

Neuroeje

Volumen 30(1) Enero - Junio 2017 , • San José, Costa Rica

neuroeje.journal@gmail.com

Critic@mente

Manifestaciones pulmonares
de las enfermedades del SNC

En Ictus

El Código
Ictus endovascular

Conexiones

Genética y Enfermedad
Cerebrovascular

Descripción Clínica de Pacientes con Enfermedad de Parkinson



Neuroeje

| | |
|--|--|
| Director y Presidente de la ACCN: | Dr. Alejandro Vargas Román Neurocirujano, Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia |
| Director Honorario y Fundador: | Dr. Carlos Cabezas Campodónico Neurocirujano, Hospital México, San José, Costa Rica |
| Editor Ejecutivo: | Dr. Randall Pérez Rojas Neurólogo, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, San José, Costa Rica |
| Editor Médico: | Dr. Juan Antonio Valverde Espinoza Neurólogo e Internista, Hospital Dr. Maximiliano Peralta, Cartago, Costa Rica |

Comité Editorial

Dr. Huberth Fernández Morales
Neurólogo, Hospital Dr. Calderón Guardia, San José, Costa Rica

Dr. Javier Contreras Rojas
Psiquiatra Investigador, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

Dr. Kenneth Carazo Céspedes
Neurólogo, Hospital San Juan de Dios, San José, San José, Costa Rica

Dr. Carlos Contreras Dam
Neurocirujano, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica

Dr. Juan Ignacio Padilla Cuadra
Intensivista, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, San José, Costa Rica

Comité Científico Nacional

Dra. Henriette Raventos Vorst
Investigadora, Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

Dr. Jaime Fornaguera Trias
Director, Programa de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

Dra. Patricia Cuenca Berger
Directora, Instituto de Investigaciones en Salud, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

Dr. Alejandro Leal Esquivel
Investigador, Biología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

Dr. Daniel Valerio Aguilar
Geriatra, Hospital Dr. Raul Blanco Cervantes, San José, Costa Rica

Dr. Rodolfo Salazar Fonseca
Psiquiatra, Hospital Nacional Psiquiátrico, San José, Costa Rica

Dra. Severita Carrillo Barrantes
Médico Fisiatra, Centro Nacional de Rehabilitación, San José, Costa Rica

Dr. Raúl Bonilla Montero
Patólogo, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica

Dr. Manuel Hernandez Gaitan
Neuroradiólogo, Centro Nacional de Resonancia Magnética Nuclear, San José, Costa Rica

Comité Científico Internacional

Dr. Fernando Barinagarrementeria Aldatz
Neurólogo, Hospital Angeles Querétaro, Querétaro, México

Dr. Ernesto Herrera Magaña
Neurocirujano, Clínica de Neurocirugía, San Salvador, El Salvador.

Dr. Allan Alvarez
Neurologo. Hospital del Valle, San Pedro Sula, Honduras.

Felicitaciones a los nuevos miembros de la Junta Directiva 2017/2019

Junta Directiva de la ACCN

Presidente - Dr. Alejandro Vargas Román.
Neurocirujano

Secretario - Dr. Ricardo Saenz Pacheco.
Neurólogo

Tesorero - Dra. Priscilla Monterrey Álvarez.
Neuróloga

Fiscal - Dr. Manuel Sebastian Gadea Nieto.
Neurocirujano

Primera Vocal - Dr. Alexander Parajeles Vindas.
Neurólogo

Segunda Vocal - Dr. Roger Morales Ujueta.
Neurólogo

Neuroeje

Volumen 30(1) Enero - Junio 2017 , • San José, Costa Rica

neuroeje.journal@gmail.com

ISSN-1011-5684

Volumen 30(1) Enero - Junio 2017 • San José, Costa Rica
Revista de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas A.C.C.N.



Indice

| | |
|-----------------|---|
| Editorial | 5 |
|-----------------|---|

Reporte de Caso

| | |
|---|---|
| Descripción clínica de pacientes con Enfermedad de Parkinson, evaluados en la Clínica de Trastornos del Movimiento del Hospital San Juan de Dios en Costa Rica. <i>Clinical characterization of patients with Parkinson's disease from the Movement Disorders Unit of the Hospital San Juan de Dios, Costa Rica.</i> | 6 |
| Gabriel Torrealba Acosta, MD; Kenneth Carazo Céspedes, MD; Jaime Fornaguera Trías, PhD. | |

| | |
|---|----|
| Diagnóstico molecular de ataxias espinocerebelosas: reporte del primer caso de ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3) en Costa Rica confirmado por análisis molecular <i>Molecular diagnosis of spinocerebellar ataxias: report of the first case of spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) in Costa Rica confirmed by molecular analysis</i> | 19 |
| M.Sc Melissa Vásquez Cerdas, Dr. Húberth Fernández Morales, Ph.D Patricia Cuenca Berger, Ph.D Fernando Morales Montero | |

En Ictus

| | |
|---|----|
| Implementación de Trombectomía Mecánica para Evento Cerebrovascular en el Hospital Calderón Guardia | 26 |
| Dr. Gabriel Torrealba Acosta, Dra. Alexandra Sánchez Vargas y Dr. Huberth Fernández Morales. | |

Critic@amente

| | |
|--|----|
| Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del Sistema Nervioso Central..... | 25 |
| Dr. Gino Navarro Cordero, Dr. Juan Ignacio Padilla Cuadra | |

Conecciones

| | |
|--|----|
| Genética y Enfermedad Vascul ar Cerebral | 36 |
| MD, MsC Miguel A Barboza | |

Editorial

Randall Pérez
Editor Ejecutivo

Nuestra revista ha tenido varias modificaciones desde su nacimiento en la década de los setenta. La primera de ellas fue en el año 2011. Esta modificación fue más una remodelación y trajo consigo uno de los aspectos más importantes que fue la indización de la revista. A pesar de que la revista se venía utilizando frecuentemente por la comunidad neurocientífica de Costa Rica, todo lo que se publicaba en la misma pertenecía a lo que se conoce como literatura gris, material científico que no estaba protegido por ningún derecho de autor y que, además, estaba invisibilizado desde el punto de vista científico. Con la indización se vino a dar una protección a nuestros autores y además se le dio a Neuroeje la formalidad necesaria para poder competir en el ámbito científico.

En el año 2015 vino una segunda remodelación que pasó más desapercibida y que involucró más la parte estética. En ese año se le trató de brindar a la revista un aspecto más minimalista. En ese mismo año, también se acordó por el comité científico de la revista aprobar la publicación de guías nacionales para el manejo de enfermedades del sistema nervioso. Esta última modificación fue de contenido y con ella se trató de apoyar el mejor manejo de las enfermedades neurológicas, neuroquirúrgicas y psiquiátricas en el país.

Este año viene la cuarta gran reforma de la revista. Desde su primera remodelación la revista ha sido magistralmente dirigida por el Dr. Antonio Valverde. Por sus nuevos proyectos personales, el Dr. Valverde deja la dirección de la revista y pasa a ser nuestro Editor Médico. En su lugar quedo yo a cargo, en primer lugar con la enorme responsabilidad de conducir la revista con la misma eficiencia con que lo hizo el Dr. Valverde y en segundo lugar con muchísimos sueños por cumplir.

Tenemos la meta de proyectar la revista hacia la digitalización, no solamente se trata de optimizar su página, sino también de proyectarla a las redes sociales y a las plataformas más visualizadas. Se planea crear un canal de YouTube donde se pueda tener entrevistas y cápsulas informativas de alta calidad y veracidad dirigida a profesionales y al público en general. Además, se ha venido trabajando en nuestra plataforma de Facebook para brindar noticias actualizadas de manera frecuente.

Aunado a ello, la revista se remozará en cuanto a su diseño, con nuevas portadas, nuevo diseño interior y nuevas secciones. Por ejemplo se tendrá una llamada “Critic@mente” con contenido relacionado con los cuidados Neurointensivos, en “Conexiones” se brindará información de los diversos campos de las neurociencias y “En Ictus” se brindará información de punta relacionada con el manejo de los infartos cerebrales.

El trabajo es arduo; sin embargo, a la vez hermoso. Es un honor ocupar el puesto de director de esta revista pero es a la vez una posición que amerita compromiso, entrega y visión. Les prometo que daré mi mayor esfuerzo para cumplir con todas las metas para llevarles a Neuroeje de la mejor manera.

Descripción clínica de pacientes con Enfermedad de Parkinson, evaluados en la Clínica de Trastornos del Movimiento del Hospital San Juan de Dios en Costa Rica.

Clinical characterization of patients with Parkinson's disease from the Movement Disorders Unit of the Hospital San Juan de Dios, Costa Rica.

Gabriel Torrealba Acosta¹, MD;
Kenneth Carazo Céspedes²,
MD; Jaime Fornaguera Trías³,
PhD.

¹Postdoctoral Research Fellow,
Neuromodulation Center/
Harvard Medical School
– Investigador Asociado,
Centro de Investigación en
Neurociencias/Universidad
de Costa Rica– Residente de
Neurología, CENDEISSS/Caja
Costarricense de Seguro Social
²Especialista en Neurología,
Servicio de Neurología/
Hospital San Juan de Dios, Caja
Costarricense de Seguro Social
³Director, Centro de
Investigación en Neurociencias/
Universidad de Costa Rica

Contacto de autor responsable:
Gabriel Torrealba Acosta,
Neuromodulation Center/
Harvard Medical School,
Centro de Investigación en
Neurociencias/Universidad
de Costa Rica. Correo
electrónico: gtorrealba@
neuromodulationlab.org

ANTECEDENTES: La enfermedad de Parkinson (EP) corresponde a la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la Enfermedad de Alzheimer. El presente estudio busca describir la frecuencia de presentación de factores de riesgo y protectores, además de caracterizar, aspectos clínicos, principalmente motores y cognitivos, en los pacientes evaluados.

METODOLOGÍA: Es un estudio retrospectivo, observacional, de revisión de expedientes médicos. Se diseñó un instrumento de recolección de datos con las variables y escalas clínicas más relevantes para EP.

RESULTADOS: Se analizaron 129 pacientes con una edad promedio de 63.4 ± 12.2 años, de los cuales la mayoría eran hombres (60.4%). Los principales factores, descritos como de riesgo, para EP observados fueron: factores cardiovasculares, exposición a agua no potable y exposición a pesticidas y a herbicidas. Entre los factores descritos como protectores: el consumo de café, alcohol y fumado, se reportaron en más de la tercera parte de los pacientes. El principal motivo de consulta fue por temblor, seguido por la rigidez. La presencia de trastornos del sueño, estreñimiento, trastornos urinarios y alteraciones en el afecto se observaron en más de la mitad de los pacientes. Los reportes de escalas aplicadas reflejaron un grado de compromiso leve a moderado de la enfermedad.

CONCLUSIONES: Este estudio caracterizó 129 pacientes con EP en aspectos clínicos, motores y cognitivos. Los resultados observados concuerdan con los descritos en la literatura. Se requieren estudios de mayor complejidad que permitan realizar la comparación con grupos control, de tal forma que se le dé una mayor validez a los hallazgos descritos. También es pertinente continuar con estudios que permitan la caracterización de otras enfermedades neurológicas en la población costarricense.

FINANCIAMIENTO: Este estudio fue financiado con apoyo de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica (proyecto N° 837-B5-304).

BACKGROUND: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease, after Alzheimer's disease. This study aims to report on the frequency distribution of main

risk and protective factors for PD, while describing clinical, motor and cognitive characteristics of the patients assessed.

METHODOLOGY: This is an observational, retrospective, patient medical records based trial. We elaborated a data collection form with all of the main and relevant variables and standardized clinical scales for PD evaluation.

RESULTS: We analyzed 129 patient medical records from our registry, most of them were male (60.4%). Whole sample average age was of 63.4 ± 12.2 years. Main risk factors described for PD observed were: cardiovascular risk factors, non-potable water, pesticides and herbicides exposure. Main protective factors for PD reported were: coffee intake, alcohol and smoking; these were described in more than a third part of our patients. The most frequent reason for consultation was tremor, followed by stiffness. Sleep disorders,

constipation, urinary problems and mood disorders were documented in more than half of the patients. Finally, standardized scales mean scores showed a mild to moderate degree of severity in the sample evaluated.

CONCLUSIONS: We characterized motor and cognitive aspects for 129 PD patients, finding consistent results with prior reports; however we would need larger and more complex and controlled trials to further confirm these findings. It will be well advised to continue with the characterization of other neurological diseases in our population.

FUNDING: This study was partially funded by Vicerrectoria de Investigacion, University of Costa Rica (project N° 837-B5-304).

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Parkinson, enfermedad neurodegenerativa, epidemiología.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) fue descrita en 1817 por James Parkinson, y en la actualidad constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente reportada en la literatura a nivel mundial, únicamente superada por la Enfermedad de Alzheimer⁽¹⁾. Su diagnóstico sigue siendo predominantemente clínico, y su fisiopatología se fundamenta básicamente en la muerte de neuronas dopaminérgicas localizadas en la sustancia nigra del mesencéfalo⁽²⁾. Existen muchas propuestas etiológicas que han intentado explicar este fenómeno neurodegenerativo, sin embargo aún se desconoce la causa que da inicio a este proceso⁽³⁾. El tratamiento, busca reponer la acción de la dopamina cerebral, ya sea a través de precursores de dopamina (como la L-3,4-dihidroxifenilalanina, o Levo-Dopa) o utilizando fármacos agonistas de receptores de dopamina neuronales⁽⁴⁾. No obstante, la muerte neuronal continúa, y conforme evoluciona, los diferentes tratamientos se vuelven, cada vez, menos eficaces. De forma paralela, el paciente presenta efectos adversos a los fármacos, y un mayor compromiso de otras funciones cerebrales no motoras como por

ejemplo: el afecto y la memoria⁽⁵⁾.

A causa de cambios demográficos que han llevado a un envejecimiento poblacional, se espera un aumento de la prevalencia de esta enfermedad con las eventuales repercusiones que esto pueda tener sobre los diferentes sistemas de salud. Es necesario caracterizar la forma y presentación de esta enfermedad en los pacientes de Costa Rica con el fin de tratar de mejorar el diagnóstico y optimizar su tratamiento.

No existe en la literatura, una caracterización clínica, motora y cognitiva, de pacientes con EP en nuestro país, que permita tomar decisiones desde un punto de vista clínico-terapéutico. El presente estudio recoge una serie de variables específicas que permiten realizar una descripción de este tipo, en pacientes con EP.

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Sujetos y diseño

Se realizó un estudio retrospectivo de revisión de

expedientes de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson, evaluados en la Clínica de Trastornos de Movimiento del Servicio de Neurología del Hospital San Juan de Dios, de la Caja Costarricense de Seguro Social, en la provincia de San José de Costa Rica. Para ser incluidos en este estudio, debía existir información completa acerca de antecedentes clínicos y sociodemográficos, además del resultado de la valoración con las escalas de UPDRS(6) (Unified Parkinson's Disease Ranking Scale, por sus siglas en inglés) y el MoCA(7) (Montreal Cognitive Assessment, por sus siglas en inglés). Este estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética del Hospital San Juan de Dios de la Caja Costarricense de Seguro Social (CLOBI-HSJD-33-2014) y con apoyo de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica (Proyecto N° 837-B5-304).

2.2. Recolección de datos

Previo a la revisión de expedientes se diseñó un instrumento de recolección de datos con variables clínicas y sociodemográficas relevantes para la caracterización de esta población. Para la selección de las variables que se querían recopilar, se identificaron las más importantes descritas en la literatura, pero que además fuese esperable encontrarlas en los expedientes de cada paciente. Para ello, durante la elaboración del instrumento de recolección de datos, se revisaron cinco expedientes al azar de pacientes de la clínica en cuestión, con el fin de establecer la factibilidad de llegar a encontrar los datos requeridos en los expedientes clínicos.

El instrumento desarrollado reúne en su primera parte variables relacionadas con datos sociodemográficos del paciente, además de antecedentes heredofamiliares de enfermedad, factores de riesgo y factores protectores descritos en la literatura. Luego enumera, los criterios de diagnóstico de Enfermedad de Parkinson (Criterios de Gelb)(8), además de comorbilidades y tratamientos con sus respectivas dosis. La segunda parte recoge los valores obtenidos en escalas estandarizadas para pacientes con EP que incluyen: UPDRS(6), MoCA(7), Hoehn & Yahr (H&Y)(9) y Schwab & England (S&E)(10).

2.3. Análisis estadísticos

Todos los datos fueron codificados y digitados en una base de datos electrónica. Los formularios fueron introducidos en dos ocasiones, por dos operadores diferentes, y posteriormente los datos fueron validados por el investigador principal comparando ambos archivos. En aquellos casos en donde habían discordancias o valores faltantes, se revisaron los instrumentos de recolección de datos físicos para corroborar la información requerida.

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico STATA 13.0. Para la comparación de promedios de variables continuas normales se utilizó la prueba de t de Student; para la comparación de proporciones se utilizaron pruebas de Chi-cuadrado y Fischer. Se elaboraron además, tres modelos de regresión lineal múltiple con el fin de establecer el grado de predicción y asociación que pudieran tener las variables sobre los resultados de evolución clínica y cognitiva de los pacientes. Finalmente, para aquellas variables que no tenían una distribución normal, se utilizaron pruebas no-paramétricas equivalentes (Mann-Whitney U) para su comparación.

3. RESULTADOS

Se revisaron 143 expedientes, de los cuales 14 no contaban con la información completa o habían sido vistos en la Clínica de Trastornos del Movimiento por manifestaciones extrapiramidales distintas a la EP. La Tabla 1 muestra las características de base de los 129 pacientes analizados e incluidos en el presente trabajo. Se observó un predominio de hombres (60.4%) con respecto a mujeres (39.6%), con promedios de edad de 63.4 ± 12.2 y 63.6 ± 12.3 años, respectivamente. Se reportó una mayor procedencia de zonas rurales para pacientes masculinos, en comparación con mujeres; y además se encontraron diferencias significativas relacionadas con el promedio de años de educación entre hombres (9.3 ± 4.7 años) y mujeres (7.4 ± 4.2 años).

Tabla 1. Características de base en pacientes evaluados con EP.

| | Hombres (n=78) | Mujeres (n=51) | P |
|-----------------------------------|----------------|----------------|-------------|
| | 60.4% | 39.6% | |
| | n (%) | n (%) | |
| Edad (promedio ± DS) | 63.4 ± 12.2 | 63.6 ± 12.3 | 0.91 |
| Procedencia | | | |
| Urbana | 35 (44.8%) | 28 (54.9%) | 0.17 |
| Rural | 43 (55.2%) | 23 (45.1%) | |
| Años de educación (promedio ± DS) | 9.3 ± 4.7 | 7.4 ± 4.2 | 0.04 |

La Tabla 2 resume, en porcentajes, la presencia de factores de riesgo y factores protectores de EP (como descritos en la literatura) en esta muestra. Un 97.4% de los hombres y un 94.1% de las mujeres presentaron al menos un factor de riesgo descrito para EP, y se observó un promedio de años de exposición a factores de riesgo de 16.4 ± 8.1 en hombres con respecto a 16.3 ± 7.8 años en mujeres. Para la mayoría de las categorías (Tabla 2) la proporción de hombres expuesta fue mayor, alcanzando significancia estadística entre sexos la exposición a herbicidas y a soldadura. Por el

contrario las mujeres, presentaron porcentajes mayores que los hombres en relación con la exposición al agua no potable y a la presencia de antecedentes heredofamiliares; en este último caso llegando a ser incluso significativamente diferentes comparados con el otro género.

Se documentó en un 91.0% de los hombres y en un 90.2% de las mujeres, la presencia de al menos un factor protector (como descrito en la literatura), estimándose un promedio de años de exposición a factores protectores de 24 ± 11.8 años en hombres y 26 ± 11.9 años en mujeres. Exceptuando el

Tabla 2. Distribución de frecuencias de factores descritos como de riesgo y factores protectores, en pacientes evaluados con EP.

| | Hombres (n=78) | Mujeres (n=51) | P |
|------------------------------------|----------------|----------------|------------------|
| | n (%) | n (%) | |
| Factores de riesgo | 76 (97.4%) | 48 (94.1%) | 0.31 |
| Pesticidas | 30 (38.5%) | 14 (27.5%) | 0.14 |
| Herbicidas | 35 (44.9%) | 13 (25.5%) | 0.02 |
| Soldadura | 21 (26.9%) | 4 (7.8%) | 0.01 |
| Metales pesados | 11 (14.1%) | 2 (3.9%) | 0.05 |
| Agua no potable | 29 (44.6%) | 26 (59.1%) | 0.09 |
| Cardiovasculares | 55 (70.5%) | 31 (60.8%) | 0.17 |
| Antecedentes familiares | 25 (32.1%) | 27 (52.9%) | 0.02 |
| Años de exposición (promedio ± DS) | 16.4 ± 8.1 | 16.3 ± 7.8 | 0.98 |
| Factores protectores | 71 (91.0%) | 46 (90.2%) | 0.55 |
| Tabaquismo | 36 (46.2%) | 15 (29.4%) | 0.04 |
| Paquetes/año | 13 | 12 | 0.60 |
| Café | 59 (75.6%) | 42 (82.4%) | 0.24 |
| N° tazas | 3 | 3 | 0.89 |
| Alcohol | 56 (71.8%) | 13 (25.5%) | <0.001 |
| Actividad física | 57 (73.1%) | 17 (33.3%) | <0.001 |
| Años de exposición (promedio ± DS) | 24.0 ± 11.8 | 26.0 ± 11.9 | 0.41 |

consumo de café (social), la proporción de hombres asociados al menos a un factor protector fue mayor en todas las categorías, en comparación con las mujeres (Tabla 2). Se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres en relación con el fumado, el consumo de alcohol y la práctica de deportes. No hubo diferencias significativas en cuanto a la cantidad de paquetes/año de cigarrillos ni al número de tazas de café reportado entre hombres y mujeres.

En la Tabla 3 se resumen los motivos de consulta y

los criterios de diagnóstico de EP desglosados, según los porcentajes observados para cada categoría. No se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres para ninguna de estas categorías. El principal motivo de consulta reportado fue tremor, y por mucho (65.0%), seguido de rigidez y dolor. En general más del 80% de los pacientes presentaron al menos un criterio del Grupo A de la clasificación de Gelb siendo los más reportados la bradicinesia y la asimetría. Con respecto a los criterios diagnósticos del Grupo B de la misma clasificación mencionada, la inestabilidad postural,

Tabla 3. Distribución de frecuencias de motivos de consulta y criterios diagnósticos de Gelb, en pacientes evaluados con EP.

| | Hombres (n=78) n (%) | Mujeres (n=51) n (%) | P |
|--|-------------------------|-------------------------|------|
| Motivos de consulta | | | |
| Tremor | 50 (64.4%) | 35 (66.0%) | |
| Rigidez | 12 (15.1%) | 3 (6.0%) | |
| Inestabilidad postural | 3 (2.74%) | 5 (10.0%) | |
| Bradicinesia | 6 (6.85%) | 3 (6.0%) | |
| Dolor | 7 (8.22%) | 5 (10.0%) | |
| Criterios diagnósticos | | | |
| Grupo A | | | |
| Tremor | 65 (83.3%) | 48 (94.12%) | 0.06 |
| Bradicinesia | 73 (93.6%) | 43 (84.3%) | 0.08 |
| Rigidez | 64 (82.1%) | 40 (78.4%) | 0.39 |
| Asimetría | 75 (96.2%) | 44 (86.3%) | 0.05 |
| Respuesta a L-dopa | 70 (89.7%) | 45 (88.2%) | 0.62 |
| Grupo B | | | |
| Inestabilidad | 45 (57.7%) | 33 (64.7%) | 0.27 |
| Alucinaciones | 26 (33.3%) | 13 (25.5%) | 0.23 |
| Trastorno cognitivo | 49 (62.8%) | 33 (64.7%) | 0.49 |
| Ortostatismo | 5 (6.41%) | 2 (4.0%) | 0.44 |
| Caídas | 30 (38.5%) | 17 (33.3%) | 0.34 |
| Síncope | 5 (6.4%) | 1 (1.9%) | 0.23 |
| Mano alienígena | 2 (2.6%) | 1 (1.9%) | 0.66 |
| Distonía | 45 (57.7%) | 29 (56.9%) | 0.54 |
| Disfagia | 21 (26.9%) | 17 (33.3%) | 0.28 |
| Ataxia | 29 (37.2%) | 19 (37.3%) | 0.57 |
| Trastorno olfatorio | 26 (33.3%) | 23 (45.1%) | 0.12 |
| Estreñimiento/Trastornos urinarios | 45 (57.7%) | 28 (54.9%) | 0.45 |
| Trastorno del sueño | 51 (65.4%) | 30 (58.8%) | 0.29 |
| Alteraciones en el afecto | 40 (51.3%) | 30 (58.8%) | 0.26 |
| Años de evolución (promedio ± DS) | | | |
| | 8.06 ± 6.6 | 6.26 ± 4.16 | 0.40 |

el trastorno cognitivo y las distonías fueron los más frecuentemente reportados. Finalmente los trastornos del sueño, el estreñimiento o trastornos urinarios y las alteraciones en el afecto se observaron en más de la mitad de los pacientes evaluados.

La Tabla 4 reúne los tratamientos con sus respectivas dosis promedio recibidos por los pacientes. La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con Levo-Dopa (L-Dopa) a dosis promedio de 444.3 ± 216.9 mg en hombres y 359.1 ± 199.4 mg en mujeres, encontrándose diferencias significativas entre ambos promedios. El segundo tratamiento más utilizado fue el Biperideno a dosis promedio de 5.2 ± 2.7 mg, seguido de la Bromocriptina con una dosis promedio de 4.8 ± 5.2 mg. La Amantadina y la Selegilina se reportan en mucha menor proporción. Se realizó el cálculo de años de

tratamiento recibido con base en el tiempo de uso de la L-Dopa, observándose un promedio de 10.87 ± 5.71 años en hombres y 10.86 ± 6.5 años en mujeres. Prácticamente iguales para ambos sexos. Finalmente en la Tabla 5 se resumen los resultados obtenidos de las escalas aplicadas a los pacientes. Para ninguna de las categorías se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres. El resultado promedio obtenido en la UPDRSIII fue de 20.1 ± 14.6 y el promedio del valor total fue de 31.5 ± 23.6 . La mayor parte de los pacientes tenían valores de la escala H&Y entre 2, 2.5 y 3 siendo la categoría 3 la más frecuente. Tanto hombres como mujeres tuvieron un valor de la escala de S&E de 80% como resultado más reportado; y la mediana del resultado de MoCA para hombres y mujeres fue de 20 y 19 puntos, respectivamente.

Tabla 4. Distribución de frecuencias de tratamientos y dosis utilizadas, en pacientes evaluados con EP.

| | Hombres (n=78) n (%) | Mujeres (n=51) n (%) | P |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------|
| L-Dopa | | | |
| % | 73 (93.6%) | 44 (86.3%) | 0.14 |
| Dosis | 444.3 ± 216.9 | 359.1 ± 199.4 | 0.04 |
| Bromocriptina | | | |
| % | 33 (42.3%) | 17 (33.3%) | 0.20 |
| Dosis | 5.95 ± 5.87 | 2.66 ± 2.55 | 0.06 |
| Biperideno | | | |
| % | 41 (52.6%) | 26 (51.0%) | 0.50 |
| Dosis | 5.87 ± 3.1 | 4.17 ± 1.6 | 0.02 |
| Amantadina | | | |
| % | 5 (6.41%) | 1 (1.96%) | 0.23 |
| Dosis | 375 | 300 | 0.90 |
| Selegilina | | | |
| % | 1 (1.28%) | - | 0.60 |
| Dosis | 2.5 | - | - |
| Años de tratamiento (promedio \pm DS) | 10.87 ± 5.71 | 10.86 ± 6.5 | 0.90 |

Tabla 5. Resultados obtenidos de escalas UPDRS, H&Y, S&E y MoCA, en pacientes evaluados con EP.

| | Hombres (n=78) n (%) | Mujeres (n=51) n (%) | P |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|------|
| UPDRS | | | |
| I | 4.3 ± 2.4 | 4.5 ± 2.6 | 0.63 |
| II | 16.5 ± 10.9 | 17.7 ± 10.8 | 0.55 |
| III | 19.5 ± 12.8 | 20.8 ± 16.8 | 0.65 |
| Total | 31.1 ± 23.1 | 32.1 ± 24.7 | 0.81 |
| Hoehn & Yahr | | | |
| 1 | 6 (7.7%) | 7 (13.7%) | 0.89 |
| 1.5 | 5 (6.4%) | 3 (5.9%) | |
| 2 | 13 (16.7%) | 9 (17.6%) | |
| 2.5 | 17 (21.8%) | 10 (19.6%) | |
| 3 | 24 (30.8%) | 18 (35.3%) | |
| 4 | 6 (7.7%) | 3 (5.9%) | |
| 5 | - | 1 (1.96%) | |
| Schwab & England | 80% | 80% | 0.99 |
| MoCA | 20 | 19 | 0.26 |

En el análisis de regresión múltiple, en conjunto todos los factores de riesgo y factores protectores explicaron únicamente un 12.0% del valor obtenido en la UPDRS, ninguno de los factores analizados alcanzó significancia estadística.

Utilizando como variable dependiente el resultado de la escala de MoCA se modelaron, mediante regresión múltiple, todos los factores de riesgo,

factores protectores, criterios diagnósticos y la dosis de tratamiento con L-Dopa. De este análisis se obtuvo que la edad y el presentar alucinaciones se asociaron con un peor resultado en la escala de MoCA, mientras que la presencia de antecedentes familiares y el antecedente de realizar algún tipo de actividad física regular predijeron un mejor resultado en dicha escala. En conjunto, estas

Tabla 6. Coeficientes obtenidos en modelos de regresión múltiple, en pacientes evaluados con EP.

| Regresión lineal | Coefficiente de regresión | P |
|--------------------------------|---------------------------|--------|
| MoCA | | |
| Edad | -0.150 | <0.001 |
| Alucinaciones | -3.885 | 0.001 |
| Antecedentes familiares | 3.046 | 0.002 |
| Deportes | 3.477 | 0.001 |
| Dosis de L-Dopa | | |
| Sexo femenino | -130.52 | <0.001 |
| Consumo de café | 179.87 | <0.001 |
| Inestabilidad postural | 91.55 | 0.014 |
| Trastorno olfatorio | 76.19 | 0.048 |
| Trastornos de sueño | 105.63 | 0.013 |

cuatro variables explicaban un 35.7% del valor obtenido en la escala de MoCA. Finalmente, se modeló la dosis de levodopa mediante regresión múltiple tomando en cuenta, de nuevo, todos los factores de riesgo, factores protectores y criterios de diagnóstico de la enfermedad. En este modelo se obtuvo que el sexo femenino se asoció con una menor dosis de tratamiento, mientras que el consumo de café, la inestabilidad postural, el trastorno olfatorio y los trastornos del sueño predijeron mayores requerimientos de dosis de L-Dopa. Estas cinco variables explicaron un 35.3% del comportamiento de los requerimientos de dosis de L-Dopa en los pacientes analizados. La Tabla 6 resume los coeficientes de regresión con su respectivos valores de P obtenidos en ambos modelos.

DISCUSIÓN

La elaboración del instrumento de recolección de datos, basado en la revisión de la literatura, así como el análisis piloto realizado al inicio de este estudio, permitió la recolección de datos correspondientes a las variables más relevantes para la caracterización de estos pacientes. Existe literatura publicada de pacientes con EP en Costa Rica, que estudia la exposición ocupacional a pesticidas y su eventual riesgo aumentado de desarrollar EP⁽¹⁾. El presente estudio busca como objetivo principal complementar la caracterización de estos pacientes desde el punto de vista sociodemográfico y clínico.

La edad observada en este estudio mostró un rango amplio desde los 27 hasta los 89 años, no obstante se comporta de forma similar a lo reportado en otras series en donde la incidencia y prevalencia de la enfermedad aumentan por encima de los 55-60 años⁽¹²⁾. La edad promedio para los pacientes analizados fue de 63.5 ± 12.2 años. Una mayor parte de los hombres (55.2%) provenían de zonas rurales, mientras que en las mujeres la procedencia principal era de zonas urbanas. La procedencia de los pacientes, particularmente de zonas rurales, como factor de riesgo para desarrollar EP ha sido demostrado en varios estudios⁽¹³⁻¹⁵⁾. Sin embargo, algunos autores han cuestionado esta asociación, y otros estudios no han corroborado dicho riesgo⁽¹⁾. En aquellos estudios que demuestran

dicha asociación no se especifica el mecanismo que la explica, simplemente se describe que se comporta como un factor de riesgo independiente de la exposición a otros factores similares como pesticidas y herbicidas.

En la literatura se describen factores que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar EP⁽¹⁶⁾. En el presente estudio, más del 95% de los pacientes se expusieron al menos a un factor de riesgo.

Los factores de riesgo cardiovascular fueron los que se documentaron con mayor frecuencia en los pacientes evaluados. En este grupo se incluyó la presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedad arterial coronaria y evento cerebrovascular. La evidencia acerca del riesgo que cada uno tiene por separado no es concluyente, no obstante se propone que, en conjunto, podrían tener un mayor efecto sobre el desarrollo de la EP⁽¹⁾. El consumo de agua no potable así como la exposición a pesticidas y herbicidas se observaron en más del 30% de los pacientes evaluados. La presentación de estos factores de riesgo concuerda con la alta procedencia de zonas rurales que tienen los pacientes. Existen varios estudios que han asociado la exposición a estos agentes con el desarrollo de la EP⁽¹⁷⁾. Sin embargo la evidencia al respecto, no es consistente, máxime por la dificultad que implica establecer el agente específico al que se expuso el paciente, y cuál fue la dosificación del mismo^(16,18). Lo mismo ocurre con la exposición a soldadura y a metales pesados, en estos casos, se han propuesto varios metales como posibles agentes asociados con EP, entre ellos manganeso⁽¹⁹⁾, cobre, hierro⁽²⁰⁾ y mercurio⁽²¹⁾. Sin embargo la evidencia es escasa y los estudios carecen de diseños adecuados que permitan establecer esta asociación. En promedio, los pacientes de este estudio se habrían expuesto alrededor de 16 años a alguno de los agentes antes descritos. Posibles aspectos sociales de género entran en función cuando se plantean las diferencias en la exposición a sustancias tóxicas, lo cual deriva en que la población femenina pueda tener un desarrollo de la enfermedad más relacionado a aspectos intrínsecos.

También se han establecido factores protectores

de la EP, entre los cuales se mencionan: el tabaquismo⁽²²⁾ y alcohol⁽²³⁾, el consumo de café⁽²⁴⁾ y el realizar algún tipo de actividad física regular. De estos el tabaquismo y el café son los que han demostrado la mayor reducción de riesgo de desarrollar EP según los diferentes diseños de estudios⁽²⁵⁾. Además, para ambos pareciera que existe un fenómeno de dosificación dado que el efecto protector puede aumentar si se aumenta el consumo de los mismos⁽²⁶⁾. En este sentido, no se observaron diferencias significativas en el presente estudio, en relación con el número de paquetes de cigarrillos por año ni la mediana de consumo de tazas de café entre hombres y mujeres. El consumo de alcohol y la actividad física se apoyan en evidencia menos concluyente⁽¹⁶⁾. En el presente estudio llama la atención que más del 90% de los pacientes presentaban al menos un factor protector de EP y sin embargo todos cumplían criterios diagnósticos de la enfermedad. El principal factor protector presente fue el consumo del café, siendo, de forma no significativa, más frecuente en mujeres que en hombres. De acuerdo con lo descrito en la literatura, el efecto neuroprotector del café pareciera que varía según el sexo del individuo. Es así como, en hombres, se mantiene un efecto dosis dependiente lineal inverso, mientras que en mujeres dicho efecto protector varía según el uso concomitante de estrógenos. De esta forma se ha reportado una asociación inversa en mujeres que no utilizan estrógenos (OR=0.47, IC 95% 0.27-0.8) pero se pierde dicha relación en mujeres que utilizan estrógenos concomitantemente (OR=1.31, IC 95% 0.75-2.3)⁽²⁴⁾. En el presente estudio se documentó el uso de estrógenos en 8 mujeres (15.7%), sin embargo no se recabó la información acerca de la dosis ni del tiempo de uso. Dicha asociación inversa entre consumo de café y probabilidad de desarrollar EP también ha sido difícil de explicar. Se le ha atribuido a una intolerancia psicológica o fisiológica a la cafeína entre personas propensas a desarrollar la enfermedad. O bien, se ha considerado que la exposición regular y constante al putativo efecto neuroprotector del café podría retrasar el proceso neurodegenerativo de neuronas dopaminérgicas.⁽²⁷⁾

El motivo de consulta más frecuente de los pacientes evaluados fue el tremor, seguido de la

rigidez y luego el dolor. Es claro que al tratarse de una población cautiva parte de un estudio retrospectivo, probablemente el tremor sea la manifestación más evidente. No obstante, es posible que se requiera de una mayor vigilancia de signos y síntomas tempranos para una atención de los pacientes más expedita.

Como era de esperarse, más de un 80% de los pacientes presentaron criterios diagnósticos del Grupo A de Gelb⁽⁸⁾, siendo el más frecuente: la asimetría de las manifestaciones clínicas, seguido por la bradicinesia. Un 89% de los pacientes manifestaban buena respuesta a L-Dopa. Los criterios del Grupo B se observaron en una menor proporción de los pacientes, siendo los más frecuentes: el trastorno cognitivo y en segundo lugar las distonías. Los síncope, el ortostatismo y la "mano alienígena" se describen en si acaso 6% de los pacientes. Los criterios de Gelb permiten discriminar, al inicio del diagnóstico, entre la forma clásica de EP versus formas adicionales de extrapiramidalismo. Estas formas adicionales que asocian un componente neurodegenerativo más extenso, en conjunto, se les conoce como Síndromes Parkinson Plus. Cuantos más criterios del Grupo A y menos del Grupo B tengan los pacientes, mayor probabilidad se tiene de que la enfermedad sea de tipo clásica⁽⁸⁾. No obstante si desde un inicio de la enfermedad, al momento del diagnóstico se presentan criterios del Grupo B, es más probable que se trate de un Parkinson Plus. Todos los pacientes incluidos en este estudio fueron diagnosticados como Parkinson en su variante clásica, pese a que la presencia de criterios del Grupo B haya alcanzado hasta un 60% para algunas de las categorías. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que conforme avanza la enfermedad, se puede esperar encontrar la presencia de estas manifestaciones años después de que aparezcan los primeros síntomas⁽²⁸⁾. En este caso el promedio de años de evolución de la enfermedad fue de 8 años para los hombres y 6 años para las mujeres, tiempo en el cual se podrían esperar manifestaciones del Grupo B.

Existen otras manifestaciones clínicas que no se incluyen dentro de los criterios diagnósticos de la enfermedad pero su presencia ayuda a confirmar

el diagnóstico. Entre estos se consideran: trastornos olfatorios (como hiposmia y anosmia), estreñimiento y trastornos urinarios (frecuencia y urgencia urinaria), trastornos del sueño (insomnio y trastornos del sueño REM) y alteraciones en el afecto (depresión y ansiedad)⁽²⁹⁾. Estos hallazgos se observaron en más de la mitad de los pacientes evaluados.

El principal fármaco indicado en estos pacientes fue la L-Dopa (>85% de los pacientes), incluso se observó una diferencia significativa marginal con respecto a las dosis promedio recibidas entre hombres y mujeres, siendo mayor en los hombres. Los otros tratamientos (bromocriptina, biperideno, amantadina y selegilina) de forma independiente se indicaron en menos del 50% de los pacientes. En general estos tratamientos se pueden utilizar, incluso como monoterapia, de forma temprana cuando las manifestaciones son muy leves. O bien, en etapas tardías cuando se presentan fluctuaciones motoras y disquinesias asociadas al tratamiento que obligan a reducir la dosis de la L-Dopa; en estas condiciones sobre todo los agonistas dopaminérgicos y la amantadina pueden estabilizar los circuitos neuronales de ganglios basales mejorando las fluctuaciones y las disquinesias^(30,31). Es importante recalcar que la población atendida corresponde en su mayoría a población en el sistema de seguridad social, por lo que el tipo de fármacos viene determinado principalmente por la lista de medicamentos disponible por parte de la institución.

La última parte del instrumento de recolección de datos reúne los resultados obtenidos en cuatro escalas estandarizadas para pacientes con EP. La UPDRS⁽⁶⁾ es una escala que evalúa la evolución y progreso de la EP además de la respuesta, subjetiva y objetiva, que ha tenido el paciente con el tratamiento con L-Dopa y con agonistas dopaminérgicos. Consta de 4 partes: las primeras dos partes evalúan la percepción del paciente hacia la enfermedad, así como, la respuesta que ha tenido con el tratamiento con L-Dopa. La tercera parte se realiza en dos momentos, primero en lo que se conoce como el “período OFF”, en el cual se explora al paciente con un tiempo al menos de 12 horas, sin el efecto del medicamento.

Posteriormente, se administran 200/50 mg de L-Dopa/Carbidopa, y se espera a que el paciente alcance un estado en el cual refiera estar con el mejor efecto posible obtenido por el medicamento. A esta condición se le conoce como el “período ON”. Ambos momentos son evaluados y se le asigna una puntuación desglosada en esta escala y, posteriormente, se comparan los puntajes finales y se obtiene un valor aproximado de respuesta al tratamiento. Para este estudio se obtuvo un valor total en esta escala, de 31.5 ± 23.6 sin encontrarse diferencias significativas entre hombres y mujeres. Este resultado coincide de forma aproximada con un estadio de evolución 2.5-3 en la escala de H&Y. La escala de H&Y(9), establece la evolución del paciente según el compromiso motor y de equilibrio que presenta. En este estudio, la mayor parte de los pacientes se clasificaron con valores de H&Y entre 2, 2.5 y 3 lo cual corresponde a enfermedad bilateral leve a moderada. La mayor parte de los pacientes se clasificaron con un 80% de funcionalidad según otra escala aplicada conocida como la Escala de Schwab & England. Dicha escala mide la capacidad que tiene el paciente de llevar a cabo las actividades de la vida diaria⁽¹⁰⁾. Un 80% en esta escala significa que el paciente logra hacer las actividades de forma independiente, pero casi al doble del tiempo que le tomaba previo a iniciar con las manifestaciones de la EP. Por último, se recogieron datos de la escala de MoCA aplicada a estos pacientes. Esta escala es una herramienta abreviada que evalúa la esfera cognitiva⁽⁷⁾. Permite explorar los dominios cognitivos de atención, memoria, lenguaje, percepción y construcción viso-espacial, así como, de funciones ejecutivas. No solo ha sido validada para pacientes con EP, sino que además, tiene una versión en español que puede ser aplicada como prueba de cribado para evaluar demencia y deterioro cognitivo leve⁽⁷⁾. En este estudio, los hombres presentaron una mediana de 20 puntos en comparación con las mujeres que presentaron una mediana en 19 puntos. Ambos valores están por debajo del límite de normalidad (normal >26), sin alcanzar el corte de demencia, por lo que se clasificarían como deterioros cognitivos leves, según esta escala.

Finalmente se realizaron tres modelos de regresión lineal múltiple con el fin de establecer asociaciones

entre las variables recopiladas. En los tres modelos se introdujeron los datos correspondientes a factores de riesgo, factores protectores, criterios de diagnóstico y dosis de L-Dopa. Se utilizaron como variables dependientes los resultados de la UPDRS, la escala de MoCA y la dosis de L-Dopa. El modelo que empleó la UPDRS como variable secundaria no arrojó ninguna relación significativa entre las variables incluidas. En el segundo modelo que utilizó la escala de MoCA, se encontró que la edad y las alucinaciones predecían de forma negativa el resultado obtenido en la escala de MoCA, mientras que tener antecedentes heredofamiliares de EP y realizar actividad física de forma regular se asociaban con mejores resultados en dicha prueba. Es esperable que la edad impacte sobre la función cognitiva de cualquier individuo, máxime aquel que tiene algún proceso neurodegenerativo de base⁽¹²⁾. Por otro lado, la asociación de EP con alucinaciones sugiere la presencia de un proceso neurodegenerativo más extenso, que compromete un mayor número de áreas cerebrales corticales, con mayor destrucción neuronal y posible depósito de Cuerpos de Lewy⁽³²⁾. Por ello, la asociación obtenida en el modelo de regresión múltiple concuerda con lo observado en pacientes con otras formas de Parkinson Plus de tipo Demencia por Cuerpos de Lewy⁽³³⁾. Por otro lado, la actividad física no solo puede mejorar el componente motor de la enfermedad, sino que también la parte cognitiva de la misma, como se ha demostrado en otro tipo de demencias⁽³⁴⁾. Lo que cuesta más explicar de este modelo corresponde al efecto beneficioso que podría asociar tener antecedentes heredofamiliares de EP. En este sentido, existen muchas variantes genéticas hereditarias de esta enfermedad, algunas de ellas con fenotipos cognitivos menos agresivos que los que se esperarían para otras variantes de EP⁽³⁵⁾.

El último modelo tomó en cuenta la dosis de L-Dopa como variable continua dependiente. En este modelo se observó que el sexo se asociaba con una reducción de dosis de L-Dopa; lo cual va acorde a lo mencionado previamente, en donde se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres, requiriendo las mujeres menor dosis del fármaco. En este mismo modelo se observó que el consumo del café, la inestabilidad postural

y los trastornos del sueño y trastornos olfatorios se relacionaron de forma directa con la dosis de L-Dopa. Es esperable que la pérdida de equilibrio y los trastornos de sueño y olfatorios se asocien con un mayor compromiso del paciente y por ende predigan mayores requerimientos de tratamiento. Llama la atención que este hallazgo no se haya repetido para los otros criterios diagnósticos que también reflejan el compromiso del paciente. Finalmente el café se ha propuesto como un factor protector por lo que es difícil explicar la relación que pueda tener un mayor consumo de café con mayores requerimientos de dosis de tratamiento.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra, el tipo de diseño, al ser retrospectivo y basado en revisión de expedientes no permite la comparación de los resultados obtenidos con la de sujetos control. Por ello el análisis se basa en la presencia o ausencia de factores de riesgo y factores protectores. Además, el tamaño de la muestra es pequeño, reduciendo el poder estadístico del estudio para encontrar asociaciones significativas entre las variables.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El presente estudio permite caracterizar una muestra de pacientes con diagnóstico de EP en Costa Rica y permite a su vez establecer las proporciones en las que se presentan factores de riesgo y factores protectores en los pacientes de ambos sexos evaluados. También, describe en estos pacientes cómo se distribuyen los hallazgos clínicos que conforman los criterios de diagnóstico de EP además de establecer los tratamientos más utilizados y sus respectivas dosis promedio.

Los resultados obtenidos en escalas estandarizadas establecen un compromiso leve a moderado de la enfermedad, para esta muestra de pacientes, tanto desde el punto de vista motor como cognitivo. En modelos de regresión múltiple se identificaron algunas variables que explican el comportamiento de variables dependientes, entre ellas, el resultado del MoCA y los requerimientos de L-Dopa.

Aspectos de género deben de ser tomados en cuenta

a la hora de considerar la exposición a factores de riesgo en donde las mujeres podrían tener un desarrollo de la enfermedad menos influenciado por los mismos.

Se recomienda continuar con el proceso de caracterización de las enfermedades neurológicas en pacientes costarricenses, ello permitirá comprender mejor el comportamiento de dichas enfermedades en nuestra población, y podría de alguna manera mejorar el abordaje y tratamiento de estas patologías.

Las poblaciones cautivas, pese a la ventaja de poder ser analizadas mejor desde un punto de vista experimental más controlado, presentan limitaciones importantes que dificultan la generalización de la información, no obstante al comparar los hallazgos con la literatura médica reportada, permiten aproximar algunos aspectos interesantes. Por ejemplo: el hecho de que los pacientes atendidos en los hospitales ya tengan una evolución considerable de la enfermedad y un compromiso cognitivo asociado, evidencian la necesidad de una detección y diagnóstico más temprano de esta patología. Estudios de mayor complejidad permitirían evaluar aspectos en la población general y del manejo extrainstitucional.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los asistentes Wendy Ramírez y Jodard Picado por su inmensa colaboración en la recolección de datos y elaboración de la base electrónica.

REFERENCIAS

- Wirdefeldt K, Adami H-O, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol*. 2011;26 Suppl 1:S1-58.
- Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:193-222.
- Gupta A, Dawson VL, Dawson TM. What causes cell death in Parkinson's disease? *Ann Neurol*. 2008;64:1-4.
- Brichta L, Greengard P, Flajolet M. Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: Targeting neurotransmitter systems. *Trends Neurosci* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;36(9):543-54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2013.06.003>
- Braak H, Rüb U, Jansen Steur ENH, Del Tredici K, de Vos RAI. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* [Internet]. 2005 Apr 26 [cited 2015 Feb 23];64(8):1404-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15851731>
- Goetz CC. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Mov Disord*. 2003;18(7):738-50.
- Gallego M, Ferrándiz M. Validación del Montreal Cognitive Assessment (MoCA): test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares. ... *Real Invest Demenc* [Internet]. 2009;4-11. Available from: <http://www.revistaalzheimer.com/PDF/0206.pdf>
- Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* [Internet]. 1999 Jan [cited 2015 Jan 9];56(1):33-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9923759>
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*. 1998;50:318 and 16 pages following.
- Marinus J, Visser M, Stiggelbout a M, Rabey JM, Martínez-Martín P, Bonuccelli U, et al. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(3):388-95.
- Steenland K, Wesseling C, Román N, Quirós I, Juncos JL. Occupational pesticide exposure and screening tests for neurodegenerative disease among an elderly population in Costa Rica. *Environ Res*. 2013;120:96-101.
- de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(June):525-35.
- Zorzon M, Capus L, Pellegrino A, Cazzato G, Zivadinov R. Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2002 Feb [cited 2015 Feb 23];105(2):77-82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11903115>
- McCann SJ, LeCouteur DG, Green AC, Brayne C, Johnson AG, Chan D, et al. The epidemiology of Parkinson's disease in an Australian population. *Neuroepidemiology* [Internet]. 1998 Jan [cited 2015 Aug 24];17(6):310-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9778597>
- Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, Rushton L, Levy LS. Pesticides and Parkinson's disease - Is there a link? *Environ Health Perspect*. 2006;114(2):156-64.
- Kasten M, Chade A, Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. 2007;83.

17. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environ Res* [Internet]. 2001 Jun [cited 2015 Feb 5];86(2):122–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11437458>
18. Firestone J a., Lundin JI, Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Swanson PD, et al. Occupational factors and risk of Parkinson's disease: A population-based case-control study. *Am J Ind Med*. 2010;53(3):217–23.
19. Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT, Swanson PD, Checkoway H. Parkinson's disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes. *Neurology* [Internet]. 2003 Jun 10 [cited 2015 Feb 23];60(11):1761–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796527>
20. Kaur D, Andersen J. Does cellular iron dysregulation play a causative role in Parkinson's disease? *Ageing Res Rev* [Internet]. 2004 Jul [cited 2015 Feb 23];3(3):327–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231240>
21. Ngim C-H, Devathasan G. Epidemiologic Study on the Association between Body Burden Mercury Level and Idiopathic Parkinson's Disease. *Neuroepidemiology* [Internet]. Karger Publishers; 1989 [cited 2015 Aug 24];8(3):128–41. Available from: <http://www.karger.com/Article/FullText/110175>
22. Grandinetti A, Morens DM, Reed D, MacEachern D. Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1994 Jun 15 [cited 2015 Feb 23];139(12):1129–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8209872>
23. Benedetti MD, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Neurology* [Internet]. 2000 Nov 14 [cited 2015 Feb 23];55(9):1350–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11087780>
24. Ascherio A, Chen H. Caffeinated clues from epidemiology of Parkinson's disease. *Neurology* [Internet]. 2003 Dec 9 [cited 2015 Feb 23];61(11 Suppl 6):S51-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14663011>
25. Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* [Internet]. 2002 Sep [cited 2014 Dec 16];52(3):276–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12205639>
26. Quik M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* [Internet]. 2004 Sep [cited 2015 Feb 20];27(9):561–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15331239>
27. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung K-H, et al. Association of Coffee and Caffeine Intake With the Risk of Parkinson Disease. *JAMA* [Internet]. American Medical Association; 2000 May 24 [cited 2016 Sep 27];283(20):2674. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.283.20.2674>
28. De Lau LML, Verbaan D, Marinus J, van Hilten JJ. Survival in Parkinson's disease. Relation with motor and non-motor features. *Park Relat Disord* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;20:613–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.02.030>
29. Sung VW, Nicholas AP. Nonmotor symptoms in parkinson's disease. Expanding the view of parkinson's disease beyond a pure motor, pure dopaminergic problem. *Neurol Clin* [Internet]. Elsevier Inc; 2013;31(3):S1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2013.04.013>
30. Ossig C, Reichmann H. Treatment of Parkinson's disease in the advanced stage. *J Neural Transm*. 2013;120:523–9.
31. Ossig C, Reichmann H. Treatment Strategies in Early and Advanced Parkinson Disease. *Neurol Clin* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;33(1):19–37. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733861914000772>
32. Chen S, Tsai S. The Epidemiology of Parkinson ' s Disease. 2010;22(2).
33. Zupancic M, Mahajan A, Handa K. Dementia with lewy bodies: diagnosis and management for primary care providers. *Prim care companion CNS Disord* [Internet]. 2011 [cited 2016 Sep 27];13(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22295275>
34. Andel R, Crowe M, Pedersen NL, Fratiglioni L, Johansson B, Gatz M. Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(1):62–6.
35. Corti O, Lesage S, Brice a. What Genetics Tells us About the Causes and Mechanisms of Parkinson's Disease. *Physiol Rev*. 2011;91:1161–218.

Diagnóstico molecular de ataxias espinocerebelosas: reporte del primer caso de ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3) en Costa Rica confirmado por análisis molecular

Molecular diagnosis of spinocerebellar ataxias: report of the first case of spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) in Costa Rica confirmed by molecular analysis

Resumen

Antecedentes. Las ataxias hereditarias son un grupo de trastornos genéticos caracterizados por descoordinación progresiva de la marcha, a menudo asociada con una pobre coordinación de las manos, el habla y los movimientos oculares. Dentro de las ataxias hereditarias, están las ataxias espinocerebelosas (SCAs), que comprenden un grupo de trastornos muy heterogéneo desde el punto de vista clínico, patológico y genético.

Metodología. Un total de 20 pacientes con diagnóstico clínico presuntivo de una SCA, fueron referidos al INISA con el propósito de realizar estudios genéticos. Las ataxias tamizadas fueron las de herencia autosómica dominante más frecuentes: SCA1, SCA2, SCA3 y SCA6. El análisis molecular se llevó a cabo por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), electroforesis en geles desnaturizantes de urea-acrilamida con la posterior tinción con nitrato de plata, y en algunos casos hibridación southern blot (radioactivo) de los productos de PCR.

Resultados. Solamente en uno de los pacientes, con claros antecedentes familiares, la prueba genética para la SCA3 dio positiva. En los demás pacientes no se pudo confirmar a nivel molecular el diagnóstico clínico.

Conclusiones. Este estudio representa un esfuerzo para establecer en Costa Rica el diagnóstico molecular de algunas ataxias hereditarias. El determinar la mutación causante de la ataxia tipo 3, nos permitió dar al paciente una clasificación clínica correcta y brindarle el respectivo asesoramiento genético. Se evidencia una considerable heterogeneidad etiológica entre las enfermedades degenerativas con trastornos de la marcha, indicando la necesidad de reevaluar clínicamente y de hacer estudios adicionales en los demás pacientes.

Financiamiento: Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica.

Palabras clave: Ataxias espinocerebelosas (SCAs). Ataxias hereditarias. Costa Rica. Diagnóstico molecular. Repeticiones CAG.

M.Sc Melissa Vásquez Cerdas¹,
Dr. Húberth Fernández Morales²,
Ph.D Patricia Cuenca Berger³, Ph.D
Fernando Morales Montero⁴

¹ Bióloga. M.Sc en Biología con énfasis en Genética y Biología Molecular. Sección Genética-Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.

² Médico Cirujano, Especialista en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital La Católica, San José, Costa Rica.

³ Bióloga. Ph.D en Ciencias Naturales, profesora catedrática. Sección Genética-Instituto de Investigaciones en Salud (INISA) y Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.

⁴ Biólogo. Ph.D en Filosofía, profesor catedrático. Sección Genética-Instituto de Investigaciones en Salud (INISA) y Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.

Correspondencia: Melissa Vásquez Cerdas, Instituto de Investigaciones en Salud (INISA). Universidad de Costa Rica. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio. San José, Costa Rica. Código postal: 2060 San José. Tel: (506)2511-2150. Fax: (506) 2511-5130. Correo electrónico: melissa.vasquez@ucr.ac.cr

Abstract

Background. *The hereditary ataxias are genetic disorders characterized by slowly progressive incoordination of gait and often associated with poor coordination of hands, speech, and eye movements. There are a group of hereditary ataxias, the spinocerebellar ataxias (SCAs), which comprise a highly heterogeneous group from the clinical, pathological and genetic point of view.*

Methodology. *A total of 20 patients with clinical diagnosis or suspect of SCA were referred to INISA for the purpose of performing genetic studies. The ataxias studied were the autosomal dominant ataxias most frequent: SCA1, SCA2, SCA3 and SCA6. Molecular analysis was carried out by polymerase chain reaction (PCR), electrophoresis on urea-acrylamide denaturing gels with subsequent silver nitrate staining, and in some cases southern blot (radioactive) hybridization of PCR products.*

Results. *Only in one patient, with a clear family history, the genetic test for SCA3 was positive. In the other patients, the clinical diagnosis could not be confirmed at the molecular level.*

Conclusions. *This study represents an effort to establish in Costa Rica the molecular diagnosis of some hereditary ataxias. Determining the causative mutation of type 3 ataxia allowed us to give the patient a correct clinical classification and provide the respective genetic counseling. There is a considerable etiological heterogeneity between degenerative diseases with gait disorders, indicating the need to reevaluate clinically and to perform additional studies in the other patients.*

Funding: *Vicerrectoría de Investigación, Universidad de Costa Rica.*

Keywords: Spinocerebellar ataxia (SCA). Hereditary ataxias. Costa Rica. Molecular diagnosis. CAG repeats

Introducción

Las ataxias hereditarias son un grupo de trastornos genéticos caracterizados por descoordinación progresiva de la marcha; a menudo asociada con una pobre coordinación de las manos, el habla (disartria), los movimientos oculares y con frecuencia se presenta atrofia del cerebelo. Las ataxias hereditarias pueden ser divididas de acuerdo al modo de herencia. Dentro de las ataxias hereditarias autosómicas dominantes están las ataxias espinocerebelosas (SCAs), las cuales comprenden un grupo de trastornos neurodegenerativos muy heterogéneo desde el punto de vista clínico, patológico y genético⁽¹⁻⁴⁾.

La prevalencia mundial de las ataxias hereditarias autosómicas dominantes se estima en aproximadamente 1-5 casos por cada 100.000 habitantes⁽⁵⁻⁶⁾. De las SCAs, la ataxia tipo 3 (SCA3) es la más común a nivel mundial. Las SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, y SCA7 explican más del 60 % de las ataxias autosómicas dominantes. Todas estas SCAs son causadas por repeticiones de tripletas CAG inestables en los genes respectivos⁽⁷⁾.

Su baja prevalencia hace que este tipo de enfermedades se engloben dentro del grupo conocido como enfermedades raras y por lo tanto, en la actualidad, existe mucho desconocimiento social de las mismas. La aparición típica de los síntomas en las SCAs ocurre generalmente entre la tercera y cuarta década de vida, pero hay muchas variaciones entre los subtipos y los síntomas, pues hay reportes de inicio en la infancia e incluso después de los 60 años (8). Según nuestro conocimiento, a la fecha no existe información en relación con las ataxias espinocerebelosas (SCAs) en Costa Rica.

Materiales y Métodos

Población de estudio

Para esta investigación, la población de estudio consistió de un total de 20 pacientes que presentaban un diagnóstico clínico presuntivo de una ataxia espinocerebelosa (SCA), con o sin historial familiar, y con ataxia como signo clínico característico. Los pacientes fueron referidos al Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica, por un neurólogo entre

el 2010 y el 2014 con el propósito de realizar estudios genéticos por ataxias. La ataxia como signo clínico hace referencia a la pérdida de control de los movimientos voluntarios del cuerpo y a la incapacidad para coordinar la marcha y la postura.

Diagnóstico Molecular

Una vez firmada la fórmula de consentimiento informado (debidamente aprobada por el Comité Ético Científico de la Universidad de Costa Rica), a cada paciente se le tomó una muestra de sangre periférica de donde se obtuvo el ácido desoxirribonucleico (ADN) a partir de leucocitos mediante extracción con fenol-cloroformo según los procedimientos usuales ⁽⁹⁾. La muestra de ADN de los pacientes se usó para realizar el diagnóstico molecular de algunas ataxias dominantes en el INISA.

El análisis molecular de las mutaciones, para determinar el tipo de SCA presente en cada paciente, se llevó a cabo por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y electroforesis en geles desnaturizantes de urea-acrilamida con la posterior tinción con nitrato de plata. Para esto, se usaron las secuencias de los iniciadores y las condiciones experimentales previamente publicadas, con algunas modificaciones ⁽¹⁰⁻¹³⁾.

En los casos donde solo se detectó un único tamaño del producto de PCR, éste fue sometido a hibridación de Southern blot. Para esto, los productos de PCR se separaron en un gel de agarosa al 2%, se transfirieron a una membrana de nylon y se hibridaron con la sonda DM56 la cual se marcó

con -P32 (14-15). En algunos casos, los productos de la PCR fueron extraídos de un gel de agarosa al 2% y purificados utilizando el Kit QIAquick Gel Extraction (QIAGEN). Posteriormente los productos purificados se secuenciaron usando el Kit Big Dye V3.1 (AppliedBiosystems) en un secuenciador automático ABI PRISM 377 (AppliedBiosystems). Las secuencias fueron analizadas con el programa 4Peaks (mekentosj.com) con el fin de determinar el número exacto de repeticiones CAG. Inicialmente se realizó el estudio genético para la(s) SCA(s) con la(s) que venía referido cada paciente (diagnóstico clínico presuntivo). Si el resultado fue negativo, se procedió a analizar la(s) muestra(s) para las otras SCAs. Las SCAs analizadas en esta investigación fueron SCA1, SCA2, SCA3 y SCA6. Es importante mencionar que en este estudio se usaron muestras de pacientes positivos y negativos y con tamaño de la expansión conocido para las SCAs analizadas. Estas muestras (controles) fueron donadas por la Dra. Laura Ranum de la Universidad de Florida, USA.

Resultados

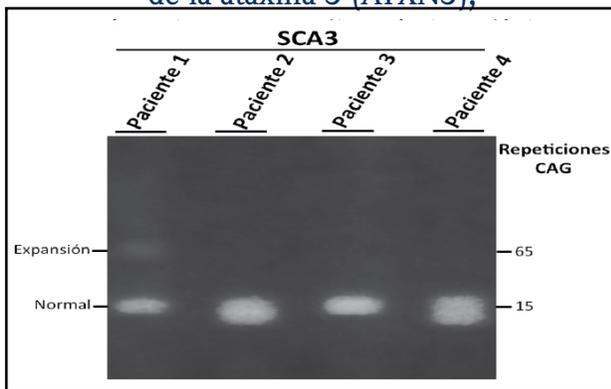
De los 20 pacientes analizados, únicamente cuatro de ellos presentaban claros antecedentes familiares acordes con un patrón de herencia autosómico dominante. Seis pacientes pertenecían a familias con más de un miembro afectado en una misma generación y los restantes 10 correspondían a casos de ataxias aislados, aparentemente esporádicos, en cada una de sus familias (Cuadro 1). Sin embargo, solamente uno de los pacientes estudiados resultó

| | Casos herencia dominante | Casos herencia incierta /recesiva? | Casos esporádicos | Total y/o Promedio |
|--------------------------|--------------------------|------------------------------------|-------------------|--------------------|
| N | 4 | 6 | 10 | 20 |
| Sexo (□/□) | 2/2 | 6/0 | 4/6 | 12/8 |
| Transmisión (M/P) | 2/2 | ----- | ----- | 2/2 |
| Edad toma muestra (años) | 31.25 ± 21.2 | 37.3 ± 13.5 | 45.2 ± 16.3 | 40.0 |
| Edad de inicio (años) | 25.3 ± 20.4 | 23.8 ± 17.3 | 40.1 ± 18.2 | 32.7 ± 19 |
| Inicio temprano*/tardío | 2/2 | 4/2 | 2/8 | 8/12 |
| SCA3 (%) | 1 (25%) | 0 | 0 | 1(5%) |
| Otras SCAs | 0 | 0 | 0 | 0 |

M: materna; P: paterna; *Inicio temprano definido como ≤25 años; SCA: ataxia espinocerebelosa

positivo para una de las mutaciones de los genes en estudio; en este caso la prueba genética resultó positiva para la ataxia tipo 3 (SCA3) (Figura 1). Mediante secuenciación directa se confirmó que el paciente presenta 65 repeticiones de la tripleta CAG en el gen de la ataxina 3 (ATXN3). La familia de este probando tenía claros antecedentes familiares de ataxia tipo 3 (SCA3) o enfermedad de Joseph Machado (MJD), donde tanto el padre (ya fallecido) como una hermana se encontraban afectados. No nos fue posible realizar la prueba genética para la SCA3 para estos dos individuos debido a que no contamos con las muestras de ADN.

Figura 1. Gel de agarosa al 2%, teñido con gel red, donde se observan productos de PCR para el gen de la ataxina 3 (ATXN3),



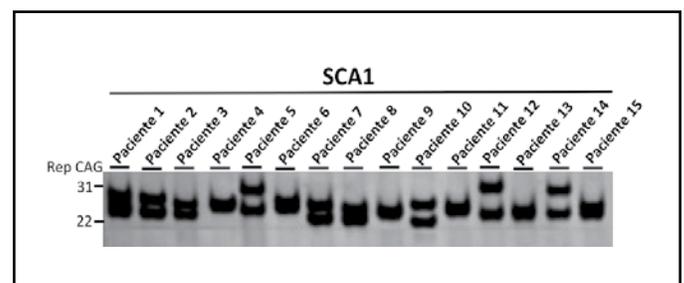
En el paciente 1 se observa una expansión de 65 repeticiones de la tripleta CAG, lo que indica que este paciente está afectado con la ataxia tipo 3 (SCA3). En los pacientes 2, 3 y 4 se observan alelos con repeticiones de tamaños normales (<44 CAG), o sea no están afectados con la SCA3.

El probando positivo para la SCA3 es un paciente masculino de 38 años. No padece de trastornos tiroideos, hipertensión o diabetes, pero si hay antecedentes de diabetes mellitus en la familia paterna e hipertensión en la madre. Niega alergias. Tiene antecedente de fumado por 15 años (un paquete por día, suspendió fumado en 2013) y consumo ocasional de alcohol. En el 2007 se le coloca una derivación ventrículo peritoneal por quiste aracnoideo de fosa posterior, sin complicaciones. En setiembre de 2014 se le coloca una banda gástrica por obesidad, con lo

cual pierde 30 kilogramos de peso en los meses siguientes; desde entonces está en tratamiento con vitamina B12 en forma regular. El probando consulta los servicios de salud por una sensación de incoordinación, pero que no le limita la marcha. A la exploración se encuentra al paciente en buen estado general y con signos vitales estables. Su condición cardiopulmonar y el abdomen se encuentran en estado normal. La exploración neurológica solo evidencia ligera dificultad en la marcha punta-talón. No se documentan alteraciones en la fuerza muscular, fondo de ojo, pares craneales, sensibilidad y pruebas de dedo – nariz. El tono muscular es normal. Se revisa una resonancia magnética de cerebro que no evidencia cambios importantes en comparación con los estudios del 2007. En la primera valoración no queda claro si los problemas de incoordinación actuales puedan ser debidos al quiste subaracnoideo de fosa posterior, o si por el contrario el paciente podría estar sufriendo de síntomas iniciales de una ataxia espinocerebelosa. Por este motivo se solicitaron los estudios genéticos para confirmar el diagnóstico presuntivo de la SCA3.

Para el resto de los pacientes, las pruebas resultaron negativas para todas las SCAs tamizadas, como se observa por ejemplo para la SCA1 (Figura 2, Cuadro 1). Por lo tanto, en estos pacientes no se pudo confirmar a nivel molecular el diagnóstico clínico.

Figura 2. Gel de poliacrilamida al 6% teñido con nitrato de plata donde se observan productos de la PCR para el gen de la ataxina 1 (ATXN1) en 15 pacientes con diagnóstico clínico presuntivo de una ataxia dominante.



En todos los casos se observan productos de PCR de tamaño normal (<39 CAG), por lo que ninguno de estos pacientes está afectado con la ataxia tipo 1 (SCA1). A la izquierda se indica el número de repeticiones CAG

Discusión y conclusiones

Este estudio representa un esfuerzo para establecer en Costa Rica el diagnóstico molecular de las ataxias espinocerebelosas (SCAs) autosómicas dominantes (causadas por mutaciones inestables) más frecuentes a nivel mundial, con lo cual se espera favorecer el manejo clínico de los pacientes y que pueda ser traducido en un incremento en su calidad de vida.

El análisis molecular nos permitió encontrar en uno de los pacientes, una expansión de tripletas CAG en el gen de la Ataxina 3 (ATXN3), lo que significa que el paciente tiene la ataxia tipo 3 (SCA3), la cual es el subtipo más frecuente a nivel mundial ⁽⁷⁾. Los alelos de individuos afectados con el fenotipo clásico de la SCA3 presentan entre 60 CAG y 87 CAG ⁽¹⁶⁾, en nuestro caso, el paciente presenta 65 repeticiones de la tripleta CAG. Una prueba genética positiva establece el diagnóstico, por lo tanto, se pudo dar al paciente una clasificación clínica correcta y brindarle el respectivo asesoramiento genético.

A los demás pacientes se les dio la recomendación de ser reevaluados clínicamente, pues no se encontró ninguna de las mutaciones estudiadas, es decir, resultaron negativos para mutaciones responsables de las ataxias 1, 2, 3 y 6. A estos pacientes se les hizo entrega de un reporte escrito mediante el cual se les informó que los resultados indican que la enfermedad que ellos tienen no corresponde con las que se tamizaron en este estudio y el significado de esto.

Teniendo en cuenta los resultados de poblaciones estudiadas previamente, se esperaría encontrar la causa genética en al menos el 50% de los casos con diagnóstico de una ataxia autosómica dominante ⁽⁴⁾. Sin embargo, en nuestro caso, sólo el 25 % de los pacientes con antecedentes familiares de herencia autosómica dominante (1 de 4 pacientes) resultó portar una de las mutaciones tamizadas (Cuadro 1). Queda por determinar la causa genética subyacente en los otros pacientes. Podría tratarse de ataxias dominantes conocidas que no fueron tamizadas, como la SCA10 o la atrofia dentato-rubro palidoluisiana (DRPLA). Asimismo posibles efectos fundadores u otras mutaciones desconocidas podrían explicar parcialmente estos porcentajes.

En el caso de los pacientes que pertenecían a familias con más de un miembro afectado en una misma generación, podría ser sugestivo de una SCA pero de herencia autosómica recesiva, sin embargo en este estudio no se tamizaron mutaciones para ataxias de herencia recesiva. La prevalencia de los tipos de ataxias hereditarias autosómicas recesivas se estima en aproximadamente 3 casos por 100000, con la ataxia de Friedreich, la ataxia-telangiectasia, y la apraxia oculomotora siendo las más comunes ⁽⁶⁾.

Por otra parte, una historia familiar negativa o desconocida no excluye una SCA: padres afectados pueden haber muerto antes de llegar a la edad de inicio de los síntomas (principalmente en SCAs con inicio tardío); parientes portadores de una mutación pueden aparecer clínicamente como no afectados debido a un fenotipo más leve (quizás menor número de repeticiones o debido a penetrancia reducida); la historia familiar podría ser negativa debido a falsa paternidad o podrían tratarse de casos de mutaciones de novo. A pesar de que según la literatura, la frecuencia de pruebas genéticas positivas en pacientes con aparente ataxia esporádica va de 2% a 22% ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾, en nuestro grupo de “casos esporádicos”, las pruebas genéticas resultaron negativas. Por supuesto, el rigor de los criterios de inclusión para tamizaje de SCAs autosómicas dominantes, en los casos esporádicos, podría influir en los resultados en este grupo de pacientes.

El hecho de que en la gran mayoría de los pacientes no se pudo confirmar a nivel molecular el diagnóstico clínico, y por lo tanto no se les pudo dar una clasificación clínica certera, evidencia una considerable heterogeneidad etiológica entre las enfermedades degenerativas con trastornos de la marcha, indicando la necesidad de estudios adicionales en estos pacientes. Las enfermedades neurológicas degenerativas con trastornos de la marcha como las SCAs, son heterogéneas y difíciles de clasificar, debido a que dentro de un subtipo genético, los signos clínicos son muy variables y hay un notable traslape fenotípico entre ellas ⁽¹⁹⁾. A menudo es difícil poder diferenciar entre varias ataxias de herencia autosómica dominante, ya que las manifestaciones más frecuentes de todas las ataxias autosómicas dominantes son ataxia progresiva de la marcha del adulto y disartria

asociada con atrofia cerebelosa, y las edades de inicio se traslapan.

Por otra parte, existen varias enfermedades genéticas que podrían confundirse, desde el punto de vista fenotípico, con las SCAs y que deben ser consideradas por los médicos en el diagnóstico diferencial de las SCAs de herencia dominante. Entre estas enfermedades se pueden citar: ataxias episódicas (EA 1-5), paraplejía espástica hereditaria (HSP), enfermedad de Huntington (HD), el tremor esencial y neuropatías sensoriales motoras hereditarias (HSMN); además de algunos trastornos autosómicos recesivos y enfermedades mitocondriales. En particular, las leucodistrofias, las citopatías mitocondriales como el síndrome de Kearns-Sayre, el síndrome de epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MERRF), el síndrome de encefalomiopatía mitocondrial, la acidosis láctica y episodios tipo stroke-like (MELAS), el síndrome de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentaria (NARP), el síndrome de Leigh y la ataxia de Friedreich (FRDA); además del síndrome X frágil (FRAXA), la epilepsia mioclónica progresiva o la atrofia multisistémica (MSA), deberían también ser considerados (20).

También es importante recalcar que el diagnóstico diferencial de las ataxias hereditarias debe incluir la consideración de causas adquiridas y no genéticas como: golpes en la cabeza, accidentes cerebrovasculares, un tumor cerebral, un cáncer en otra parte del cuerpo (ovario, pulmón), una hemorragia cerebral, enfermedades metabólicas, problemas endocrinos (hipotiroidismo), una infección viral severa (meningitis), malformaciones congénitas del cerebro o cerebelo, deficiencias de vitaminas (vitamina E, vitamina B12), exposiciones a ciertas drogas, medicamentos o toxinas (antiepilépticos, benzodiacepinas, metales pesados, alcohol, etc), un paro cardíaco o respiratorio, entre otras. La posibilidad de una causa no genética debe tenerse en cuenta en cada individuo con ataxia, esto debido a que pueden estar disponibles tratamientos específicos (7).

Es importante que los médicos soliciten las pruebas moleculares después de considerar todas las características clínicas y epidemiológicas, además de excluir otras enfermedades o posibles causas no genéticas (diagnóstico diferencial), con el fin de reducir el número de pruebas genéticas

y estrechar las posibilidades diagnósticas. Aunque por el momento no hay tratamientos específicos que puedan prevenir, retrasar o revertir las principales características clínicas de las SCAs dominantes, algunas manifestaciones como convulsiones pueden ser tratadas y determinadas medidas de rehabilitación pueden ser de beneficio para los pacientes afectados por este grupo de enfermedades.

Agradecimientos

A William Araya Hidalgo y Dayana Vargas Sanabria del INISA por su ayuda técnica. A la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica por la ayuda económica

Conflictos de interés

No hay conflictos de interés

Bibliografía

1. Basu P, Biswanath Ch, Gangopadhaya PK et al. Analysis of CAG repeats in SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 and DRPLA loci in spinocerebellar ataxia patients and distribution of CAG repeats at the SCA1, SCA2 and SCA6 loci in nine ethnic populations of eastern India. *Hum Genet* 2000; 106: 597-604.
2. Silveira I, Miranda C, Guimaraes L et al. Trinucleotide repeats in 202 families with ataxia: a small expanded (CAG)_n allele at the SCA17 locus. *Arch Neurol* 2002; 59: 623-629.
3. Manto M. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *The Cerebellum* 2005; 4: 2-6.
4. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet* 2010; 9: 885-894.
5. van de Warrenburg BP, Sinke RJ, Verschuuren-Bemelmans CC, Scheffer H, Brunt ER, Ippel PF, Maat-Kievit JA, Dooijes D, Notermans NC, Lindhout D, Knoers NV, Kremer HP. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology*. 2002;58:702-8.
6. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*. 2014;42:174-83.
7. Bird TD. Hereditary Ataxia Overview. In: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (online resource). Copyright University of

- Washington, Seattle. 1998-2016. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1138/#ataxias>. REF.pulst.2010.1
8. Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 291-304.
 9. Potter N, Spector E, Prior T. Technical Standards and Guidelines for Huntington Disease Testing. *Genet Med* 2004; 6:61-65.
 10. Orr HT, MY Chung and S Banfi et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1993; 4:221-226.
 11. Pulst SM, A Nechiporuk and T Nechiporuk et al. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet* 1996; 14: 269-277.
 12. Kawaguchi Y, T. Okamoto, M.Taniwaki et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994; 8: 221-228.
 13. Zhuchenko O, J. Bailey, P. Bonnen et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 1997; 15: 62-69.
 14. Morales F, Cuenca P, Brian R, Sittenfeld A, Del Valle G. Diagnóstico molecular de la distrofia miotónica (DM) en Costa Rica. *Acta MedCostarric* 2001;43(4):159-167.
 15. Cuenca P, Morales F, Castro I. Diagnóstico directo de la mutación que causa el síndrome del cromosoma X frágil. Experiencia en Costa Rica. *Acta Med Costarric* 2002; 44(1): 27-33.
 16. Paulson H. Spinocerebellar Ataxia Type 3. In: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (online resource). Copyright University of Washington, Seattle. 1998-2015. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1196/>
 17. Schols L, Szymanski S, Peters S et al. Genetic background of apparently idiopathic sporadic cerebellar ataxia. *Hum Genet* 2000; 107: 132-137.
 18. Pujana MA, Corral J, Gratacos M et al. Spinocerebellar ataxias in Spanish patients: Genetic analysis of familial and sporadic cases. The Ataxia Study Group. *Hum Genet* 1999; 104: 516-522.
 19. Manto M. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *The Cerebellum* 2005; 4: 2-6.
 20. Manto M. Chapter 23: Dominant Ataxias. In *Cerebellar disorders: A practical approach to Diagnosis and management*, ed. M. Manto. Cambridge, NY: Cambridge University Press, New York 2010, pp. 242-283

En Ictus

IMPLEMENTACIÓN DE TROMBECTOMÍA MECÁNICA PARA EVENTO CEREBROVASCULAR EN EL HOSPITAL CALDERÓN GUARDIA

Por Dr. Gabriel Torrealba Acosta, Dra. Alexandra Sánchez Vargas y Dr. Huberth Fernández Morales.

Departamento de Neurociencias del Hospital R.A. Calderón Guardia.

Introducción

Actualmente se cuenta con suficiente evidencia clínica del beneficio que se obtiene al implementar procedimientos de trombectomía mecánica en el manejo agudo del evento cerebrovascular (ECV). Este procedimiento implica la introducción de dispositivos capaces de romper o succionar directamente el coágulo que se localiza dentro del vaso sanguíneo, culpable de interrumpir el flujo de sangre y de infartar el área cerebral dependiente. Este procedimiento debe de realizarse dentro de un período de ventana estricto, dado que luego de superado este período, el beneficio de quitar dicho coágulo no supera el riesgo del procedimiento. Además, conforme transcurre el tiempo luego de iniciado el ECV, el área de infarto se consolida, y la llamada “zona de penumbra”, es decir, aquella área que rodea el infarto y que se encuentra en riesgo de sufrir daño irreversible, también se reduce. Por ello es necesario aplicar este tipo de técnicas de reperfusión en el menor tiempo posible, lo cual a su vez implica la coordinación y logística de varios servicios y especialistas.

Hasta el año 2015 se obtuvo evidencia robusta para justificar la utilización de terapia endovascular en el abordaje del ECV isquémico. Pero no cualquier ECV isquémico se beneficia de este tratamiento. La evidencia que apoya estas terapias, surge a partir de ensayos clínicos aleatorizados

multicéntricos¹⁻⁵ que demostraron un impacto significativo sobre la independencia funcional del paciente con ECV. Previo a la publicación de dichos ensayos, existía amplia evidencia que cuestionaba el beneficio de estas terapias. Sin embargo, en dichos estudios, se habían utilizado dispositivos diferentes y su implementación se había aplicado en tiempos de ventana mayores. Además, no en todos los pacientes intervenidos se había demostrado la presencia de trombos en arterias proximales, lo cual vino a homogenizar la población tratada en ensayos clínicos recientes. Al lograr evidenciar la presencia de coágulos en dichas arterias, y posteriormente eliminarlos mediante estos procedimientos, se hizo evidente el beneficio claro que se obtenía al utilizar terapia endovascular para ECV con este tipo de características. Es posible que otro tipo de ECV sin trombos proximales objetivables ni visibles mediante estudios de neuroimágenes, no se verían beneficiados por estas terapias. Estos eventos serían los culpables de que ensayos clínicos previos no pudieran demostrar un beneficio significativo.

La Tabla 1 resume las recomendaciones establecidas tanto en las guías estadounidenses⁶ como en las europeas⁷ en relación con los criterios que deben de cumplir los pacientes con ECV, para beneficiarse de trombectomía mecánica.

Tabla 1. Recomendaciones para la aplicación de terapia endovascular en el tratamiento de ictus agudo.

Se recomienda terapia endovascular a pacientes con ECV si cumplen con los siguientes criterios: (Recomendación Clase I, Nivel de Evidencia A)

1. mRS previo de 0 o 1.
2. ECV recibiendo trombolisis IV siempre y cuando el paciente se encuentre dentro del período de ventana de menos de 4.5 h y que cumpla con criterios para recibir esta terapia.
3. Oclusión de arteria carótida interna (ACI) o arteria cerebral media (ACM) proximal, que se considere causal del ECV.
4. Edad >18 años.
5. NIHSS >16 puntos.
6. ASPECTS >6 puntos.
7. Tiempo desde el inicio de síntomas hasta la aplicación de la terapia endovascular <6 horas.

Aquellos pacientes que son candidatos a r-tPA intravenosa deben de recibir esta terapia aun cuando se apliquen terapias endovasculares. (Recomendación Clase I, Nivel de Evidencia A).

Se considera razonable aplicar terapias endovasculares en pacientes seleccionados cuidadosamente que presenten contraindicaciones para trombolisis IV, en un período de ventana de 6 horas. (Recomendación Clase IIa, Nivel de Evidencia C).

Se considera razonable aplicar terapias endovasculares en pacientes seleccionados cuidadosamente que presenten oclusiones causales del ECV a nivel M2-M3 de ACMs, arterias cerebrales anteriores, arterias vertebrales, arteria basilar o arterias cerebrales posteriores, en un período de ventana de 6 horas. (Recomendación Clase IIb, Nivel de Evidencia C).

Se considera razonable aplicar terapias endovasculares en pacientes seleccionados cuidadosamente que presenten mRS previo al ECV >1, ASPECTS <6 o NIHSS <6, con lesiones oclusivas de ACI y ACM causales del ECV, en un período de ventana de 6 horas. (Recomendación Clase IIb, Nivel de Evidencia B-R).

No es necesario y no se recomienda observar algún beneficio después de aplicar la trombolisis IV previo a aplicar terapia endovascular. (Recomendación Clase III, Nivel de Evidencia B-R).

La selección del tipo de anestesia que se aplique para el procedimiento sea sedación consciente versus anestesia general, debe individualizarse de acuerdo a factores de riesgo del paciente y tolerancia del mismo al procedimiento. (Recomendación Clase IIb, Nivel de Evidencia C).

Se recomienda realizar estudio de imágenes previo a la aplicación de cualquier terapia farmacológica o endovascular. En la mayor parte de los casos, un TAC de cerebro sin medio de contraste es suficiente para tomar decisiones de manejo agudo de ECV. (Recomendación Clase I, Nivel de Evidencia A).

Si se considera aplicar terapia endovascular se recomienda realizar estudio de imágenes de vasculatura intracranial, no obstante, dicho estudio no debe de retrasar la aplicación de terapia trombolítica IV para pacientes que cumplan criterios de la misma. (Recomendación Clase I, Nivel de Evidencia A).

La aplicación de terapia endovascular requiere que el paciente sea abordado en un centro especializado de manejo de ECV con equipo de neurointervención calificado. Se debe de diseñar un sistema que permita ser ejecutado y monitorizado con el fin de lograr aplicar el tratamiento de manera expedita. (Recomendación Clase I, Nivel de Evidencia E).

En Ictus

En materia de terapia endovascular y según el último meta-análisis que evaluó el efecto acumulado de ensayos clínicos (ESCAPE1, REVASCAT2, MR CLEAN3, EXTEND-IA4 y SWIFT PRIME5) enmarcado en el proyecto HERMES8, se recabó información acerca de 1287 pacientes en total. Derivado de su análisis se reportó un OR ajustado de 2.49 (IC 95%: 1.76-3.53, $p < 0.0001$) de reducción en la escala de mRS a los 90 días. El NNT calculado fue de 2.6 para lograr beneficio en independencia funcional en pacientes que cumplan criterios para terapia endovascular. Interesantemente no se encontraron diferencias significativas en la comparación entre sexo, sitios de oclusión vascular, aplicación concomitante de trombolisis IV, categorías de ASPECTS, puntaje de NIHSS y edad. De esta forma se confirma que la terapia endovascular demostró ser altamente efectiva aún dentro de los diferentes subgrupos, obteniendo beneficio clínicamente significativo con solo tratar 2.6 pacientes con esta terapia⁸.

En Costa Rica, la aplicación del manejo endovascular, específicamente en aquellos ECV de mayor severidad, podría reducir secuelas y mejorar el estado funcional residual de los pacientes. A su vez, particularmente en este grupo de pacientes, se podrían disminuir los días de hospitalización, la tasa de infecciones nosocomiales, así como los costos en materia de rehabilitación física y por tanto se reducirían los costos económicos globales para la seguridad social.

El hospital Calderón Guardia (HCG), es el centro pionero a nivel de la Caja Costarricense de Seguro Social, en cuanto al manejo de la enfermedad cerebrovascular; luego de los buenos resultados implementados con la activación del protocolo de manejo “Código Ictus” y trombolisis con rTPA, se busca conformar un protocolo de manejo enfocado a la aplicación de terapia endovascular (en apego a guías internacionales exclusivas de centros especializados en manejo de ECV^{6,7}) con el fin de

beneficiar a los pacientes, tal y como lo dicta la evidencia. De esta manera, el HCG se convertiría en el primer centro costarricense en ampliar las opciones terapéuticas, conformando el “Código Ictus Endovascular”.

Recursos actuales

En la actualidad el Departamento de Neurociencias cuenta con la infraestructura, así como neurointervencionistas calificados para implementar estas terapias durante la jornada laboral diurna. El Dr. Vargas Román, neurocirujano endovascular estaría en la disposición de realizar dichas terapias y tiene suficiente experiencia con dicha técnica. Los insumos requeridos para los procedimientos, específicamente los dispositivos Solitaire® ya cuentan con un código de adquisición por parte del Departamento de Neurociencias y se han introducido en el presupuesto ordinario del departamento. Finalmente, el paciente sería abordado y manejado tanto en la Unidad de Ictus, así como en la Unidad de Neurocríticos bajo la supervisión de los doctores Huberth Fernández Morales, Miguel Barboza Elizondo, Juan Ignacio Padilla Cuadra y Gino Navarro, según la severidad del ECV y el estado del paciente posterior al procedimiento. Este departamento ha estado aplicando trombolisis IV desde el año 2012 por medio de la activación del Código Ictus en el Hospital. Gracias a la ayuda del Servicio de Emergencias la activación de este código se ha vuelto cada vez más expedita tanto en jornada diurna, así como en durante las guardias. Para la adecuada implementación del Código Ictus Endovascular aún es necesario que se asigne una sala de hemodinamia que sería utilizada únicamente en casos de emergencia luego de la activación del Código Ictus Endovascular. El neurólogo que maneje dicho código, deberá comunicar a Hemodinamia la activación del mismo luego de haber confirmado la participación del Dr. Vargas Román como intervencionista a cargo del procedimiento. Además, es requerido la asignación de personal de

anestesia que pueda aplicar ya sea la sedación consciente o bien la anestesia general al paciente, en sala de hemodinamia, una vez activado dicho código. De igual manera, el neurólogo a cargo de dicho código se encargará de comunicarle a la Jefatura de Anestesia la activación del Código Ictus Endovascular para que se asigne personal de anestesia para asistir al procedimiento.

Procedimientos proyectados

Desde que se introdujo la trombolisis IV en el Hospital Calderón Guardia en el año 2012 el número de pacientes trombolizados ha venido aumentando de manera importante. En los últimos años hemos intervenido con esta terapia en aproximadamente 50-60 pacientes por año con una tasa de complicaciones de 9.7% de hemorragias intracraneanas y 5.6% de fallecimientos. Estas cifras son bastante adecuadas si tomamos en cuenta que se trombolizaron 14.2% de todos los pacientes registrados y 19.4% de todos los eventos isquémicos que se han manejado en nuestra Unidad de Ictus. Otros registros hospitalarios tienen un mucho menor porcentaje de trombolizados (<10%), con una tasa de complicaciones similar a la nuestra (5-6%).

Basándonos en estas cifras y considerando que menos del 50% de los pacientes serían candidatos a manejo endovascular, una vez implementado este procedimiento, se estarían realizando en nuestro hospital alrededor de 20-30 casos por año.

Conclusión

En la actualidad el paradigma de manejo de ECV está siendo modificado y es claro que las guías internacionales actuales predicen la obligatoriedad de la implementación de manejo endovascular para esta patología. Es necesario que nuestro país se prepare para la aplicación de estas técnicas, lo cual implica cambios en la logística de trabajo de varios servicios. Al final, los esfuerzos realizados en conjunto van a redundar en un beneficio claro sobre el paciente con ECV. La reducción de secuelas y de sus complicaciones también va a impactar sobre la calidad de vida de los cuidadores y sobre el gasto que representa para la Seguridad Social el

manejo de esta enfermedad. Es claro que conforme envejece nuestra población, la enfermedad vascular cerebral aumenta de forma paralela y nuestro país debe de establecer una política de abordaje, que logre paliar con el impacto que implica el incremento de esta patología en nuestra sociedad.

Referencias

1. Goyal M, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372:1019-1030.
2. Jovin TG, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296– 2306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780.
3. Berkhemer O, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372:11-20.
4. Campbell B, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med* 2015; 372:1009-1018.
5. Saver J, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372:2285-2295.
6. Powers W, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46: 3024-3039. DOI: 10.1161/STR.0000000000000074.
7. Wahlgren N, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *International Journal of Stroke* 2016, Vol. 11(1) 134–147.
8. Saver J, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1279-1288. doi:10.1001/jama.2016.13647.

En Ictus

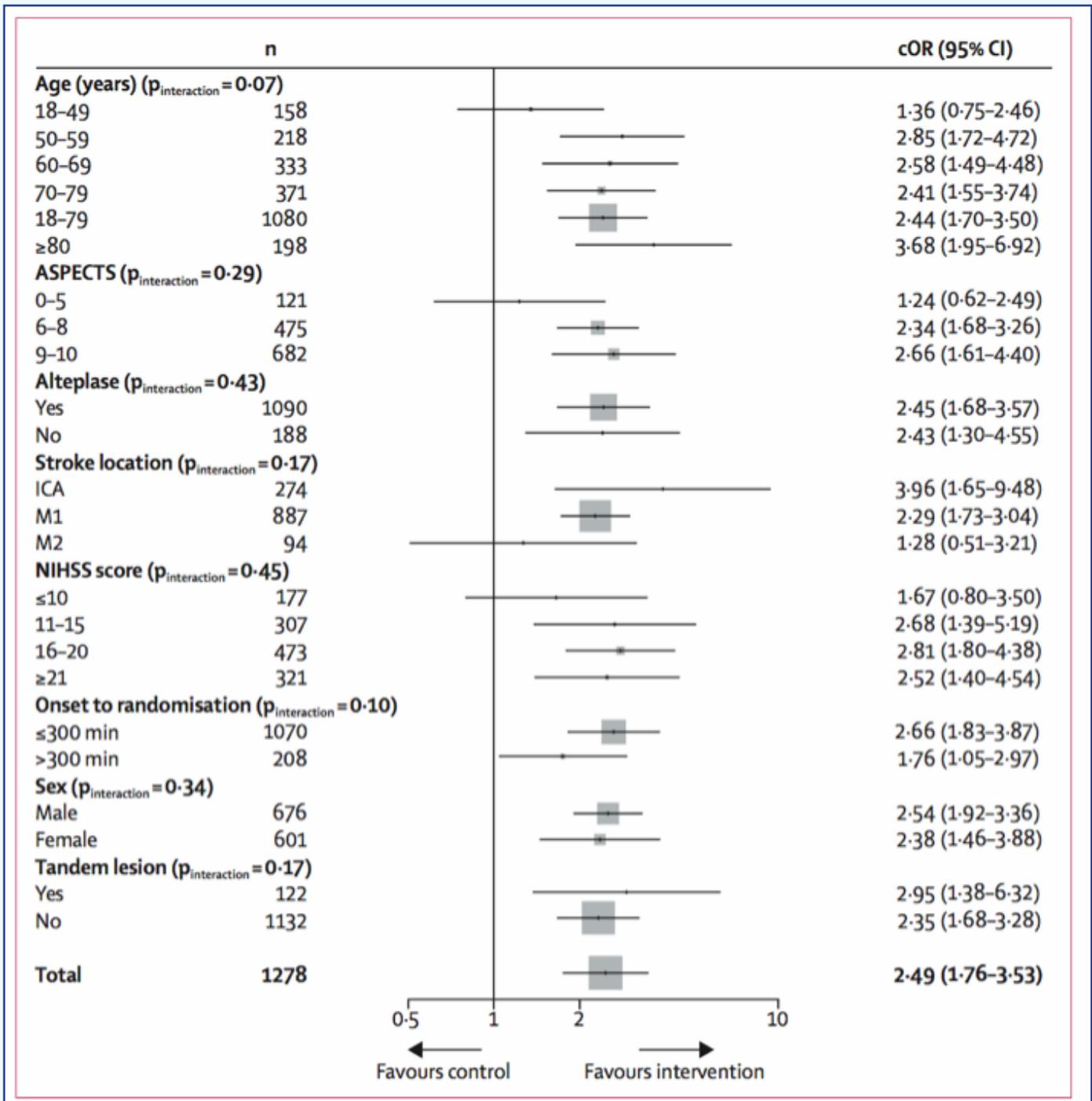
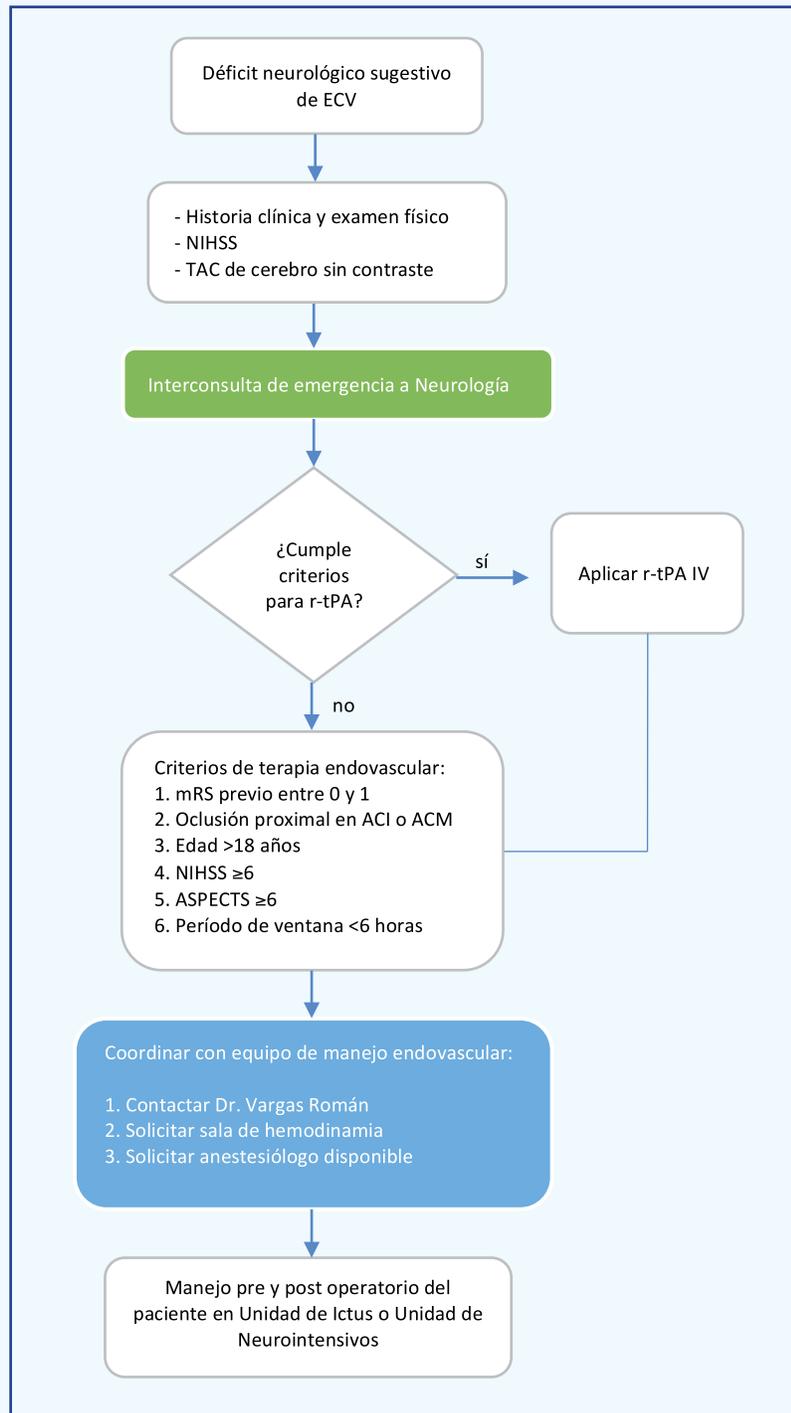


Figura 1. Resumen de comparación de subgrupos de efecto de terapia endovascular versus tratamiento control según meta-análisis de ensayos clínicos. (Modificado de Saver J, et al8)

Flujograma de Código Ictus Endovascular



MANIFESTACIONES PULMONARES DE LAS ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

*Dr. Gino Navarro Cordero
Dr. Juan Ignacio Padilla Cuadra
Unidad de cuidado neurocrítico
del Hospital Rafael Ángel Calderón
Guardia.*

Las lesiones neurológicas ocurren por diversos mecanismos que incluyen lesión cerebral traumática, hemorragia, isquemia o convulsiones. El evento inicial puede desencadenar cambios sistémicos o locales, tanto a nivel estructural como de función del pulmón. Esto trae grandes consecuencias en la evolución clínica del paciente tanto en la morbilidad como en la mortalidad.

Enfermedad pulmonar asociado a trastornos del sistema nervioso central

Trauma Craneoencefálico

La infección es la complicación pulmonar más frecuente, ocurre hasta en un 40 o 65% de los pacientes que sufren un trauma craneoencefálico. Ocurre más frecuentemente en los primeros 5 días de evolución posterior al trauma. ⁽¹⁾ Puede ser ocasionada por bronco aspiración o infección asociada a la ventilación mecánica. Cada día que pase el paciente con ventilación mecánica le suma un 7% de riesgo de presentar infección. ⁽²⁾

Se produce un desbalance en los mecanismos que mantienen la adecuada ventilación perfusión, mismos que se mencionan a continuación: redistribución de la perfusión regional, micro embolismos pulmonares, aumento del espacio muerto ventilatorio y depleción del surfactante por excesiva estimulación simpática. ⁽³⁾

Posterior al trauma craneoencefálico aumentan los mediadores inflamatorios a nivel pulmonar incluyendo factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 8, que favorecen a la lesión pulmonar. ⁽⁴⁾

La hipocapnia inducida como tratamiento para el aumento de presión intracraneana produce lesión en los pulmones por diversos mecanismos, potencia la lesión de reperfusión, mediante el incremento de la permeabilidad capilar y la formación de edema, la disminución de la distensibilidad, la inhibición del surfactante y mediante el aumento de la inflamación pulmonar. ⁽⁵⁾

Hemorragia Subaracnoidea

Las afecciones pulmonares más frecuentes en esta patología son el edema pulmonar neurogénico, la lesión pulmonar aguda, la neumonía y el embo-

“EXISTE UNA COMPLEJA INTERCONEXIÓN ENTRE EL SISTEMA NERVIOSO Y EL SISTEMA RESPIRATORIO. LOS TRASTORNOS ASOCIADOS INCLUYEN NEUMONÍA POR ASPIRACIÓN, EDEMA PULMONAR NEUROGÉNICO, SÍNDROME DE PULMÓN LESIONAL. ESTA REVISIÓN PRESENTA UNA SERIE DE ANORMALIDADES PULMONARES QUE PUEDEN SER VISTAS EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO NEUROCRÍTICO.”

lismo pulmonar.⁽⁶⁾ El 23% de los pacientes presentan edema pulmonar con mayor frecuencia en el tercer día de evolución y puede estar favorecida por la terapia hipertensiva e hipervolémica instaurada como protección del vasoespasmo. El infiltrado pulmonar bilateral es frecuente encontrarlo en la radiografía de tórax y puede deberse a edema pulmonar neurogénico, neumonía por aspiración o edema pulmonar cardiogénico.⁽⁷⁾ La neumonía se encuentra hasta en el 20 al 49% de los pacientes. Hay una serie de factores que favorecen a las complicaciones pulmonares en esta patología como lo es el aumento en la secreción de aminas vaso activas y el estrés hipotalámico principalmente encontrado en aneurismas de la circulación posterior.⁽⁸⁾

Se desarrolla un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica hasta en el 87% de los casos, mismo que produce un aumento en la secreción de citokinas que a su vez aumentan la permeabilidad pulmonar y favorecen la formación del edema pulmonar.⁽⁹⁾

Evento cerebrovascular

La disfunción pulmonar puede ocurrir por múltiples razones debido a que estos pacientes están en riesgo de hipoxia, debilidad muscