferencias significativas en la detección comparados al estudio de validación original. **Conclusión:** El MCHAT R/F es un método válido como screening para la sospecha de TEA en la población general, pero es dependiente de la cultura y lenguaje del país.

**Palabras clave:** lista de verificación modificada para el autismo en niños pequeños, validación, MCHAT R/F, trastornos del espectro autista



## Introducción

El trastorno del espectro del autismo (TEA) es un desorden del neurodesarrollo que se caracteriza por déficits persistentes en la comunicación e interacción social en múltiples contextos, incluidos los déficits en la reciprocidad social, los comportamientos comunicativos no verbales usados en la interacción social y las habilidades para desarrollar, mantener y entender las relaciones. Para su detección se requiere, además, la presencia de patrones de comportamiento, intereses o actividades de tipo restrictivo o repetitivo.<sup>1-12</sup>

Evidencias neurofisiológicas enfatizan el importante papel del idioma en la organización de redes cerebrales relacionadas no sólo con el lenguaje sino además con el control ejecutivo a largo plazo, sino además con la adaptación a las necesidades derivadas de la diversidad social en el uso del lenguaje.<sup>13-16</sup>

La aplicación de técnicas como la resonancia magnética funcional (fMRI), Magnetoencefalografía (MEG) y Electroencefalografía (EEG) han permitido detectar, con diversas resoluciones espaciales y temporales, alteraciones en la conectividad encefálica en pacientes con TEA, que se consideran como potenciales marcadores biológicos para su diagnóstico.<sup>17-22</sup>

En el caso de los infantes con TEA, en Latinoamérica están disponibles guías clínicas con orientaciones para la detección y la intervención oportuna (Minsal, 2011),<sup>2,23</sup> en los que se plantea modelos de acción para el grupo etario entre los 0 y los 4 años y 11 meses. Las acciones propuestas por estas guías tienen por objetivo la detección temprana de indicadores de TEA y su rehabilitación oportuna.<sup>2</sup>

De igual modo, la Academia Americana de Pediatría, recomienda la vigilancia y pesquisa de los trastornos del desarrollo en las consultas pediátricas de los niños a los 9, 18, 24 y 30 meses de edad, incluyendo la detección temprana de indicadores de TEA a los 18 y 24 meses de edad,<sup>3,4</sup> lo cual se sustenta en el hecho de que la detección y el diagnóstico de TEA pueden ser confiables desde los 14 meses.<sup>5</sup>

El Cuestionario M-CHAT Revisado de Detección del Autismo en Niños Pequeños con Entrevista de Seguimiento (M-CHAT-R/F)<sup>6</sup> es una herramienta de detección en 2 etapas que responden los padres para evaluar el riesgo de TEA; su aplicación está validada para hacer screening en niños entre 16 y 30 meses y cuenta con preguntas simples con respuestas dicotómicas de tipo Sí/No. Puede ser aplicado por padres, pediatras,

especialistas u otros profesionales de la salud (Fase 1)<sup>6</sup>. En los casos con puntajes correspondientes a “Riesgo Moderado”, se realiza un seguimiento telefónico por profesionales capacitados (Fase 2) para obtener más información relativa a las preguntas con respuestas “positivas” o de riesgo. La entrevista de seguimiento está diseñada para aclarar y obtener ejemplos específicos del comportamiento típico del niño, relevantes para cada elemento de M-CHAT R/F.<sup>24</sup>

La prevalencia actual de TEA es de aproximadamente 1.5% en países desarrollados; se ha observado un cambio en la epidemiología, con un aumento en grupos que no presentan discapacidad intelectual comórbida.<sup>7,12</sup> Asimismo, existe evidencia creciente de la variabilidad de las cifras de incidencia y prevalencia de niños con TEA en los distintos países del mundo, la cual podría reflejar diferencias transculturales en el reconocimiento de aquellos síntomas más orientativos al trastorno<sup>8</sup> y la posible existencia de contrastes culturales con respecto al contacto visual, la expresión facial y de reconocimiento, así como en el lenguaje verbal y no verbal, en el juego, en el comportamiento según género, entre muchas otras posibles. Cabe señalar que esto ocurre a pesar de que múltiples países han adaptado el cuestionario M-CHAT R/F a su población, adecuando sus preguntas al entendimiento local sin que esto afecte el enfoque del cuestionamiento original.

En Chile, se estima que, al 31 de diciembre de 2019, la cantidad de personas extranjeras residentes bordeaba los 1,5 millones, y presentaba altas cifras de idioma diferente del español; de estos, 29.293 correspondían a niños entre 0 y 4 años,<sup>9</sup> por lo que en Vásquez-De Kartzow, 2018<sup>10</sup> se propuso un protocolo de atención a la salud enfocado en este grupo pediátrico.

En línea con lo anteriormente descrito, el presente estudio meta-analítico tiene como objetivo determinar si el cuestionario MCHAT R/F es un método exploratorio válido para la sospecha de TEA en la población general, independientemente de los aspectos culturales de la misma, y si existen diferencias significativas en sus resultados según el país o cultura de origen.

Múltiples evidencias sugieren que el lenguaje, sociedad y cultura moldean la conectividad cortical y que los trastornos del espectro autista (TEA) pueden deberse a alteraciones en dicha conectividad. Al respecto, el MCHAT R/F usado como exploración inicial de TEA ha sido validado para múltiples idiomas, sin embargo, no se ha evaluado la influencia del idioma y la cultura sobre sus resultados.

## Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en los buscadores PubMed, Google Scholar y Epistemonikos, desde 2010 hasta junio de 2020, de artículos que validaron el uso de M-CHAT R/F como medio de exploración en la detección temprana de pacientes con TEA en cualquier país del mundo. Para la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras claves “Modified Checklist for Autism in Toddlers”, “(MCHAT R/F) AND validation”, “screening autism”, “cross-cultural validation”. El tipo de artículo a investigar corresponde a ensayos clínicos y ensayos controlados aleatorios. Se recuperaron aquellos artículos que utilizaban como método exploratorio el M-CHAT R/F adaptado para cada país, independiente del idioma. Se excluyeron las revisiones sistemáticas.

Criterios de inclusión: 1) Edades de pacientes estudiados: entre 12 y 36 meses; 2) Cuestionario M-CHAT R/F respondido por los padres en sus hogares o en centros de atención primaria; 3) Entrevista de seguimiento solo a padres de niños que inicialmente dieron positivo a la exploración; 4) Año de publicación del artículo consultado: entre 2010 y 2020; 5) Con la intención de incluir un mayor número de países de diversas culturas, no se consideró la indexación de la revista de publicación.

En cada búsqueda de palabras claves el sistema arrojó una amplia lista de coincidencias, de las cuales fueron seleccionados 35 artículos para revisión de metodología y resultados, a su vez, de estos se incluyeron en el meta-análisis 8 artículos,<sup>25-32</sup> que cumplieron los criterios de inclusión establecidos. La [Tabla 1](#) muestra las causas de exclusión.

### Análisis estadístico

Una vez seleccionados los estudios, se revisó su heterogeneidad y consistencia, encontrándose que, a excepción del caso de Corea,<sup>29</sup> los resultados entre los países son consistentes. El análisis estadístico se realizó a través del programa STATA versión 17.0.

Para cada país, se cuantificó si existía un efecto del resultado “positivo” de la primera fase del cuestionario en el resultado también “positivo” de la aplicación de seguimiento del cuestionario M-CHAT R/F, que refiere una alta probabilidad de TEA. Se utilizó la medida de asociación binaria (Odds Ratio), y se calculó con un intervalo de confianza del 95%. Adicionalmente, los coeficientes de variación de los diversos grupos de estudios fueron comparados mediante el test de Fligner-Kileen.

**Tabla 1.** Causales de exclusión de 27 de las 35 publicaciones seleccionadas inicialmente según palabras clave.

Excluidos totales	27
Casos controles	6
Alto riesgo	5
Falta información	3
Comparación screening	3
Carta al editor	1
Modificación de la escala	1
Edad > 36 meses	3
Versión anterior M-CHAT	4
Comparación de razas	1

## Resultados

Se comparó entre países culturalmente distintos un screening validado en EEUU —el cual fue adaptado y traducido a distintos idiomas (francés, coreano, árabe, turco, albanés, español, etc.) y aplicado a su población—,<sup>25-32</sup> para determinar si existían diferencias significativas en los resultados “positivos” de la fase 2, que indica un alto riesgo de presentar trastorno del espectro del autismo, y si es la cultura un factor determinante en dicho resultado.

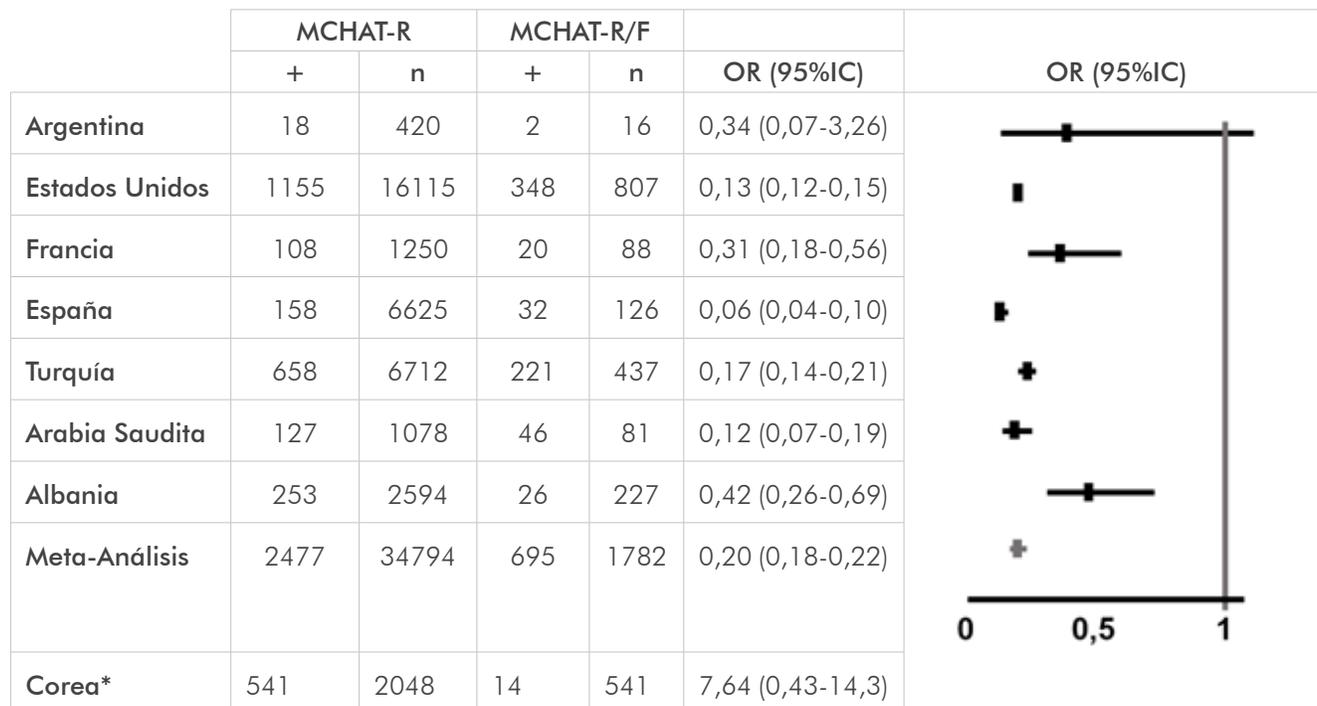
En suma, en los 8 estudios analizados, se realizó el cuestionario M-CHAT R/F a un total de 36.842 niños, entre 12 y 36 meses y sin factores de riesgo; de estos, 3.818 (8,2%) dieron “positivo” en la fase 1, lo cual ameritó que se les aplicara el seguimiento, según lo indican los autores.<sup>6,24</sup> En la fase 2, 709 niños (1,9% del total) dieron nuevamente “positivo”, a estos casos se les aplicaron, con excepción de Corea, distintas escalas de evaluación para diagnosticar TEA. Aproximadamente el 0,62% de esta muestra meta-analizada obtuvo el diagnóstico final de TEA.

En la [Figura 1](#) se puede observar que, sin contar el estudio realizado en Corea,<sup>29</sup> existe una asociación significativa en los resultados del cuestionario entre los distintos países con un OR promedio (excluido estudio coreano) de 0,196 IC 95% [0,178-0,216]; z: -33,0;  $p < 10^{-10}$ , esto es, los resultados mostraron valores promedio menores a 1. Con respecto a este valor de OR, se desprende un comportamiento similar en un estrecho rango, y con los valores más bajos, del grupo de estudios realizados en Estados Unidos, España, Turquía y Arabia Saudita. Un segundo grupo de estudios, conformado por los realizados en Argentina, Francia y Albania, mostraron

valores más altos de OR que los del primer grupo descrito ( $p < 0,05$ ;  $z = 4,52$ ). Adicionalmente, las dispersiones de los valores de OR evaluadas mediante los coeficientes de variación del primer grupo son estadísticamente menores a las observadas en el segundo grupo de estudios ( $p < 0,05$ ;  $z = 2,37$ ; test de Fligner-Killeen).

En la **Tabla 2**, el análisis de  $\chi^2$  realizado a las proporciones reportadas en los estudios incluidos en el presente meta-análisis, excluido o no el estudio de Corea, muestra valores estadísticamente significativos  $\chi^2 = 358,4$ ;  $p = 10^{-70}$  y  $\chi^2 = 277,7$ ;  $p = 10^{-250}$ , respectivamente, y expresa las diferencias existentes entre las proporciones encontradas para cada país e idioma.

**Figura 1.** Forest Plot del meta-análisis de estudios en diferentes países e idiomas en los que se aplicó el MCHAT R y R/F en población general en niños de 12 a 36 meses sin factores de riesgo.



\*El estudio realizado por Seung et al. 2015<sup>29</sup> en Corea fue excluido luego del test de heterogeneidad.

**Tabla 2.** Proporciones de positividad al aplicar MCHAT R/F fase 1 en cada Idioma/País y su comparación estadística con el estudio de validación en inglés (EEUU).

Idioma (País)	% MCHAT	n	IC 95%	z	p
Inglés (EEUU)	7.16	16115	7,08-10,2		
Español (Argentina)*	4.30	420	2,56-6,69	-2,27	0,02
Francés (Francia)	8,64	1250	7,14-10,34	2,03	0,04
Español (España)*	2,38	6625	2,03-2,78	-15,1	10 <sup>-50</sup>
Turco (Turquía)	9,80	6712	9,10-10,54	8,39	10 <sup>-17</sup>
Árabe (Arabia Saudita)	10,70	1188	8,99-12,59	4,73	10 <sup>-6</sup>
Albanés (Albania)	9,75	2594	8,64-10,96	5.12	10 <sup>-7</sup>
Coreano (Corea)	26,4	2048	24,52-28,38	33.77	10 <sup>-200</sup>

\*Las proporciones reportadas en los dos estudios realizados en países de habla castellana (España y Argentina) mostraron diferencias estadísticas altamente significativas, siendo mayor la proporción reportada en Argentina ( $z = 5,7$ ;  $p = 10^{-8}$ ).

## Discusión

En el presente estudio meta-analítico se evaluó la influencia del lenguaje y socio-cultura en reportes de prevalencias de TEA obtenidos mediante la aplicación del MCHAT R/F en poblaciones generales de 12 a 36 meses de edad sin factores de riesgo. A pesar de la validación exhaustiva de la escala M-CHAT R/F en cada uno de estos idiomas y culturas,<sup>25-32</sup> las prevalencias de fase 1 para TEA fueron estadísticamente diferentes para cada lengua/país. Estos contrastes también fueron encontrados en casos del mismo idioma, en estudios reportados para España y Argentina (español), así como entre lenguas de raíz romance, es el caso del español (España y Argentina) y francés (Francia); lo cual sugiere poca influencia tanto de la raíz lingüística, en el caso de lenguas romances, como del mismo idioma, caso del español peninsular en relación con el argentino. Estos resultados orientan a atribuir las diferencias reportadas entre los estudios meta-analizados de países de habla hispana, no solo al idioma sino, además, a otros factores socio-culturales, como los familiares, sociales, así como costumbres, modales y otras conductas individuales y colectivas, en un contexto integral de alto impacto y trascendencia en la conectividad y ejecutividad cortical cerebral.<sup>13-17,33-35</sup>

La extensa aplicación y la exhaustiva validación del MCHAT R/F para cada idioma,<sup>25-32</sup> sustentan la idea de que el instrumento es capaz de detectar los casos de TEA en exploraciones iniciales para la posterior evaluación confirmatoria,<sup>6</sup> sin embargo, los resultados del presente estudio sugieren la existencia de diferencias entre los estudios asociadas al idioma y/o factores socio-culturales particulares. Es muy probable que otros aspectos también estén involucrados en la generación de dichos contrastes, sin embargo, el predominio de los factores comunicacionales y de expresión y su alta asociación con características socio-culturales sustentan un papel predominante en la explicación de las diferencias encontradas.

Es bien conocido como el lenguaje y la sociedad –entendiendo esta última como integralidad cultural–, moldean el neurodesarrollo y, específicamente, la conectividad neuronal cortical en salud<sup>13-17,33</sup> y trastornos cognitivos en general,<sup>17-22, 33-35</sup> así como en los TEA.<sup>21,38</sup> Los resultados del presente estudio develan el impacto y contribución del idioma y/o los factores socio-culturales en los niveles de detección exploratoria de TEA al aplicar el MCHAT R/F, y resaltan la necesidad de valores de referencia específicos para cada sociedad, cultura y/o idioma, que moldean diferencialmente la conectividad cortical, a pesar de compartir muchos elementos en común.

Los autores del estudio realizado en Corea, que resultó tener diferencias significativas respecto a los demás estudios, consideraron que, a pesar de la validación del MCHAT R/F al idioma coreano,<sup>29</sup> ciertas preguntas pueden no ser bien entendidas por los padres, esto con base en su propia cultura; por ejemplo, al hacer movimientos inusuales con los dedos cerca de sus ojos, muchos contestaban “sí”, ya que dichos gestos son habituales dentro de los juegos coreanos. Otro ejemplo es el caso de la cultura árabe, en la cual es una costumbre bajar la vista o simplemente no mirar directamente cuando recién se está conociendo a una persona o ésta es de mayor rango, de igual modo, es descortés mantener la mirada fija en quien está hablando o apuntar con un solo dedo.<sup>30,36</sup>

Por su parte, Zachor et al.,<sup>37</sup> comparó la comorbilidad asociada a TEA en niños de EEUU, Israel, Corea del Sur e Inglaterra, concluyendo que los comportamientos de evitación probablemente son más aceptables en niños sur-coreanos y, por lo tanto, no se reportan como “presentes”; mientras que EEUU e Inglaterra dichos comportamientos sí son importantes, aunque no se reporten diferencias significativas con respecto a las comorbilidades entre estos países.

Cabe señalar el caso de una cohorte de 2.459 niños obtenida a lo largo de Norteamérica, a la cual se le aplicó el test de ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*),<sup>8</sup> con el fin de analizar el potencial sesgo en la variabilidad de comportamientos sociales y de comunicación según raza, etnia o género. Este estudio encontró que el contacto visual inusual, uso de frases estereotipadas y ecolalia inmediata era mayor en niños de raza negra en comparación con niños de raza blanca.

Según lo antes expuesto, se observa la importancia de considerar las variaciones interculturales asociadas a la sociabilización y el lenguaje a la hora de hacer impresiones y/o diagnósticos clínicos de trastornos del desarrollo.

Si bien existe actualmente una creciente prevalencia de los diagnósticos de TEA –atribuible en gran medida, a la difusión y aplicación de estrategias de evaluación, criterios de diagnóstico más amplios y mayor conciencia de esta condición por parte de los profesionales de salud y las familias–, es necesario, ahora más que nunca, la comprensión de la influencia del lenguaje y/o los factores socio-culturales sobre la conectividad cortical y su impacto sobre nuestros instrumentos de evaluación y detección, a fin de evitar los errores diagnósticos tipo alfa y beta para cada sociedad y paciente originario de ella, y además, tomando en cuenta la dinámica plasticidad de la conectividad cerebral en el neurodesarrollo.

Es de hacer notar que, como en la mayoría de los trastornos definidos por el comportamiento, el punto en el que la variación normal converge con el trastorno es una decisión arbitraria, y es muy probable que se vea influenciado por valores y expectativas de la cultura, ya que esta moldea el comportamiento y los estándares de lo que es o no aceptable.<sup>38</sup>

Debemos considerar entonces, al momento de la aplicación de estas pruebas, las diferencias que existen entre cada cultura, las conductas socialmente aceptadas, el lenguaje verbal – no verbal, así como los juegos predominantes para cada cultura. Así, se evitará caer en un sobrediagnóstico, todo esto en consideración de las implicancias emocionales, sociales y legales que tiene para el niño y su familia.<sup>39</sup>

## Conclusiones

- El cuestionario MCHAT R/F es un método válido como screening para la sospecha de TEA en la población general, pero no se puede considerar independiente de la cultura del país.
- La principal dificultad de combinar los resultados de un screening validado para distintos idiomas y países radica en la naturaleza diversa de los participantes, la cultura de cada uno, y el entendimiento parental del comportamiento de los niños (adecuado/no adecuado).
- Se determinó la existencia de diferencias entre los porcentajes de detección con el MCHAT R/F entre los diferentes países y el estudio de validación original realizado en EEUU.
- El punto en el que la variación normal converge con el trastorno es una decisión arbitraria y está influenciado por los valores y expectativas de la cultura.
- La aplicación del MCHAT R/F requiere considerar las diferencias que existen entre cada cultura, las conductas socialmente aceptadas, el lenguaje verbal – no verbal y los juegos significativos para cada una.

## Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Agradecimientos

El presente estudio fue parcialmente financiado por la Facultad de Medicina, la Dirección de Postgrado, el Programa de Especialización en Pediatría General de la Universidad Diego Portales y la Clínica Dávila, Santiago de Chile.

## Referencias

1. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®. 5ª edición. Washington: American Psychiatric Association (APA), 2013.
2. Chile. Guía práctica clínica de detección y diagnóstico oportuno de los trastornos del espectro autista (TEA). Santiago: Ministerio de Salud (MINSAL); 2011.
3. Johnson C, Myers S. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007; 120(5):1183-215. doi: 10.1542/peds.2007-2361
4. Hyman S, Levy S, Myers S. Identification, Evaluation, and Management of Children with Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20193447. doi:10.1542/peds.2019-3447
5. Pierce K, Gazestani V, Bacon E, et al. Evaluation of the Diagnostic Stability of the Early Autism Spectrum Disorder Phenotype in the General Population Starting at 12 Months. *JAMA Pediatr*. 2019; 173(6):578-87. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.0624
6. Robins D. Screening for autism spectrum disorders in primary care settings. *Autism*. 2008;12(5):537-56. doi:10.1177/1362361308094502
7. Lyall K, Croen L, Daniels J, et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017; 38:81-102. doi:10.1146/annurev-publhealth-031816-044318
8. Harrison A, Long K, Tommet D, et al. Examining the Role of Race, Ethnicity, and Gender on Social and Behavioral Ratings Within the Autism Diagnostic Observation Schedule. *J Autism Dev Disord*. 2017;47(9):2770-82. doi:10.1007/s10803-017-3176-3
9. Chile. Estimación de personas extranjeras residentes habituales en Chile al 31 de diciembre 2019. Santiago: Instituto Nacional de Estadísticas (INE) y Departamento de Extranjería y Migración (DEM); 2020.
10. Vásquez-De Kartzow R. Niños migrantes en Chile. Propuesta de un protocolo de atención de salud. *Cuad Méd Soc (Chile)*. 2018;58(4):27-31.
11. Lampert-Grassi M. Asesoría Técnica Parlamentaria. Trastorno del espectro autista. Epidemiología, aspectos psicosociales, y políticas de apoyo en Chile, España y Reino Unido. Valparaíso: Biblioteca del Congreso Nacional de Chile; 2018.
12. Organización Mundial de la Salud. Trastornos del espectro autista. 1 de junio de 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
13. Gullifer JW, Chai XJ, Whitford V, et al. Bilingual experience and resting-state brain connectivity: Impacts of L2 age of acquisition and social diversity of language use on control networks. *Neuropsychol*. 2018;117:123-34. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.037
14. Atzil S, Gao W, Fradkin I, et al. Growing a social brain. *Nature Human Behaviour*. 2018; 2(9) 624-36. doi:10.1038/

- s41562-018-0384-6
15. Johnson MH, Grossmann T, Cohen K. Mapping functional brain development: Building a social brain through interactive specialization. *Developmental Psychology*. 2009; 45(1):151-59. doi:10.1037/a0014548
  16. Blakemore SJ. The developing social brain: implications for education. *Neuron*. 2010; 65(6):744-47. doi: 10.1016/j.neuron.2010.03.004
  17. Arnold-Anteraper S, Guell X, D'Mello A, et al. Disrupted cerebrocerebellar intrinsic functional connectivity in young adults with High-Functioning autism spectrum disorder: a Data-Driven, Whole-Brain, High-Temporal resolution functional magnetic resonance imaging study. *Brain connectivity*. 2019; 9:48-59. doi: 10.1089/brain.2018.0581
  18. Iidaka T, Kogata T, Mano Y, et al. Thalamocortical Hyperconnectivity and Amygdala-Cortical Hypoconnectivity in Male Patients With Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Psychiatry*. 2019; 10(252):1-11. doi:10.3389/fpsy.2019.00252
  19. Kozhemiako N, Nunes AS, Vakorin V, et al. Alterations in Local Connectivity and Their Developmental Trajectories in Autism Spectrum Disorder: Does Being Female Matter? *Cerebral Cortex*. September. 2020; 30(9):5166-79. doi:10.1093/cercor/bhaa109
  20. Linke AC, Mash LE, Fong CH, et al. Dynamic time warping outperforms Pearson correlation in detecting atypical functional connectivity in autism spectrum disorders. *NeuroImage*. 2020;223:117383. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.117383
  21. Rane P, Cochran D, Hodge SM. Connectivity in Autism: A review of MRI connectivity studies. *Harv Rev Psychiatry*. 2015; 23(4):223-244. doi:10.1097/HRP.0000000000000072
  22. Kana RK, Uddin LQ, Kenet T, et al. Brain connectivity in autism. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2014; 8(349):1-4. doi:10.3389/fnhum.2014.00349
  23. Ministerio de Desarrollo Social y Familia [Internet]. Chile Crece Contigo. Sistema de Promoción y Protección Social. www.crececontigo.gob.cl
  24. Robins D, Barton M. Cuestionario M-CHAT Revisado de detección del Autismo en Niños Pequeños con Entrevista de Seguimiento (M-CHAT-R/F)©. Traducción y adaptación en España. España: Grupo Estudio MCHAT España; 2009.
  25. Cuesta-Gómez J, Andrea Manzone L, Posada De La Paz M. Modified checklist for autism in toddlers cross-cultural adaptation for Argentina. *Int J Dev Disabil*. 2016; 62(2):117-23. doi:10.1179/2047387715y.0000000006
  26. Robins D, Casagrande K, Barton M, et al. Validation of the modified checklist for Autism in toddlers, revised with follow-up (M-CHAT-R/F). *Pediatrics*. 2014; 133(1):37-45. doi:10.1542/peds.2013-1813
  27. Baduel S, Guillon Q, Afzali M, et al. The French Version of the Modified-Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT): A Validation Study on a French Sample of 24-Month-Old Children. *Int J Dev Disabil*. 2016; 47(2):297-304. doi:201610.1007/s10803-016-2950-y
  28. Magán-Maganto M, Canal-Bedia R, Hernández-Fabián A, et al. Spanish Cultural Validation of the Modified Checklist for Autism in Toddlers Revised. *J Autism Dev Disord*. 2020; 50(7):2412-23. doi:10.1007/s10803-018-3777-5
  29. Seung H, Ji J, Kim SJ, et al. Examination of the Korean Modified Checklist of Autism in Toddlers: Item Response Theory. *J Autism Dev Disord*. 2015; 45(9):2744-57. doi:10.1007/s10803-015-2439-0
  30. Alawami A, Perrin E, Sakai C. Implementation of M-CHAT Screening for Autism in Primary Care in Saudi Arabia. *Glob Pediatr Health*. 2019; 6:2333794X19852021. doi:10.1177/2333794X19852021
  31. Brennan L, Fein D, Como A, et al. Use of the Modified Checklist for Autism, Revised with Follow Up-Albanian to Screen for ASD in Albania. *J Autism Dev Disord*. 2016; 46(11):3392-3407. doi:10.1007/s10803-016-2875-5
  32. Oner O, Munir K. Modified Checklist for Autism in Toddlers Revised (MCHAT-R/F) in an Urban Metropolitan Sample of Young Children in Turkey. *J Autism Dev Disord*. 2020; 50:3312-19. doi:10.1007/s10803-019-04160-4
  33. Romeo R, Segaran J, Leonard J, et al. Language Exposure Relates to Structural Neural Connectivity in Childhood. *J Neurosci*. 2018; 38(36):7870-7. doi:10.1523/JNEUROSCI.0484-18.2018
  34. Wannan C, Cropley V, Chakravarty M, et al. Evidence for Network-Based Cortical Thickness Reductions in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2019;176(7):552-63. doi:10.1176/appi.ajp.2019.18040380
  35. Ciarrusta J, Dimitrova R, Batalle D, et al. Emerging functional connectivity differences in newborn infants vulnerable to autism spectrum disorders. *Translational psychiatry*. 2020; 10(1):131. https://doi.org/10.1038/s41398-020-0805-y
  36. Fernández A, Vázquez M, Suárez I. Más allá de lo obvio. La comunicación no verbal en la interacción internacional: España y los Emiratos Árabes. *Poliantea*. 2014;10(19):169-96.
  37. Zachor D, Yang J, Itzhak E, et al. Cross-cultural differences in comorbid symptoms of children with autism spectrum disorders: an international examination between Israel, South Korea, the United Kingdom and the United States of America. *Dev Neurorehabil*. 2011; 14(4):215-20. doi:10.3109/17518423.2011.568468
  38. Norbury C, Sparks A. Difference or disorder? Cultural issues in understanding neurodevelopmental disorders. *Dev Psychol*. 2013;49(1):45-58. doi:10.1037/a0027446
  39. Graf W, Miller G, Epstein L, et al. The autism "epidemic": Ethical, legal, and social issues in a developmental spectrum disorder. *Neurology*. 2017; 88(14):1371-80. doi:10.1212/WNL.0000000000003791

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

# Descripción de los centros de referencia de pacientes con epilepsia para la implementación del Proyecto TeleECHO en un instituto nacional de salud

Santos-Peyret Andrea S.<sup>1</sup> | Crail-Meléndez Daniel<sup>2</sup> | Sebastián-Díaz Mario A.<sup>3</sup> | Velasco-Vázquez Carmen<sup>4</sup>  
Del Río-Quiñones Manuel Alejandro<sup>5</sup> | Gómez-Figueroa Enrique<sup>6</sup> | Reséndiz-Aparicio Juan Carlos<sup>7</sup>  
Rubio-Donnadieu Francisco<sup>7</sup> | Martínez-Juárez Iris E.<sup>1,8</sup>✉

1\*.Clínica de Epilepsia

2\*.Departamento de Neuropsiquiatría

3\*.Programa en Doctorado en Ciencias de la salud, Universidad Anáhuac Norte, Campus Norte, Estado de México, México

4\*.Consulta Externa

5\*.Subdirección de Consulta Externa

6\*.Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México

7\*.Programa Prioritario de Epilepsia.

8\*.Laboratorio de Neurofisiología Cognitiva y Clínica

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

## Correspondencia

Dra. Iris E Martínez-Juárez  
Programa Prioritario de Epilepsia. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Insurgentes sur 3877, Col. La Fama, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14269, Ciudad de México, México.

✉ clinicadeepilepsia@innn.edu.mx

## Resumen

**Introducción:** La epilepsia es una enfermedad cerebral caracterizada por la predisposición neuronal a generar crisis epilépticas, todo paciente diagnosticado debe seguir las pautas del expediente clínico y contar con un sistema de referencia y contrarreferencia.

**Objetivo.** Describir los centros de atención y las características de los pacientes con epilepsia enviados al Centro de Atención Integral de Epilepsia 1 (CAIE 1) del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN); así como mostrar la necesidad de la descentralización de dichos procesos mediante nuevas tecnologías y a través de proyectos como TeleECHO.

**Métodos.** Estudio observacional, descriptivo y transversal. Se incluyen las hojas de referencia de consulta externa de todos los pacientes referidos al CAIE 1 en el INNN en el periodo de enero a diciembre de 2017, se excluyeron hojas sin datos completos y se obtuvo el nivel de atención, lugar y motivo de referencia de los pacientes

**Resultados.** De 4,866 pacientes referidos al INNN, 627 tenían epilepsia, con una edad media de  $33.34 \pm 15.33$  años; el 52.8% fueron mujeres. La referencia mayor fue de médicos particulares, así como centros de primer y tercer nivel de atención de la Megalópolis (Ciudad de México, Estado de México, Hidalgo, Morelos, Querétaro y Tlaxcala).

**Conclusiones.** El presente estudio nos permitió conocer y describir los centros de atención a la salud que refieren pacientes con epilepsia al CAIE 1 del INNN en un año. Este conocimiento servirá para implementar el proyecto ECHO, que busca mejorar el sistema de referencia y contrarreferencia y descentralizar la atención de los pacientes con epilepsia. La implementación de dicho programa de telemedicina en los centros de mayor referencia pretende disminuir esta brecha en el tratamiento de la epilepsia en México.

**Palabras clave:** epilepsia, contrarreferencia, referencia, telemedicina



## Introducción

La epilepsia es una enfermedad cerebral caracterizada por la predisposición neuronal a generar crisis epilépticas.<sup>1</sup> En México se estima una prevalencia de epilepsia de 10 a 20 por cada 1,000 personas;<sup>2</sup> todo paciente atendido debe seguir las pautas del manejo del expediente clínico<sup>4</sup> e idealmente contar con un sistema de referencia y contrarreferencia.<sup>5</sup> Existen múltiples factores que inciden en la atención de la epilepsia; entre otros, el costo de los fármacos antiepilépticos, la disponibilidad limitada de los mismos, el nivel socioeconómico de los pacientes, la desigualdad entre centros de salud del sector privado y público, la escasez de neurólogos y epileptólogos, así como las limitaciones en ciertos sectores de acceso a la atención médica y métodos de diagnóstico.<sup>2</sup> Al respecto, el Programa Prioritario de Epilepsia (PPE) del sector salud en México, tiene como objetivo la función de normar, coordinar y optimizar las estrategias y acciones a favor del paciente con epilepsia, su familia y de la sociedad. El PPE pone énfasis en dos líneas de trabajo: el desarrollo de centros de atención y el fortalecimiento de la atención primaria.<sup>3</sup> En el 2020 el PPE contaba con 82 centros de atención integral para epilepsia en hospitales públicos de todo el sector salud. Entre ellos, el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNN), centro de alta especialidad neurológica de la Ciudad de México, donde se encuentra el Centro de Atención Integral de Epilepsia 1 (CAIE 1).

Los criterios de ingreso y permanencia al CAIE 1 del INNN son: ser paciente referido de un segundo nivel de atención con epilepsia farmacorresistente y/o en descontrol; ser paciente candidato a cirugía de epilepsia; o ser paciente de alguna institución con convenio para ser atendido en el INNN (Fuente: Oficio de criterios de ingreso y permanencia en la Clínica de Epilepsia del INNN).

En el año de 2017 se otorgaron en el INNN 2,051 consultas de pacientes con epilepsia de primera vez y subsecuentes y, durante el año 2018, 1,680 (Fuente: Archivo Clínico INNN). Estas cifras muestran la necesidad de la desconcentración y descentralización de los servicios de salud, tal como lo señala la Ley General de Salud.<sup>4</sup>

### Objetivo

Describir los centros de procedencia y las características de la referencia de los pacientes con epilepsia enviados al Centro de Atención Integral de Epilepsia 1 (CAIE 1) del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), con

el fin de evidenciar la necesidad de la descentralización de la atención con nuevas tecnologías por medio de proyectos como TeleECHO.

## Materiales y método

Se consideraron las hojas de referencia de consulta externa de todos los pacientes referidos a consulta de epilepsia al CAIE 1 del INNN en el periodo de enero a diciembre del 2017, se excluyeron hojas sin datos completos. Se elaboró una base de datos exprofeso en el programa Excel para su posterior análisis mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central y proporciones, según fueran variables dimensionales o nominales, respectivamente. Para analizar la información de los pacientes referidos se tomaron en cuenta los motivos de consulta por los cuales fueron enviados a dicha institución, el sexo de los pacientes, los médicos que refirieron, así como los centros y los estados de donde provenían las referencias. El estudio contó con la aprobación de los Comités de Ética e Investigación del INNN (proyecto No. 40/19).

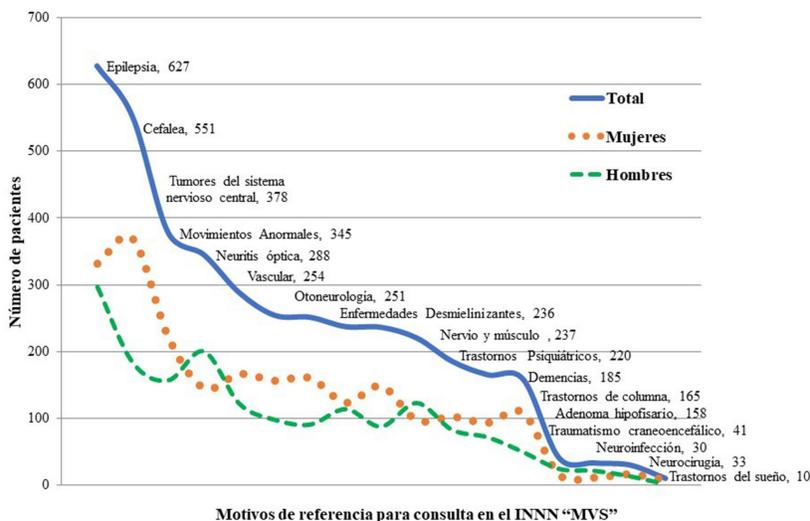
Se consideró como primer nivel de atención a los centros de salud y consultorios donde se encuentran médicos familiares o generales; como segundo nivel de atención se incluyó a los hospitales que cuentan con las especialidades básicas de Medicina Interna, Pediatría, Ginecología, Cirugía General, Psiquiatría, y finalmente en el tercer nivel se consideraron instituciones de salud de alta especialidad que cuentan con equipos de diagnóstico avanzado para atender enfermedades complejas.<sup>5</sup>

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y prospectivo.

## Resultados

En el periodo de enero a diciembre de 2017, un total de 4,866 pacientes fueron referidos al INNN para su atención. Ochocientos cincuenta y siete pacientes (17.6%) tenían en su referencia solamente el diagnóstico de "valoración" sin que se especificase la patología neurológica por la cual eran referidos. Cuatro mil nueve pacientes (82.4%) fueron referidos por diversas patologías neurológicas. Los tres principales motivos fueron: epilepsia, cefalea y tumores del sistema nervioso central (Figura 1).

**Figura 1.** Motivos de referencia de pacientes enviados al INNN en total y divididos por sexo

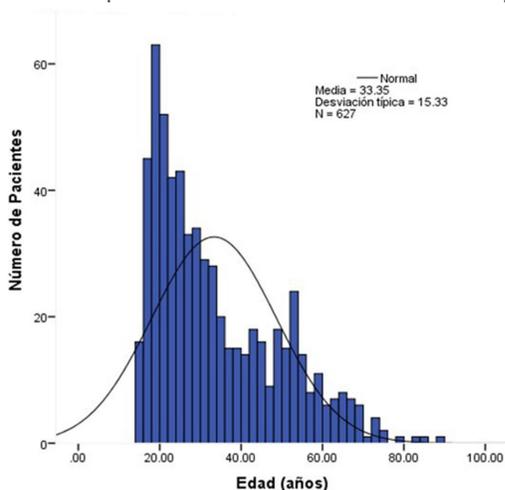


Un total de 627 pacientes con epilepsia fueron referidos al CAIE 1 del INNN. Trescientos treinta y uno de los cuales fueron mujeres (52.8%) y 296 (47.2%) hombres. La media de edad al momento de la referencia fue de  $33.34 \pm 15.33$  años (rango de 15 a 88 años). De acuerdo con la distribución por edad de los pacientes, en ambos sexos predominó el grupo etario de 15 a 20 años con 146 pacientes, equivalente al 23% (n=146) del total de las

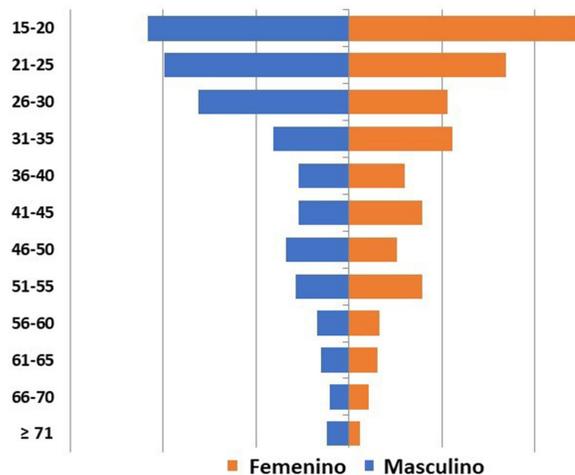
referencias, con el 56% de mujeres (82/146) (Figura 2). El 29% (182/627) de los pacientes fueron referidos por médico particular, el resto, por médicos del sector público. Según el nivel de atención de envío de pacientes, el 32% (201/627) fueron referidos del primer nivel de atención, 8.6% (54/627) del segundo nivel y el 28.3% (178/627) del tercer nivel; con solo 1.89% (12/627) de otras unidades (Tabla I).

**Figura 2.** Distribución por edad y sexo de pacientes con epilepsia referidos al CAIE 1 en el INNN

**A.** Distribución de pacientes referidos al CAIE 1 del INNN "MVS" por edad



**B.** Grupos etarios de pacientes referidos CAIE 1 INNN "MVS" por sexo



CAIE.- Centro de Atención Integral; INNN "MVS".- Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

**Tabla 1.** Centros de referencia de pacientes con epilepsia al Centro de Atención Integral de Epilepsia en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Centros de referencia	Número de pacientes (%)
Primer nivel de atención	201 (28%)
Segundo nivel de atención	54 (9%)
Tercer nivel de atención	178 (32%)
Médico particular	182 (29%)
Otros	12 (2%)
Total	627 (100%)

Los estados que refirieron el mayor número de pacientes fueron la Ciudad de México, con 60% (376/627), y el Estado de México, con 27.9% (175/627), seguidos de otros estados de la Megalópolis. (Tabla 2)

**Tabla 2.** Estados que refirieron pacientes con epilepsia al Centro de Atención Integral de Epilepsia en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Estados	Número de pacientes n (%)
Ciudad de México	376(60%)
Estado de México	175 (27.9%)
Hidalgo	13 (2%)
Morelos	12 (1.9%)
Oaxaca	10 (1.59%)
Puebla	9 (1.43%)
Guerrero	8 (1.27%)
Michoacán	8(1.27%)
Chiapas	5 (0.79%)
Veracruz	5 (0.79%)
Guanajuato	2 (0.31%)
San Luis Potosí	1 (0.15%)
Tabasco	1 (0.15%)
Tlaxcala	1 (0.15%)
Yucatán	1 (0.15%)
<b>Total</b>	<b>627 (100%)</b>

## Discusión

Durante el año estudiado, la epilepsia fue el principal motivo de referencia al INNN —después de la valoración neurológica no específica—, además de ser el principal motivo de atención de consulta externa en dicha institución. La mayoría de los pacientes con epilepsia fueron referidos de unidades de primero y tercer nivel de atención, así como de médicos del sector privado.

Gran parte de los pacientes son referidos de la Ciudad de México y el Estado de México, así como de ciudades de la Megalópolis; esto probablemente se deba a la cercanía y a un adecuado acceso a sistemas de referencia de salud a nivel local.

En estados más alejados de la Ciudad de México, vemos que hay una limitación en cuanto a referencia, tal vez por falta de recursos para transportarse a dicho instituto de tercer nivel, o debido a que algunos estados cuentan con hospitales de alta especialidad que brindan atención a estos pacientes.

Estudios poblacionales de incidencia de epilepsia reportan una distribución bimodal de la enfermedad, con picos entre los 5 a 9 años y mayores de 64 años,<sup>6</sup> aunque la prevalencia de la enfermedad puede ser a cualquier edad. En dicha investigación, el grupo de edad en el que predominó la referencia fue el de 15 a 20 años de edad, seguido del grupo de 21 a 30 años, que son población económicamente activa. Por otra parte, en la distribución de acuerdo al sexo se observa la predominancia de la referencia de pacientes mujeres; es conocido que la prevalencia de epilepsia es también mayor en el sexo femenino en este último grupo de edad y que esta aumenta en los grupos de edad mayor a 64 años.<sup>7</sup>

Al respecto, en el nuevo modelo de atención de salud — presentado en el 2015 por la Secretaría de Salud de México— se han establecido estrategias para el cumplimiento de este derecho, cuyo objetivo principal es alcanzar niveles elevados de cobertura, sin embargo esto no ha sido suficiente. En el caso de los pacientes con epilepsia, existe actualmente un alta demanda en el tercer nivel de atención, pese a esto, una mayoría de ellos, en lugar de ser referidos desde el primer y segundo nivel de atención y por hospitales públicos, son enviados desde el tercer nivel de atención y por médicos con práctica privada.<sup>8</sup> Una de las posibles razones de la referencia más alta del tercer nivel en relación a la de segundo nivel de atención es que pacientes que iniciaron con epilepsia en la edad pediátrica son enviados de centros de

tercer nivel de neuropediatría a neurología adultos al CAIE 1 del INNN; otro motivo de esta alta referencia podría ser que pacientes canalizados a centros de tercer nivel cercanos a su domicilio son redirigidos de estas instituciones al CAIE 1 del INNN, además de que existen hospitales de tercer nivel que no cuentan con programas de cirugía de epilepsia, por lo que también refieren pacientes para su atención en el CAIE 1. Estas, entre otras razones, parecen ser las que han incrementado la referencia de tercer nivel a tercer nivel de atención. Es de notar esta elevada referencia de pacientes de hospitales de tercer nivel de atención, lo que finalmente genera una falla en el sistema de referencia y produce un efecto “boomerang”, en el cual el paciente ve incrementada la brecha para acceder a un diagnóstico, tratamiento y seguimiento oportuno.

Si se contrastan estas cifras con las de países de altos ingresos, donde se registran de 30 a 50 por 100,000 casos nuevos de personas con epilepsia al año, se observa que en países de ingresos bajos dicha cifra puede ser hasta dos veces mayor. Además, se ha documentado que el número de neurólogos en estos últimos es todavía menor:<sup>9</sup> se ha reportado que hay una mediana de neurólogos de 0.1 por 100,000 habitantes en países de bajos ingresos en comparación con los 7.1 por 100,000 habitantes en países de ingresos altos. Por otra parte, los datos que se conocen en nuestro país muestran que la frecuencia de farmacoresistencia en el INNN se ha reportado hasta en 56% de los pacientes.<sup>10</sup>

Si se parte de las estadísticas internacionales, se observa que aproximadamente el 70% de las personas con epilepsia están controlados con fármacos antiepilépticos; y que el 30% tiene un control inadecuado de las crisis epilépticas, aun con una terapia correcta farmacológica.<sup>11</sup> Cabe resaltar que el 73.3% de los pacientes con epilepsia activa que residen en áreas rurales de países de bajo y mediano ingreso no reciben tratamiento o lo reciben de forma inadecuada; esto se conoce como brecha en el tratamiento de epilepsia o *treatment gap*.<sup>12</sup>

Según estos datos, la mayoría de las personas con epilepsia en el país podrían ser atendidas en el primer y segundo nivel de atención. De acuerdo a la Guía de Práctica Clínica de atención de pacientes con epilepsia de la CENETEC,<sup>12</sup> los criterios que debe de tener un paciente para ser referido a tercer nivel de atención son, entre otros: tener una epilepsia descontrolada manejada con fármacos antiepilépticos tras un tiempo aproximado de 2 años de tratamiento sin conseguir un control efectivo, control inadecuado a pesar de dosis apropiadas al límite de tolerancia, si el paciente se encuentra en riesgo mayor de experimentar efectos adversos por el

tratamiento, al existir una lesión estructural, presencia de comorbilidad psiquiátrica o psicológica, existencia de duda diagnóstica y cuando existe deterioro cognitivo o conductual.

Un aspecto que corresponde al personal de salud es el sistema de referencia y contrarreferencia, el cual constituye un procedimiento médico administrativo entre unidades operativas de los tres niveles de atención que facilita el envío-recepción-regreso de pacientes, y que tiene el propósito de brindar atención médica oportuna, integral y de calidad.<sup>13</sup> El Manual de procedimientos para la referencia y contrarreferencia de derechohabientes o usuarios orienta sobre el proceso que debe pasar el paciente para llegar a la consulta, y determina que dicho procedimiento debe de ser integral e involucrar la participación de un amplio grupo de trabajadores de la salud, que incluya a trabajadores sociales, enfermeros y médicos; esto con el fin de producir un sistema de referencia adecuado y correcto de los pacientes y así enviarlos al nivel de atención que requieren según su padecimiento para un pronto diagnóstico y un correcto tratamiento.<sup>14</sup>

Es de tal forma imperativo mejorar el sistema de referencia-contrarreferencia en el tercer nivel de atención del CAIE 1 del INNN, con ayuda del manual de procedimientos y considerando los datos expuestos en el presente estudio.

El panorama de la referencia y contrarreferencia de pacientes con epilepsia al CAIE del INNN nos permitirá implementar sistemas internacionales, como el Proyecto ECHO (Extension for Community Healthcare Outcomes), el cual se compromete a atender poblaciones vulnerables, proporcionando telementoría. TeleECHO está conformado por equipos multidisciplinarios, los cuales comparten conocimientos a los médicos de atención primaria, quienes llevan un contacto continuo con los pacientes con epilepsia; estas estrategias pueden ayudar a brindar un mayor acceso a la atención de pacientes, evitar retrasos y descentralizar servicios de tercer nivel.<sup>15</sup>

## Conclusión

El presente estudio nos permitió conocer y describir los centros de atención a la salud que refieren pacientes con epilepsia al CAIE 1 del INNN en un año. Este conocimiento busca mejorar el sistema de referencia-contrarreferencia y descentralizar la atención de los pacientes con epilepsia. Una de las medidas propuestas es reevaluar la referencia al CAIE 1 de médicos particulares y otra canalizar pacientes a sus centros correspondientes de primero, segundo o tercer

nivel de atención por entidad federativa, tal como se realiza en otros países de Latinoamérica,<sup>6</sup> mediante acuerdos interinstitucionales, sobre todo entre hospitales de tercer nivel de atención y los ahora 82 centros del PPE.

Finalmente, con estos datos se busca implementar estrategias futuras de telemedicina<sup>16</sup> y TeleECHO en los centros de mayor referencia de pacientes al CAIE 1 del INNN, con el objetivo de disminuir la brecha de tratamiento de la epilepsia en México.

## Financiamiento

Los autores declaran que el estudio tuvo fuentes de financiamiento.

## Referencias

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550
2. Espinosa-Jovel C, Toledano R, Aledo-Serrano Á, García-Morales I, Gil-Nagel A. Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. *Seizure*. 2018; 56:67-72. doi: 10.1016/j.seizure.2018.02.002
3. Rubio F, Reséndiz A, Sentiés M, Alonso V, Salgado L, Ramos P. Programa prioritario de epilepsia. México: Sector Salud; 2007.
4. De Salud LG, UNICO C. Ley General de Salud. Octavo bis de los Cuidados Paliativos a los Enfermos en Situación Terminal Capítulo II, Artículo 2012.
5. Vignolo J, Vacarezza M, Álvarez C, Sosa A. Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud. *Arch Med Int*. 2011;33(1):7-11.
6. Salud OMI. Epilepsia. Un imperativo de salud pública 2019.
7. Quet F, Preux P-M, Huerta M, Ramirez R, Abad T, Fragoso G, et al. Determining the burden of neurological disorders in populations living in tropical areas: who would be questioned? Lessons from a Mexican rural community. *Neuroepidemiology*. 2011; 36(3):194-203. doi: 10.1159/000327496
8. Santos Padrón H, Limón Mercado N. El derecho a la salud en el nuevo Modelo Integral de Atención de México. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2018; 44:e930.
9. Campos PM, Barragán PE, Cuadra OL. Realidad actual de las epilepsias en Chile y Latinoamérica. *Rev Méd Clín Las Condes*. 2013; 24(6):891-902.
10. Martínez-Juárez IE, López-Zapata R, Gómez-Arias B, Bravo-Armenta E, Romero-Ocampo L, Estévez-Cruz Z, et al. Epilepsia farmacorresistente: uso de la nueva definición y factores de riesgo relacionados. Estudio en población mexicana de un centro de tercer nivel. *Rev Neurol*. 2012; 54:159-66. doi: 10.33588/rn.5403.2011494
11. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 342(5):314-9. doi:10.1056/NEJM200002033420503
12. Juárez IEM. Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en el adulto en el primer y segundo nivel de atención. En: Ocampo LR, editor. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2015.
13. Clínico NOME. NORMA Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico. México. <https://www.cndh.org.mx/DocTR/2016/JUR/A70/01/JUR-20170331-NOR26.pdf>
14. Mendaro L, Teresa M. Manual de Procedimientos para la Referencia y Contrarreferencia de pacientes. Manual de Procedimientos para la Referencia y Contrarreferencia de pacientes: MSPyBS; 2006.
15. ECHO. Proyecto ECHO®: Conocimiento adecuado. Lugar adecuado. Tiempo adecuado. En: Outcomes EfCH, editor. Albuquerque: ECHO; 2019.
16. Juárez IM, Peyret AS, Vanegas LH, Yepes MB, Durón RM. Proyecto colaborativo inicial con Honduras para el centro de atención integral 1 de epilepsia del programa prioritario de epilepsia en México con un enfoque de telemedicina. *Innovare: Revista de ciencia y tecnología*. 2019;8(1):38-45. doi: 10.5377/innovare.v8i1.8106

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

# Enfermedad de Fabry y Enfermedad Vascular Cerebral

Pérez-Jovel Enrique <sup>1,2</sup> | Cano-Nigenda Vanessa <sup>1</sup>✉ | Manrique-Otero Diana<sup>1</sup> | Castellanos-Pedroza Enrique<sup>1</sup> | Aguilar-Parra Lilia Georgina <sup>1</sup> | Javier Andrés Galnares-Olalde<sup>1</sup> | Arauz Antonio <sup>1</sup>

1. Clínica de Enfermedad Vascular Cerebral, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México.

2. Servicio de Neurología, Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS), San Salvador, El Salvador.

## Correspondencia

Dra. Vanessa Cano Nigenda  
Clínica de Enfermedad Vascular Cerebral, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Insurgentes sur 3877, Col. La Fama Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México, México.

✉ v.canonigenda@gmail.com

## Resumen

La enfermedad de Fabry (EF) es una patología genética ligada al cromosoma X (manifestada predominantemente en hombres y mujeres portadoras), causada por el déficit de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A (también llamada ceramida trihexosidasa) que cataliza la escisión hidrolítica de la molécula terminal de galactosa de Gb3 (globotriaosilceramida). La EF se manifiesta fenotípicamente como metabolismo inadecuado de glucoesfingolípidos, afectando membranas celulares con traducción clínica multisistémica. Además de la enfermedad vascular cerebral (EVC) que afecta principalmente a pacientes jóvenes, otras complicaciones frecuentes son las renales, cardíacas y dermatológicas. Debido a su baja prevalencia, curso crónico e inespecífico, con manifestaciones en la vida adulta joven, es difícil sospecharla. Su confirmación diagnóstica requiere medición de la actividad de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A, acumulación de globotriaosilceramida (Gb3), y/o determinación genética por mutación del gen GLA (gen para la galactosidasa Xq22.1). Al momento, no hay tratamiento curativo para la EF, pero sí tratamiento sintomático y para las secuelas que genera a nivel sistémico. El objetivo de esta revisión es brindar al clínico una perspectiva general de los aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos y clínicos de la EF, con especial interés en su expresión como EVC, con la finalidad de sospecharla como diagnóstico diferencial en el momento de afrontarla.

**Palabras clave:** enfermedad de Fabry, enfermedad vascular cerebral

## Antecedentes

La Enfermedad de Fabry (EF) fue reconocida inicialmente con el nombre de “púrpura papulosa hemorrágica”,<sup>1</sup> siendo los dermatólogos Johannes Fabry y William Anderson, quienes describieron por primera vez el “angioqueratoma corporis diffusum” en 1898.<sup>2</sup> Se reconoció tempranamente como una enfermedad vascular sistémica y más tarde como un trastorno de almacenamiento de lípidos.<sup>3,4</sup> En 1963 se identificó la acumulación de glicolípidos ceramida trihexosida (ahora llamado globotriaosilceramida (Gb3 o GL-3)) y galabiosilceramida en una variedad de diferentes tipos de células;<sup>5</sup> varios años después, el defecto se estableció como actividad insuficiente de la enzima ceramida trihexosidasa que cataliza la escisión hidrolítica de la molécula terminal de galactosa de Gb3.<sup>6</sup> La naturaleza ligada al cromosoma X de la enfermedad se reconoció por primera vez en 1965.<sup>7</sup>

## Definición

La EF (OMIM #301500),<sup>8</sup> o *angioqueratoma corporis diffusum*, es un trastorno hereditario poco común y muy debilitante del metabolismo de los glucoesfingolípidos, asociado con complicaciones renales, cardíacas y cerebrovasculares.<sup>9</sup>

La deficiencia de una hidrolasa lisosomal, agalactosidasa, conduce a la acumulación progresiva de glucoesfingolípidos (principalmente ceramida trihexosido (GL-3 o Gb3)) en la mayoría de los tejidos viscerales, incluidas las células vasculares (células endoteliales y del músculo liso), células cardíacas (cardiomiocitos y células valvulares), células renales (células tubulares y glomerulares), células nerviosas y principalmente en los lisosomas del endotelio vascular. La acumulación progresiva de glucoesfingolípidos endoteliales da lugar a isquemia e infarto tisular y conduce a las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad.<sup>10</sup>



## Epidemiología

Se ha estimado que la prevalencia de EF es de alrededor de 1 por cada 40,000 varones,<sup>11</sup> otro estudio encontró 12 de 37,104 neonatos varones consecutivos con mutaciones específicas en el gen de la  $\alpha$ -galactosidasa A (ligado a X Xq22.1, como se describirá en Fisiopatología);<sup>12</sup> por su parte, Clarke estimó en 2007 1 paciente con EF por cada 55,000 varones nacidos.<sup>13</sup>

Las manifestaciones cerebrovasculares son frecuentes tanto en el grupo homocigoto como en el heterocigoto sintomático. Más importante aún, estas manifestaciones pueden ser la primera indicación de la enfermedad.<sup>10</sup> En un estudio prospectivo de 721 pacientes de 18 a 55 años, el 4.9% de los pacientes varones y el 2.4% de las mujeres presentaban mutaciones biológicamente significativas en el gen GLA.<sup>14</sup>

En México no hay estudios de prevalencia de la EF ni de sus manifestaciones neurológicas, probablemente por su baja incidencia y por la dificultad diagnóstica que esta implicaba hasta hace algunos años. En general, la EF y su manifestación de Enfermedad vascular cerebral (EVC) queda oculta en la clasificación de etiología criptogénica, un diagnóstico final frecuente de la EVC. En relación a esto cabe mencionar el estudio de Barinagarrementeria y cols., quienes recolectaron una muestra de 300 pacientes con edades menores de 40 años con EVC isquémica en sus diversas variedades, de los cuales 32% fueron clasificados como criptogénicos, es decir, sin lograr identificar la etiología específica;<sup>15</sup> es probable que algunos de estos casos pudieran corresponder a EF, pero dicha enfermedad no fue descartada.

En Argentina, un estudio multicéntrico llevado a cabo en 2017, recolectó los datos de 311 pacientes con EVC (80% infartos, 9% ataques isquémicos transitorios (AITs) y 11% hemorragias intracerebrales), de ellos sólo 1 caso presentó EF evidente con una mutación patógena: c.888G> A/p. Met296Ile/Exon 6, representando el 0.3% de la muestra y el 1% de los pacientes con infartos cerebrales criptogénicos.<sup>16</sup>

En 2017, el grupo de iniciativa Canadiense para el tamizaje de EF (*Canadian Fabry Stroke Screening Initiative Study Group*), de una cohorte de 365 pacientes con infarto cerebral y 32 con AIT, entre 18 y 55 años, identificaron un único caso portador de una variante genética de importancia desconocida (p.R118C) y sin variantes patogénicas bien reconocidas. Como resultado, si dicha variante se considera patógena, la prevalencia de

EF sería del 0.3%.<sup>17</sup> En suma, esto sugiere que deberían aplicarse métodos más rentables para el diagnóstico de EF, en lugar del cribado genético sistemático en esta población.

## Fisiopatología

La EF se considera un trastorno ligado a X (Xq22.1), mutando al gen GLA que codifica para la proteína de la  $\alpha$ -galactosidasa A (GLA, 300644)<sup>8</sup> con un alto grado de penetrancia en hombres, e intermedia en las mujeres: alrededor del 50-70% de las mujeres con mutaciones en el gen tienen manifestaciones de EF, mientras que cerca del 100% de los hombres presentan complicaciones de la enfermedad.<sup>10</sup> El gen de la  $\alpha$ -galactosidasa A tiene 12kb de largo, con siete exones y codifica una proteína precursora de 429 aminoácidos que se procesa a una glicoproteína de 370 aminoácidos que funciona como un homodímero. Se conocen 596 mutaciones descritas para este gen, de ellas, 416 son mutaciones de tipo sin sentido/de parada, 83 deleciones pequeñas, 19 deleciones grandes, 32 defectos de empalme, tres reordenamientos complejos y una inserción grande.<sup>7</sup>

El proceso de la enfermedad primaria comienza en la infancia, o incluso en la etapa de desarrollo fetal, sin embargo, a diferencia de muchas otras enfermedades por almacenamiento lisosómico, la mayoría de los pacientes permanecen clínicamente asintomáticos durante los primeros años de vida. En la EF, se cree que el almacenamiento lisosómico y la actividad deficiente de  $\alpha$ -galactosidasa A en plasma y leucocitos, conduce a la acumulación de globotriaosilceramida y glucoesfingolípidos con disfunción celular, lo que desencadena una cascada de eventos que incluyen muerte celular, metabolismo energético comprometido, lesión de vasos pequeños, disfunción de canales de potasio activados en las células endoteliales, estrés oxidativo, maduración alterada de autofagosomas e isquemia tisular, dando como resultado una disfunción orgánica progresiva.<sup>18</sup>

## Manifestaciones clínicas (Tabla 1)

### 1.- Manifestaciones clínicas iniciales

Los síntomas iniciales más frecuentes de EF son crisis episódicas de dolor, que duran de minutos a horas, y que afectan principalmente a los pies o las manos, en general precipitadas por el ejercicio, la fiebre o el calor, y modificadas por acetaminofén.<sup>19</sup> Los mecanismos responsables de la producción de las crisis de dolor no se conocen bien, pero es posible que el almacenamiento de glucosfolípidos dentro de las células endoteliales de

los vasa *nervorum*, las células perineurales o la raíz dorsal y los ganglios autónomos, pueda causar una reactividad vasomotora alterada, lo que resulta en un estado hipóxico.<sup>11</sup>

**Tabla 1.** Características clínicas en Enfermedad de Fabry. Modificado de Germain D.

Sistema	Signos y síntomas
Órganos sensitivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Oculares               <ul style="list-style-type: none"> <li>Cornea verticillata</li> <li>Catarata posterior</li> <li>Vasculopatía (retina, conjuntiva)</li> </ul> </li> <li>– Auditivos (Vértigo/tinnitus)</li> <li>– Sordera neurosensorial</li> </ul>
Nervioso Central	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Deterioro cognitivo</li> <li>– Cefalea</li> <li>– EVC hemorrágica o isquémica con predominio circulación posterior</li> <li>– Trastornos psiquiátricos</li> </ul>
Nervioso periférico	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Neuropatía dolorosa (predominantemente fibra pequeña)</li> <li>– Dolor neuropático (Acroparestesias)</li> <li>– Disautonomía</li> <li>– Intolerancia al calor o frío</li> <li>– Hipohidrosis o anhidrosis</li> </ul>
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Arritmias</li> <li>– Hipertrofia ventricular no explicada</li> <li>– Anomalías de la conducción en electrocardiograma</li> <li>– Valvulopatías</li> </ul>
Respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Asma</li> <li>– Disnea por reducción en capacidad de ejercicio</li> </ul>
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dolor abdominal postprandial</li> <li>– Náusea/vómito</li> <li>– Diarrea episódica</li> <li>– Saciedad temprana</li> </ul>
Nefrouinario	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Microalbuminuria/proteinuria</li> <li>– Hematuria</li> <li>– Síndrome nefrótico</li> <li>– Enfermedad renal de etiología no determinada</li> </ul>
Piel	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Angioqueratomas</li> <li>– Dishidrosis (hipo/anhidrosis)</li> </ul>

## 2.- Manifestaciones clínicas clásicas

Los pacientes con la forma clásica de la enfermedad (sin actividad residual de  $\alpha$ -galactosidasa A), tienen anomalías dismórficas típicas, particularmente en la cara. Estos dismorfismos incluyen plenitud periorbitaria, crestas supraorbitarias prominentes, cejas pobladas, frente hundida, lóbulos prominentes de las orejas o rotación de las mismas, ángulo nasal pronunciado, nariz generosa/punta nasal bulbosa, puente nasal prominente, base alar ancha, labios carnosos, rasgos toscos y prognatismo.<sup>7</sup> Durante la adolescencia se suman lesiones cutáneas llamadas angioqueratomas, que se localizan habitualmente a nivel periumbilical, genital y raíces de muslos.<sup>20</sup> El acúmulo de material citoplasmático de aspecto lipóide provoca una deformación epitelial de los mechones glomerulares, de los túbulos, células endocapilares glomerulares, células musculares arteriolares que clínicamente se manifiesta como una proteinuria e insuficiencia renal.<sup>8</sup> Dicha insuficiencia renal es la causa de muerte primaria en los pacientes con EF.<sup>21</sup>

## 3.- Manifestaciones de la EF en sistema nervioso.

Las complicaciones neurológicas de la EF son frecuentes y afectan tanto al sistema nervioso central (SNC) como al sistema nervioso periférico (SNP).<sup>10</sup> Los datos del registro mundial de EF, una gran cohorte de 2,446 pacientes, indican que los eventos de EVC son frecuentes en homocigotos y heterocigotos, ocurriendo en 6.9% y 4.3%, respectivamente,<sup>22</sup> de estos, el 87% fueron isquémicos y el 13% fueron hemorrágicos.<sup>23</sup> En el registro de Fabry, la mayoría de los pacientes que experimentaron una primera EVC lo hicieron entre los 20 y los 50 años, y 22% tuvieron una primera EVC antes de los 30 años.<sup>24</sup> Las manifestaciones de la EF en del SNC incluyen: enfermedad vascular cerebral, deterioro auditivo con tinnitus, vértigo, trastornos psiquiátricos y deterioro cognitivo.<sup>10</sup>

### 3.1.- Manifestaciones clínicas de la EF como enfermedad vascular cerebral

Los hombres homocigotos pueden presentar disartria, diplopía, vértigo, nistagmo, náuseas y/o vómitos, hemiparesia, ataxia o síntomas sensitivos hemicorporales, en relación con la localización y tipo de EVC que desarrollen. La cefalea es bastante infrecuente, reportada sólo en el 20% de los pacientes. En la mayoría de los pacientes (58%), la presentación es compatible con isquemia del territorio vertebrobasilar, mientras que la circulación anterior fue definitivamente sintomática en aproximadamente el 20% de los pacientes.<sup>25</sup>

La demencia vascular por enfermedad penetrante de vasos pequeños también se ha descrito en pacientes con EF y debe tenerse en cuenta en la evaluación de una demencia inexplicable, en particular en hombres menores de 65 años.<sup>26,27</sup>

Las mujeres heterocigotas también pueden desarrollar síntomas de deterioro neurológico, siendo los más reportados el deterioro cognitivo, vértigo, ataxia, hemiparesia, síntomas sensitivos hemicorporales y cefalea. En la mitad de las pacientes, la presentación clínica fue compatible con afectación dentro del territorio vertebrobasilar, mientras que el territorio carotideo estaba definitivamente comprometido en sólo el 10% de los casos.<sup>25</sup> También se han informado oclusiones de la arteria central de la retina<sup>28</sup> y oclusiones de la vena central de la retina.<sup>29</sup> Además de la dolicoectasia, en los estudios de imagen se pueden observar lesiones de sustancia blanca y el "signo del pulvinar" caracterizado por hiperintensidad en la región posterior de tálamo, en la secuencia T1 de la resonancia magnética.<sup>9</sup>

Las características comunes del SNP incluyen: neuropatía periférica (especialmente neuropatía de fibras delgadas) con acroparestesias, disfunción autonómica caracterizada por hipohidrosis, dismotilidad intestinal y desregulación térmica y vasomotora periférica.<sup>10</sup>

### 3.2.- Hallazgos patológicos en sistema nervioso

Los hallazgos de la autopsia neuropatológica son consistentes con eventos previos de isquemia cerebral y, rara vez, hemorragia intracerebral; también se pueden observar infartos hemisféricos extensos y superficiales, múltiples infartos pequeños y profundos e infartos del tronco encefálico y/o cerebelo, este último grupo más frecuente en homocigotos y heterocigotos sintomáticos.<sup>25</sup>

Los vasos del polígono de Willis a menudo parecen engrosados. El estrechamiento de la luz y los depósitos intracelulares en arterias y arteriolas son hallazgos adicionales.<sup>19</sup> La dolicoectasia de las arterias basilar y vertebral, y menos frecuente de las arterias carótidas, es un hallazgo constante tanto en homocigotos como en heterocigotos sintomáticos.<sup>25</sup>

Los eventos de EVC isquémica y hemorrágica en EF parece presentarse en una proporción similar a la observada en la población general, pero en edades más tempranas, y los AITs parecen ser un factor de riesgo de EVC. La hipertensión se ha considerado el factor de riesgo más importante de EVC en la EF, y su efecto probablemente se ve potenciado por la

degeneración vascular subyacente secundaria al depósito de glucoesfingolípidos. En el Registro de Fabry, los pacientes con EVC tenían más probabilidades de informar antecedentes de hipertensión en comparación con los pacientes con EF sin EVC, 52.9% frente a 20.5%, respectivamente.<sup>9</sup>

Se han identificado diversas anomalías en el flujo sanguíneo cerebral y en las paredes de los vasos intracraneales, que pueden no ser exclusivas del sistema arterial. Varios mecanismos pueden contribuir a la vasculopatía de la EF, que incluyen: disfunción endotelial, desregulación de vías de óxido nítrico, estado protrombótico, hiperhomocisteinemia, niveles elevados de lípidos y moléculas de adhesión de leucocitos (Tabla 2).<sup>19</sup>

La dolicoectasia encontrada con frecuencia en la EF, particularmente en los grandes vasos de la circulación posterior, puede estar relacionada con el debilitamiento mecánico de la pared del vaso, causado por el depósito de glucoesfingolípidos y la hipertensión. Los mecanismos fisiopatológicos de la EVC asociados a la dolicoectasia incluyen la formación de émbolos y oclusión de arterias penetrantes del tallo cerebral. La afectación cardíaca en la EF también puede predisponer a la EVC, principalmente su asociación con arritmias.<sup>9</sup>

**Tabla 2.** Mecanismos del infarto cerebral en Enfermedad de Fabry. Modificado de Caplan, et al.

1. Patología intrínseca vascular
  - a. Trombosis completa o parcial de troncos vasculares principales
  - b. Estiramiento, distorsión y obstrucción de los vasos tributarios.
  - c. Embolismo arteria-arteria
2. Depósito de glucoesfingolípidos en la pared del vaso con oclusión secundaria.
3. Cardioembolismo
  - a. Anomalías del movimiento septal secundario a cardiopatía isquémica
  - b. Valvulopatías
  - c. Miocardiopatía hipertrófica
4. Función autónoma alterada
  - a. Hipertensión arterial
  - b. Hipotensión arterial
5. Estados protrombóticos
  - a. Activación plaquetaria
  - b. Activación de factores endoteliales

## Diagnóstico (Figura 1)

En los hombres, el diagnóstico de EF se realiza midiendo la actividad de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A en plasma o leucocitos periféricos. En contraste, las mujeres pueden tener los niveles de actividad de  $\alpha$ -galactosidasa A en valores normales, por lo tanto, su medición no es de utilidad en aquellas mujeres con sospecha de EF por heterocidad, y deben someterse a la determinación del genotipo de GLA. Los niveles de sustratos de  $\alpha$ -galactosidasa A elevados en plasma y orina (Gb3 y liso-Gb3) sugieren el diagnóstico de EF.<sup>30</sup>

Las muestras requeridas para su diagnóstico en sangre son de 3ml de sangre completa en un tubo con EDTA (ácido etilendiaminatetraacético). Actualmente se cuenta con el diagnóstico enzimático en gotas de sangre cuya muestra puede recolectarse y transportarse en papel de filtro, esta nueva metodología posibilita el envío de muestras a distancia para su análisis enzimático, diagnóstico retrospectivo y tamizaje poblacional.<sup>31</sup>

La secuenciación del gen GLA constituye el estándar de oro para el diagnóstico de EF. Debido a la herencia ligada a X, no hay aporte del gen mutado de padre a su descendencia, mientras que las mujeres heterocigotas tienen un riesgo del 50% de transmitir el gen mutado a su descendencia.<sup>30</sup>

## Tamizaje de enfermedad de Fabry en enfermedad vascular cerebral

La detección de EF en poblaciones de alto riesgo se convirtió en una preocupación importante cuando estuvo disponible, desde 2001, el tratamiento de reemplazo enzimático (ERT), aplicado cada 2 semanas. Al respecto, se llevaron a cabo estudios en diferentes contextos que evidenciaban las complicaciones graves de la EF, incluida la enfermedad renal crónica, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y la EVC. Cabe mencionar que el cribado puede estar sesgado hacia los pacientes con la enfermedad más grave y los fenotipos clásicos. En el Registro de Fabry,<sup>22</sup> los pacientes con EVC fueron diagnosticados más tarde que aquellos sin EVC, y la mayoría de ellos no habían experimentado eventos renales o cardíacos antes de su primer evento cerebral, lo que sugiere que las características clásicas de la enfermedad pueden estar ausentes o ser más sutiles en estos pacientes.

En tiempos recientes se han notificado fenotipos atípicos con una frecuencia creciente –algunos de ellos con EVC

como característica de presentación–, en los que, debido a que su reconocimiento clínico requiere un alto índice de sospecha, el diagnóstico de EF a menudo se retrasa o se pasa por alto. Por lo tanto, se desconoce la verdadera prevalencia de EF en pacientes jóvenes con EVC.<sup>9</sup>

Respecto a la población latinoamericana, sólo se tiene información procedente de 333 pacientes incluidos en el registro mundial de EF,<sup>32</sup> principalmente de Argentina, Chile, Colombia, Perú y, entre ellos, algunos mexicanos. Forman parte del registro 167 mujeres y 166 hombres latinoamericanos, con una edad promedio de 35.5 años para los hombres y 37.9 años para las mujeres. De estos pacientes, 8 hombres (5%) y 3 mujeres (2%) presentaron una EVC. La mayor parte de los pacientes latinoamericanos de este registro provienen de servicios de nefrología y cardiología. Al momento, no hay actualización de datos por parte del registro internacional de EF, cuyo reclutamiento y registro se encuentra abierto.<sup>22</sup>

El diagnóstico y tamizaje de la EF ha sido objeto de estudio principalmente en países de altos ingresos económicos, incluyendo programas de tamizaje neonatal. En países como Dinamarca, Australia y Japón, se han implementado programas de detección temprana que se basan en obtención de muestra de sangre seca en papel filtro (DBS, del inglés Dried Blood Sample), generalmente obtenida entre las 24 y 72 horas de vida extrauterina, y que consiste en medir la actividad de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A o acumulación de globotriaosilceramida.<sup>33</sup> Esos trabajos han logrado determinar una sensibilidad del 100% para la detección de recién nacidos con EF, pero con una especificidad variable cuando se compara con el patrón de referencia que es la secuenciación genética (con un valor predictivo positivo del 33 al 42%).<sup>34</sup> En el caso de las mujeres la prueba de actividad enzimática en sangre tiene baja sensibilidad.

## Tratamiento

En 2001, se aprobaron dos enzimas recombinantes para su uso en la enfermedad de Fabry: agalsidasa alfa (Replagal®, Shire/Takeda) y agalsidasa beta (Fabrazyme®, Sanofi Genzyme), denominadas terapia de reemplazo enzimático (ERT),<sup>35</sup> las cuales demostraron reducción en la producción de HVI y reducción del avance de la enfermedad renal cuando la depuración se encontraba menor a 60ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, posiblemente atribuida a su terapia anti-proteinúrica,

lo cual podría reducir a largo plazo la incidencia de EVC al disminuir los factores de riesgo que la promueven tanto en hombres como mujeres. En la misma línea, Migalastat (1-desoxigalactonojirimicina; Galafold, Amicus Therapeutics) fue aprobado en Europa en mayo de 2016, en Canadá en septiembre de 2017, en Japón en marzo de 2018, y en los EEUU en agosto del mismo año, para el tratamiento a largo plazo de la EF en adultos ( $\geq 18$  años de edad en Estados Unidos y Canadá,  $\geq 16$  años en otros países) con una mutación susceptible y una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR)  $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. El Migalastat administrado por vía oral es un pequeño acompañante que estabiliza la enzima  $\alpha$ -Galactosidasa A endógena y apoya un plegamiento de proteínas adecuado en el retículo endoplásmico, lo que conduce a una mayor actividad enzimática de la misma y estabilidad en los lisosomas de pacientes portadores de una mutación susceptible.<sup>36</sup> En un estudio multicéntrico del uso de Migalastat por 12 meses (estudio FAMOUS), se demostró reducción de la masa del ventrículo izquierdo, aunque no se ha logrado reducir el avance de la enfermedad renal, posiblemente por la intervención de otros factores detonantes.<sup>37</sup>

En el manejo de un infarto cerebral agudo en pacientes con EF, se puede considerar trombolisis intravenosa<sup>38</sup> o abordaje endovascular; la experiencia con el uso de cualquiera de los dos en este entorno es de limitada a inexistente, aunque no hay razones específicas para negar dichos tratamientos.<sup>10</sup>

En la prevención secundaria, el tratamiento está lejos de ser satisfactorio, ya que no se dispone de una terapia específica para las complicaciones cerebrovasculares de la EF. La administración de agentes antiplaquetarios puede ayudar a prevenir los efectos ateroscleróticos y tromboembólicos del daño al endotelio vascular, pero la experiencia con este enfoque es escasa.<sup>10</sup> De igual modo, los agentes anticoagulantes deben considerarse para ayudar a prevenir recurrencias de infarto cerebral cuando la causa implicada es embolismo cardíaco.<sup>19</sup>

### Pronóstico

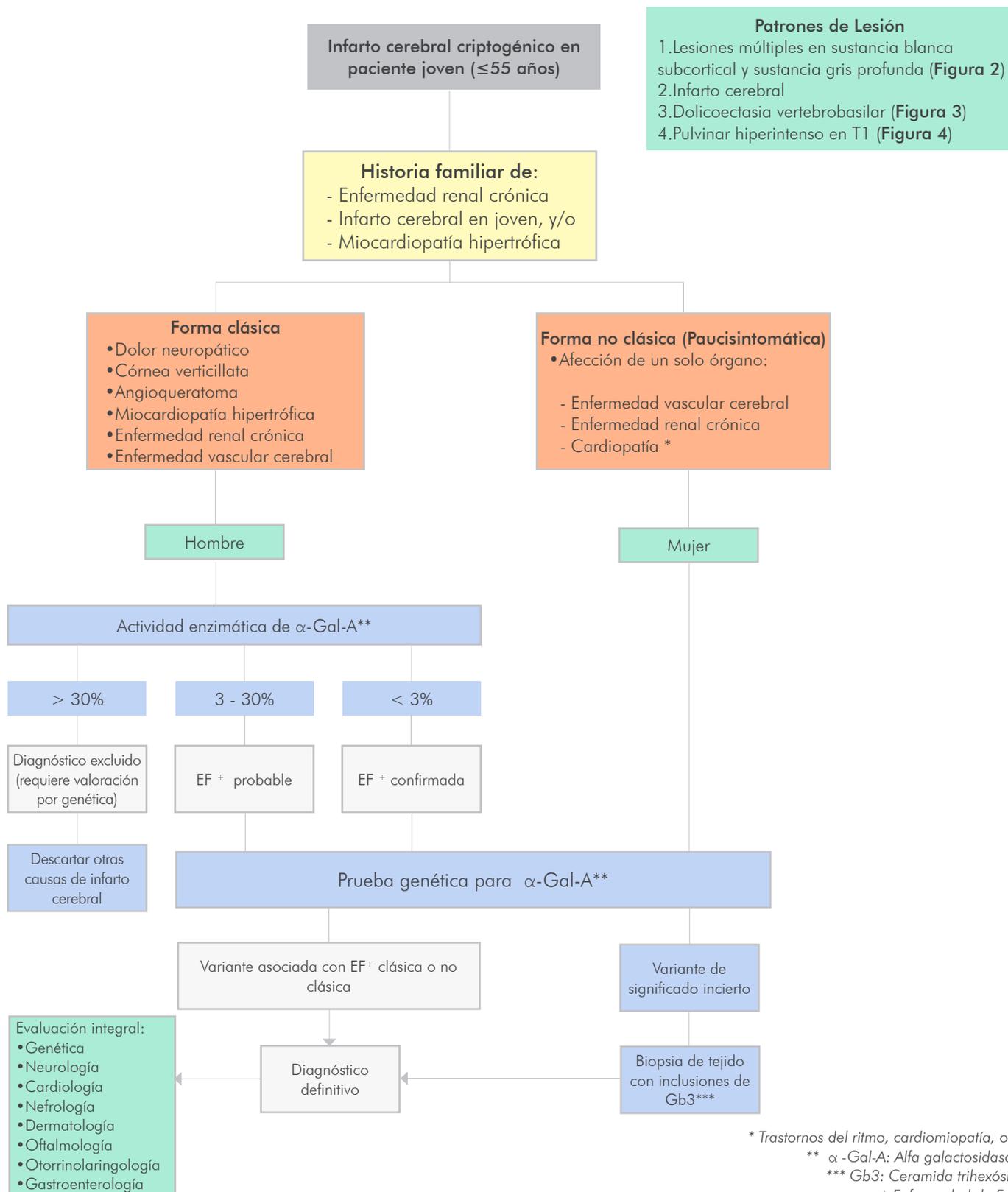
La EF es una patología progresiva con una expectativa de vida reducida; la edad de supervivencia media para los hombres es de 50-55 años, y de 70 años para las mujeres. La calidad de vida se ve afectada en todos los pacientes, no sólo debido a daño a órgano blanco, sino también como resultado de otros síntomas que incluyen problemas gastrointestinales, acroparestesias, depresión e intolerancia a ciertas temperaturas. Desde su introducción en 2001, la

terapia de reemplazo enzimático ha demostrado ser efectiva para el alivio de muchos de estos síntomas, así como para retrasar e incluso revertir la progresión de la enfermedad.<sup>7,39</sup>

### Conclusión

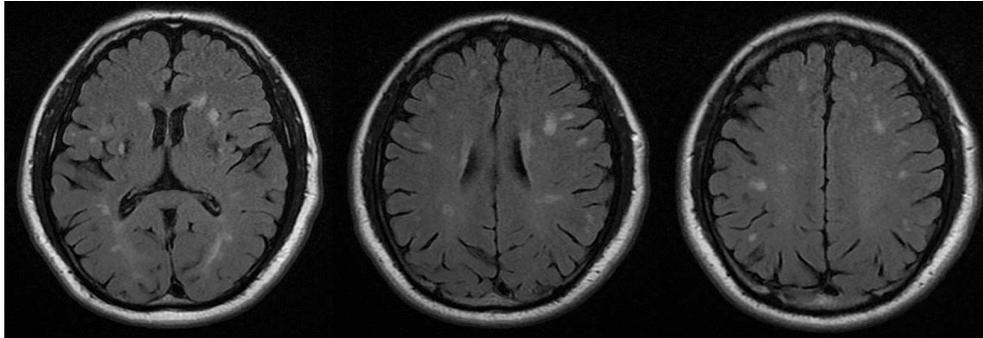
Se recomienda que a todos aquellos pacientes jóvenes (<55 años) con antecedente de uno o más eventos de EVC isquémica o hemorrágica, de etiología indeterminada (criptogénica), principalmente aquellos con enfermedades sistémicas (dermatológicas, cardíacas o renales), se les realice tamizaje de Enfermedad de Fabry, mediante la determinación de  $\alpha$ -galactosidasa A o secuenciación del gen GLA. El tratamiento de la EVC en estos pacientes es similar a lo establecido en guías clínicas para población general, ya que no existe tratamiento específico para esta patología, pero requiere abordaje<sup>40</sup> y seguimiento multidisciplinario (véase Figura 1 en la siguiente página).

**Figura 1.-** Algoritmo diagnóstico de la Enfermedad de Fabry

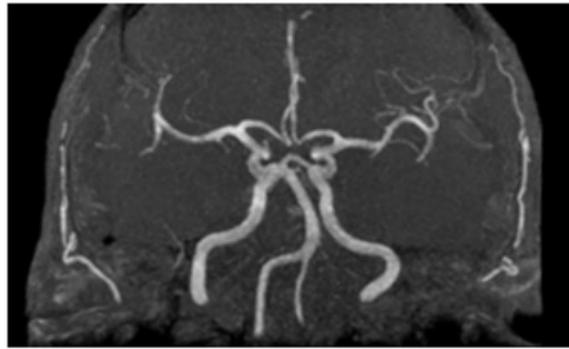


\* Trastornos del ritmo, cardiomiopatía, otras  
 \*\*  $\alpha$ -Gal-A: Alfa galactosidasa A.  
 \*\*\* Gb3: Ceramida trihexósido.  
 + Enfermedad de Fabry  
 Modificado de: Michaud et al.

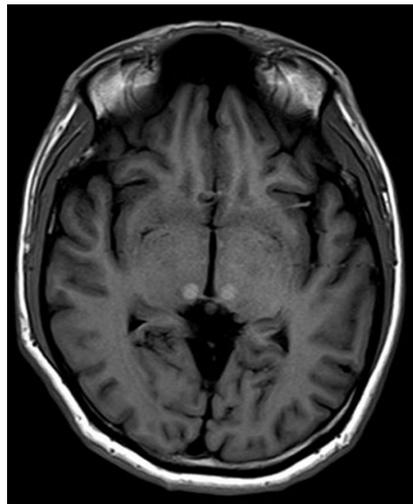
**Figura 2.** RM T2-FLAIR axial. Lesiones hiperintensas múltiples en sustancia blanca subcortical y sustancia gris profunda bilateral.



**Figura 3.** RM 3DTOF coronal. Dolicoectasia vertebrobasilar.



**Figura 4.** RMN T1 axial. Hiperintensidades en núcleos pulvinares del tálamo bilateral en un paciente con Enfermedad de Fabry. (Patognomónico).



## Bibliografía

- Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Für Dermatol Syph.* 1898; 43(1):187-200. <https://doi.org/10.1007/BF01986897>
- Anderson W. A Case of "Angeio-Keratoma". *Br J Dermatol.* 1898; 10(4):113-7. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.1898.tb16317.x>
- Pompen AWM, Ruiter M, Wyers HJG. Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease; two autopsy reports. *Acta Med Scand.* 1947; 128(3):234-55. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.0954-6820.1947.tb06596.x>
- Hornbostel H, Scriba K. Excision of skin in diagnosis of Fabry's angiokeratoma with cardio-vasorenal syndrome as phosphatide storage disease. *Klin Wochenschr.* 1953; 31(3-4):68-9.
- Sweeley CC, Klionsky B. Fabry's Disease: Classification as a Sphingolipidosis and Partial Characterization of a Novel Glycolipid. *J Biol Chem.* 1963; 238:3148-50.
- Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. *Ceramidetrihexosidase deficiency.* *N Engl J Med.* 1967; 276(21):1163-7.
- Schiffmann R. Fabry disease. En: *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier. 2015; 231-48. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444627025000172>
- OMIM Fabry Disease. <https://www.omim.org/entry/301500#>
- Viana-Baptista M. Stroke and Fabry disease. *J Neurol.* 2012; 259(6):1019-28. Doi:10.1007/s00415-011-6278-4
- Caplan L, Biller J, editores. *Uncommon Causes of Stroke* [Internet]. 3.a ed. Cambridge: Cambridge University Press. 2018. <https://www.cambridge.org/core/books/uncommon-causes-of-stroke/A9FD13051858F2ED8B31AC470218376B>
- Desnick RJ, Wasserstein MP, Banikazemi M. Fabry disease (alpha-galactosidase A deficiency): renal involvement and enzyme replacement therapy. *Contrib Nephrol.* 2001; (136):174-92.
- Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* Julio de 2006; 79(1):31-40.
- Clarke JTR. Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med.* 20 de marzo de 2007; 146(6):425-33.
- Rolfs A, Böttcher T, Zschiesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet Lond Engl.* 2005; 366(9499):1794-6.
- Barinagarrementeria F, Figueroa T, Huebe J, Cantú C. Cerebral Infarction in People Under 40 Years I. *Cerebrovasc Dis.* 1996; 6(2):75-9. <https://www.karger.com/Article/FullText/108001>
- Reisin RC, Mazziotti J, Cejas LL, Zimmerman A, Bonardo P, Pardal MF, et al. Prevalence of Fabry Disease in Young Patients with Stroke in Argentina. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018; 27(3):575-82. [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(17\)30529-3/abstract](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(17)30529-3/abstract)
- Lanthier S, Saposnik G, Lebovic G, Pope K, Selchen D, Moore DF, et al. Prevalence of Fabry Disease and Outcomes in Young Canadian Patients With Cryptogenic Ischemic Cerebrovascular Events. *Stroke.* 2017; 48(7):1766-72. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.116.016083>
- Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5(1):30. <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-30>
- Caplan LR, Bogousslavsky J, editores. *Uncommon Causes of Stroke.* 2.a ed. Cambridge: Cambridge University Press. 2008. <https://www.cambridge.org/core/books/uncommon-causes-of-stroke/D2B17A3F9A38FEB3391DC36AA073BA7A>
- Desnick RJ, Ioannou YA.  $\alpha$ -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic bases of Inherited Disease.* 8th ed. New York: MacGraw-Hill. 2001; 3733-74.
- Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2002; 13 (S2):S139-143.
- Genzyme, a Sanofi Company. *Fabry Disease Registry Protocol.* clinicaltrials.gov. 2020. Report No.: study/NCT00196742. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00196742>
- Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, Sims K, Caruso P, Phan TG, et al. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke.* 2015; 46(1):302-13.
- Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke.* 2009; 40(3):788-94.
- Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol.* 1996; 40(1):8-17.
- Mendez MF, Stanley TM, Medel NM, Li Z, Tedesco DT. The vascular dementia of Fabry's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* Agosto de 1997; 8(4):252-7.
- Schermyly I, Müller MJ, Müller K-M, Albrecht J, Keller I, Yakushev I, et al. Neuropsychiatric symptoms and brain structural alterations in Fabry disease. *Eur J Neurol.* 2011; 18(2):347-53.
- Utsumi K, Yamamoto N, Kase R, Takata T, Okumiya T, Saito H, et al. High incidence of thrombosis in Fabry's disease. *Intern Med Tokyo Jpn.* 1997; 36(5):327-9.
- Oto S, Kart H, Kadayifçilar S, Ozdemir N, Aydin P. Retinal vein occlusion in a woman with heterozygous Fabry's disease. *Eur J Ophthalmol.* 1998; 8(4):265-7.
- Primer on Cerebrovascular Diseases. 2nd Edition. 2021. <https://www.elsevier.com/books/primer-on-cerebrovascular-diseases/caplan/978-0-12-803058-5>
- Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta.* 2001; 308(1):195-6. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898101004788>
- Villalobos J, Politei JM, Martins AM, Cabrera G, Amartino H, Lemay R, et al. Fabry Disease in Latin America: Data from the Fabry Registry. *JIMD Rep.* 2012; 8:91-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3565622/>
- Meikle PJ, Ranieri E, Simonsen H, Rozaklis T, Ramsay SL, Whitfield PD, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders: clinical evaluation of a two-tier strategy. *Pediatrics.*

- 2004; 114(4):909-16.
34. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet Lond Engl.* 2012; 379(9813):335-41.
  35. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW, Hollak CEM. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: Effectiveness of ERT in different disease stages. *J Inherit Metab Dis.* Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1007/s10545-014-9677-8>
  36. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Karabul N, Kaufeld J, Hennermann JB, et al. Treatment of Fabry's Disease With Migalastat: Outcome From a Prospective Observational Multicenter Study (FAMOUS). *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):326-37.<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1832>
  37. Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, Garnotel R, Bedreddine N, Catros F, et al. When and How to Diagnose Fabry Disease in Clinical Practice. *Am J Med Sci.* 2020; 360(6):641-9
  38. Saarinen JT, Sillanpää N, Kantola I. A male Fabry disease patient treated with intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2015; 22(2):423-5.
  39. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM.* 2010; 103(9):641-59. <https://academic.oup.com/qjmed/article-lookup/doi/10.1093/qjmed/hcq117>
  40. Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, Garnotel R, Bedreddine N, Catros F, et al. When and How to Diagnose Fabry Disease in Clinical Practice. *Am J Med Sci.* 2020; 360(6):641-9. [https://www.amjmedsci.com/article/S0002-9629\(20\)30305-0/abstract](https://www.amjmedsci.com/article/S0002-9629(20)30305-0/abstract)

---

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

# Capacitación de médicos especialistas: un daño colateral de la pandemia de COVID-19

Rodríguez-Violante Mayela <sup>1,2</sup> | Abundes-Corona Arturo <sup>1</sup> | Cervantes-Arriaga Amin <sup>1</sup>

1. Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México.
2. Clínica de Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México.

## Correspondencia

Mayela Rodríguez-Violante  
Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

✉ mrodriguez@innn.edu.mx

## Resumen

**Introducción.** La pandemia de COVID-19 ha afectado la prestación de atención médica a personas con enfermedades crónicas, como trastornos del movimiento. Los especialistas en trastornos del movimiento se vieron obligados a adaptarse a esta situación sin precedentes. El objetivo de este estudio es evaluar este impacto en términos de la reducción en el número de consultas presenciales de un programa de alta especialidad como resultado de las restricciones de la pandemia, y valorar la satisfacción general de los especialistas en entrenamiento. **Métodos.** Se recolectaron los registros de las consultas ambulatorias de las Clínica de Trastornos del Movimiento desde el 1 de marzo de 2020 hasta el 28 de febrero de 2021. Los datos de este período se compararon con los correspondientes a los ocho años anteriores. Se aplicó una encuesta de satisfacción junto con una escala análoga visual tanto a los pacientes como a los becarios de la especialidad. **Resultados.** Durante el período de estudio se realizaron un total de 1.742 consultas, lo que representa una disminución del 60% con respecto al año anterior. Además, el 38% de esas consultas se realizaron por telemedicina. La satisfacción auto-reportada de los especialistas en entrenamiento y la satisfacción del paciente con la teleconsulta fue alta (90% y 96%, respectivamente). **Conclusiones.** A pesar de la disminución de las visitas al consultorio, los especialistas en entrenamiento informaron una satisfacción aceptable con respecto a los objetivos de aprendizaje del programa y la satisfacción del paciente fue no comprometida.

**Palabras clave:** *Capacitación en trastornos del movimiento, Programa de especialidad, Pandemia, COVID-19.*

## Introducción

La pandemia de COVID-19 ha afectado la prestación de atención médica a las personas con trastornos del movimiento. Además, los especialistas en trastornos del movimiento se vieron obligados a adaptarse a esta situación sin precedentes. Los hospitales académicos tuvieron que adaptarse y hacer frente a las necesidades emergentes de salud pública. El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México se sometió a una reconversión parcial para tratar a pacientes con neurocovid y pacientes neurológicos con coinfección por SARS-CoV-2.<sup>1</sup> Esto resultó en cambios en la programación de la clínica de pacientes ambulatorios y la reasignación de especialistas en entrenamiento y residentes, independientemente de su especialidad, a la sala de emergencias, la unidad de cuidados intensivos y las "estaciones de preselección de pacientes".

A pesar del carácter imperativo de tal adaptación, consecuencias negativas en la educación eran esperables. La mayoría de las consultas externas de la Clínica de Trastornos del Movimiento se pospusieron indefinidamente y se implementaron consultas basadas en telemedicina como una alternativa. Las teleconsultas no se habían realizado previamente en el contexto de los trastornos del movimiento

en dicho centro, lo que resultó en una curva de aprendizaje pronunciada tanto para los especialistas en entrenamiento como los pacientes, quienes tuvieron que aprender a superar las dificultades tecnológicas, así como a someterse con confianza a un examen físico "virtual".

Debido a las medidas obligatorias para limitar la propagación del SARS-CoV-2, los seminarios y reuniones presenciales se cancelaron o limitaron en la mayoría de los centros médicos académicos. El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de dichas restricciones en términos de la reducción en la cantidad de consultas presenciales de un programa de alta especialidad (Trastornos del movimiento), así como valorar la satisfacción general con el programa.

## Métodos

Se recogieron los registros ambulatorios de la Clínica de Trastornos del Movimiento del periodo que va del 1 de marzo de 2020 al 28 de febrero de 2021; se consideraron tanto las consultas presenciales como las de telemedicina. Los datos de este período se compararon con los de los ocho años anteriores y se presentan como frecuencias y porcentajes.



En el caso de la consulta de telemedicina, se aplicó una encuesta de satisfacción tanto a los pacientes como a los especialistas en entrenamiento<sup>2</sup> de la siguiente manera: cuestionario para el paciente, posterior a la teleconsulta, ítem 17, utilizando una escala de 0 (totalmente en desacuerdo) a 100 (totalmente de acuerdo), "Estoy satisfecho con el resultado de mi consulta virtual"; y cuestionario para el médico, posterior a la teleconsulta, el ítem 14, utilizando una escala de 0 (totalmente en desacuerdo) a 100 (totalmente de acuerdo), "Estoy satisfecho con el resultado de esta consulta virtual".

Asimismo, se aplicó a los especialistas una escala analógica visual (EVA) al final de su entrenamiento —que va de 0 (muy insatisfecho) a 100 (muy satisfecho)— para evaluar su satisfacción con respecto a los objetivos de aprendizaje alcanzados. La EVA es un instrumento fiable utilizado como escala de respuesta psicométrica que mide características subjetivas o actitudes, permitiendo un número infinito de gradaciones entre puntos finales, lo que ofrece una ventaja sobre las escalas de Likert o similares, que necesitan ser exhaustivas para cubrir la totalidad del espectro de posibles respuestas.<sup>3</sup>

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética local (61/20) y se obtuvo consentimiento informado para las encuestas de satisfacción.

## Resultados

Durante el período de estudio se realizaron un total de 1742 consultas. El programa de alta especialidad en Trastornos del Movimiento del Instituto comenzó en 2012. La [Tabla 1](#) muestra el número de consultas clínicas ambulatorias en los últimos ocho años. El número de consultas mostró una tendencia ascendente hasta 2019; excepto en 2020, cuando se observa una caída del 60%. La disminución en el número de consultas brindadas por los especialistas en entrenamiento tuvo una reducción similar; sin embargo, el 38% de esas consultas se realizaron de modo virtual, lo que resultó en una reducción del 80% de consultas presenciales para la promoción 2020 en comparación con la promoción 2019. Esta tendencia también estuvo presente para procedimientos como la inyección de toxina botulínica o la programación de estimulación cerebral profunda. Los porcentajes de satisfacción de las encuestas autoinformadas, tanto del especialista como del paciente, con respecto a la teleconsulta fueron altos (90% y 96%, respectivamente). Los cuatro especialistas de la promoción del 2020 calificaron su satisfacción con respecto a los objetivos de aprendizaje con un 90 en el VAS.

**Tabla 1.** Número de consultas externas en la Clínica de Trastornos del Movimiento por año académico.

Año académico	Consultas ambulatorias en la Clínica	Cambio en el porcentaje	Consultas ambulatorias del programa de alta especialidad
2012	3,155	-5.54%	1,535 (48.6%)
2013	3,281	+3.99%	1,685 (51.36%)
2014	3,584	+9.23%	1,666 (46.48%)
2015	3,783	+5.55%	1,457 (38.51%)
2016	3,838	+1.45%	1,496 (38.94%)
2017	3,868	+0.78%	1,543 (39.89%)
2018	4,124	+6.62%	1,609 (39.01%)
2019	4,414	+7.03%	1,874 (42.5%)
2020	1,742	-60.53%	633* (36.3%)

\* Incluye 240 teleconsultas

## Discusión y conclusión

Antes de la pandemia de COVID-19, las herramientas digitales para la educación no formaban parte de los programas de formación médica; sin embargo, tuvieron que implementarse con urgencia para limitar los efectos negativos de las restricciones pandémicas. Las encuestas aplicadas en este estudio han intentado evaluar la efectividad de la educación a distancia en este contexto. En general, se mantuvo un buen nivel con respecto a la adquisición de conocimientos y la satisfacción percibida de los especialistas en entrenamiento a pesar del cambio sustancial en la modalidad educativa.<sup>4</sup> Recientemente se ha investigado sobre la viabilidad de la capacitación remota para el programa de especialización en trastornos del movimiento. Las dificultades más evidentes implican aspectos clínicos que no se pueden evaluar remotamente, como el tono, los reflejos y pruebas de sensibilidad.<sup>5</sup> Las ventajas incluyen un mayor acceso para los pacientes y una disminución de los problemas de programación. En este estudio, la satisfacción de los especialistas en entrenamiento fue en general positiva (69%), aunque no óptima.<sup>5</sup>

En nuestro centro, a pesar de la drástica disminución de las visitas a consultorio, los especialistas reportaron una satisfacción aceptable con respecto a los objetivos de aprendizaje del programa. Además, los porcentajes de satisfacción autoinformada de médicos y pacientes en relación a la teleconsulta fueron altos (90% y 96%, respectivamente). La pandemia ha implicado adaptaciones que han promovido mejorías en la telesalud, un campo en rápida evolución.<sup>6</sup>

La disponibilidad de la vacuna COVID-19 probablemente generará una normalización parcial de las visitas al consultorio, sin embargo, no deben olvidarse las lecciones en relación a la capacitación remota de especialistas y la ampliación de sus competencias.

## Referencias

1. Díaz-Bello S, Hernández-Hernández A, Guinto-Nishimura GY, Mondragón-Soto MG, Lem-Carrillo M, González-Aguilar A, et al. Reconversion of neurosurgical practice in times of the SARS-CoV-2 pandemic: a narrative review of the literature and guideline implementation in a Mexican neurosurgical referral center. *Neurosurg Focus*. 2020 Dic;49(6):E4. doi: [10.3171/2020.9.FOCUS20553](https://doi.org/10.3171/2020.9.FOCUS20553)
2. Hanson RE, Truesdell M, Stebbins GT, Weathers AL, Goetz CG. Telemedicine vs Office Visits in a Movement Disorders Clinic: Comparative Satisfaction of Physicians and Patients. *Mov Disord Clin Pract*. 2019;6(1):65–9. doi: [10.1002/mdc3.12703](https://doi.org/10.1002/mdc3.12703)
3. Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Jung K, et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). *Allergo J Int*. 2017;26(1):16-24. doi: [10.1007/s40629-016-0006-7](https://doi.org/10.1007/s40629-016-0006-7)
4. Cuffaro L, Carvalho V, Di Liberto G, Klingelhofer L, Sauerbier A, Garcia-Azorin D, et al. Neurology training and research in the COVID-19 pandemic: a survey of the Resident and Research Fellow Section of the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2020 Dic 23. doi: [10.1111/ene.14696](https://doi.org/10.1111/ene.14696). Epub ahead of print.
5. Esper CD, Scorr L, Papazian S, Bartholomew D, Esper GJ, Factor SA. Telemedicine in an Academic Movement Disorders Center during COVID-19. *J Mov Disord*. 2021 Mar 18. doi: [10.14802/jmd.20099](https://doi.org/10.14802/jmd.20099). Epub ahead of print.
6. Suarez-Cedeno G, Pantelyat A, Mils K, Murthy M, Alshaikh J, Rosenthal L, et al. Movement Disorders Virtual Fellowship Training in Times of Coronavirus Disease 2019: A Single-Center Experience. *Telemed J E Health*. 2021 Enero 27. doi: [10.1089/tmj.2020.0419](https://doi.org/10.1089/tmj.2020.0419). Epub ahead of print.

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

# Síndrome de Tolosa-Hunt asociado a vacunación contra COVID-19 con Coronavac / Sinovac

Molina-Martínez Rodolfo Pedro <sup>1</sup>✉ | Vega-Moreno Daniel Alejandro <sup>1</sup> | Ochoa-Mena José Darío <sup>2</sup>  
López-Zapata María del Rosario <sup>2</sup> | García-González Ulises <sup>1,2</sup>

1. Departamento de Neurocirugía.  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos. Ciudad de México.

2. Departamento de Neurología.  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos. Ciudad de México

## Resumen

El síndrome de Tolosa Hunt consiste en cefalea unilateral o periorbitaria, paresia de los nervios craneales III, IV y/o VI ipsilaterales a la cefalea; así como evidencia por imagen de patología del seno cavernoso o de la fisura orbitaria superior. Presentamos el caso de una mujer de 76 años que desarrolló el síndrome de Tolosa-Hunt posterior a la aplicación de la vacuna de Sinovac contra COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, Coronavac, Sinovac, Tolosa-Hunt

## Correspondencia

Dr. Rodolfo Pedro Molina Martínez. Anillo Periférico, Num. 4091, Col. Fuentes del Pedregal, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14140, Ciudad de México, México.

✉ rpmolinam@gmail.com

## Introducción

Síndrome de Tolosa-Hunt: descrito originalmente por Tolosa y luego por Hunt a mediados del siglo XX, consiste en oftalmoplejía dolorosa unilateral con compromiso de los nervios craneales responsables del movimiento ocular y pérdida sensorial facial ipsilateral. Este síndrome puede presentarse a nivel del seno cavernoso o de la fisura orbitaria superior por múltiples causas, sin embargo, se ha catalogado como un proceso inflamatorio unilateral de etiología desconocida.<sup>1</sup> Este reporte de caso pretende examinar una nueva etiología del síndrome de Tolosa-Hunt así como informar de un nuevo posible efecto secundario de la vacunación contra el COVID-19

## Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 76 años, residente de la Ciudad de México, con los siguientes antecedentes médicos: alergia a las quinolonas, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus no insulino dependiente y síndrome de intestino irritable. La paciente completó el esquema de vacunación Coronavac/Sinovac (1ra dosis 21 de marzo de 2021, 2da dosis 5 de mayo de 2021) y acudió a urgencias el día de la aplicación de la primera dosis debido a una cefalea opresiva de intensidad leve y dolor en el sitio de punción.

Posteriormente, se presentó a urgencias cuatro veces más tras la aplicación de la segunda dosis; todos los casos fueron diagnosticados como emergencias hipertensivas y la paciente fue dada de alta con ajuste de sus medicamentos antihipertensivos. El 7 de junio de 2021 acudió por quinta vez a urgencias refiriendo cefalea opresiva, escala visual analógica (EVA) 9/10, fonofobia y dolor de oído derecho, entonces fue valorada por el servicio de neurología y le fue realizada una tomografía computarizada de cráneo, la cual reportó normal, descartándose causas estructurales. El 9 de junio de 2021 se presenta nuevamente en emergencias refiriendo fotofobia, ptosis derecha y dolor en ojo derecho que se exacerba con el movimiento; los exámenes de laboratorio mostraron hiponatremia severa (116 mmol/l), por lo que ingresó al servicio de medicina interna para protocolo de diagnóstico y tratamiento.

Durante su hospitalización fue valorada nuevamente por el servicio de neurología. Presentaba al examen físico facies dolorosa, hiporexia, cefalea hem craneal derecha opresiva-pulsátil, EVA 7/10, fotofobia —que la condicionaba a llevar antifaz—, parálisis incompleta del tercer par craneal derecho sin afectación pupilar, parálisis del cuarto par



craneal derecho, así como diplopía que mejoró con la maniobra de Bielschowsky, dolor al movimiento del ojo derecho e hipoestesia en V1 y V2 derechos. También se observó parálisis del sexto nervio derecho (Figura 1). Se realizaron estudios de laboratorio y punción lumbar, que mostraron una alteración única en los niveles de sodio previamente conocidos (Tabla 1). Se solicitó imagen por resonancia magnética (IRM), que evidenció realce del seno cavernoso derecho (Figura 2). Con los datos clínicos obtenidos mediante exploración física y

estudios de imagen, así como la ausencia de alteraciones en los estudios de laboratorio, se estableció el diagnóstico de síndrome de Tolosa-Hunt. Se inició tratamiento con dosis altas de corticoides (dexametasona, vía intravenosa, 8 miligramos cada 8 horas), con mejoría de la sintomatología descrita previamente, siendo dada de alta con prednisona en esquema de reducción de dosis. La paciente tuvo una última consulta el 28 de junio de 2021, en la que se observó una mejoría de sus síntomas, y no se registró déficit de movimientos extraoculares (Figura 3).

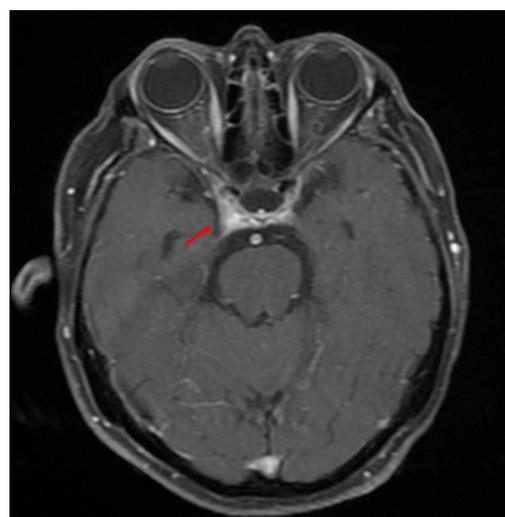
**Figura 1.** Registro de movimientos oculares extraoculares previo al tratamiento.



**Tabla 1.** Pruebas de laboratorio.

Prueba de laboratorio	Resultados
Leucocitos	8.82 103/ul
Hemoglobina	15.30 gr/dl
Hematocrito	41.80 %
Plaquetas	363 103/ul
Glucosa	116 mg/dl
Hemoglobina glicosilada	6.5 %
Urea	19.9 mg/dl
Creatinina	0.64 mg/dl
Aspartato aminotransferasa	26 u/l
Alanina aminotransferasa	14 u/l
Lactato deshidrogenasa	164 u/l
Bilirrubina total	0.53 mg/dl
Sodio	121 mol/l
Potasio	4.6 mmol/l
Cloruro	86 mmol/l
Tiempo de protrombina	17.2 segundos (70% activación)
Tiempo parcial de tromboplastina	36.9 segundos
INR	1.28
Punción lumbar	
Aspecto	Trasparente
Total células	2 cells/ul
Leucocitos	2 cells/ul
Total proteínas	21.2 mg/dl
Glucosa	99.5 mg/dl
Tinción de Gram	negativo
Tinción de Ziehl-Neelsen	negativo

**Figura 2.** Imagen por resonancia magnética. Vista axial potenciada en T1. Se nota realce del seno cavernoso derecho (flecha roja)



**Figura 3.** Registro de movimientos oculares extraoculares después del tratamiento

## Discusión

La International Headache Society presenta en la tercera edición de su clasificación (ICHD-III) los criterios para el diagnóstico del síndrome de Tolosa-Hunt. Estos corresponden a cefalea unilateral o periorbitaria con evidencia por resonancia magnética o biopsia de inflamación granulomatosa del seno cavernoso, fisura orbitaria superior u órbita, así como paresia del III, IV y/o VI par craneal ipsilateral a la cefalea, no atribuible a otro diagnóstico de ICHD-III.<sup>2</sup>

El diagnóstico del síndrome de Tolosa-Hunt es de exclusión. En este caso se diagnosticó hiponatremia crónica como consecuencia de medicación prolongada con diuréticos. El síndrome de Tolosa-Hunt también se ha asociado con diabetes mellitus mal controlada; se ha reportado un caso clínico previo, sin embargo, el nivel de glucosa registrado fue superior al de nuestra paciente<sup>3</sup> (hemoglobina glicosilada de 12.4% vs. 5.6%). Otro caso de oftalmoplejía dolorosa y ptosis ipsilateral se reportó en Papúa Nueva Guinea en un paciente diabético no diagnosticado previamente; se realizó el diagnóstico clínico de síndrome supraorbitario, sin embargo, el paciente no respondió a la prednisolona, por lo que no se confirmó el diagnóstico de síndrome de Tolosa-Hunt.<sup>4</sup> La sarcoidosis es una de las principales causas del síndrome de Tolosa-Hunt, sin embargo, nuestra paciente no tenía un historial médico previo que sugiriera que había padecido dicha enfermedad antes de la vacunación: su examen médico no coincidió con los hallazgos clínicos de sarcoidosis.

Se ha informado previamente que la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 de Sinovac causa trastornos neurológicos como encefalomiелitis aguda diseminada, cefalea y mialgia.<sup>5</sup>

En enero de 2021 se reportó un caso de parálisis completa del nervio oculomotor dos semanas después de la aplicación de la vacuna contra la influenza; esta es similar a Sinovac, ya que ambas están inactivadas en las células Vero. Se sabe que dicha vacuna puede causar síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante y encefalomiелitis diseminada, entre otros.<sup>6</sup>

Recientemente se informó un caso de síndrome de Tolosa-Hunt, sin embargo, esto fue con la vacuna contra la COVID-19 de ARN mensajero (ARNm).<sup>7</sup> Esto continúa la discusión sobre los efectos secundarios de las vacunas contra la COVID-19, ya sea que exacerben condiciones desconocidas previamente adquiridas o sean la causa de las mismas.

Creemos firmemente que los beneficios de la vacunación superan sus posibles efectos secundarios. No obstante, se debe realizar la documentación e investigación adecuada de los efectos secundarios, ya sea de la vacuna misma o de las condiciones atribuidas al paciente.

## Conclusión

El diagnóstico del síndrome de Tolosa-Hunt es de exclusión. La aparición de síntomas tras la aplicación de la vacuna contra la COVID-19 —así como la ausencia de factores de riesgo, y la falta de información clínica, de laboratorio y/o imagen que sustente el diagnóstico de otro tipo de patología—, lleva a considerarla como una posible causante del síndrome de Tolosa-Hunt, y por tanto debe incluirse en el diagnóstico diferencial de dicha enfermedad.

## Referencias

1. Kline LB, Hoyt WF. The Tolosa-hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71(5):577-582. doi: 10.1136/jnnp.71.5.577
2. Comité de la clasificación de la cefalea de la Sociedad internacional de Cefaleas (HIS). Clasificación internacional de las cefaleas. 3ª edición. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
3. Lasam G, Kapur S. A rare case of tolosa-hunt-like syndrome in a poorly controlled diabetes mellitus. *Case Rep Med*. 2016, 9763621. doi: 10.1155/2016/9763621
4. Cheng AC, Sinha AK, Kevau IH. Superior orbital fissure syndrome in a latent type 2 diabetic patient. *PNG Med J*. 1999; 42(1-2):10-12.
5. Kenangil GO, Ari BC, Guler C, Demir MK. Acute disseminated encephalomyelitis-like presentation after an inactivated coronavirus vaccine. *Acta Neurol Belg*. 2021; 121(4):1089-91. doi: 10.1007/s13760-021-01699-x
6. Kim BY, Yung Y, Kim GS, Park HR, Lee JJ, Song P, Cho JY. Complete Oculomotor Palsy after Influenza Vaccination in a Young Healthy Adult: A Case Report. *Case Rep Neurol*. 2021; 13(1):35-39. <https://doi.org/10.1159/000511025>
7. Chuang TY, Burda K, Teklemariam E, Athar K. Tolosa-Hunt Syndrome Presenting After COVID-19 Vaccination. *Cureus*. 2021;13(7):e16791. doi: 10.7759/cureus.16791

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias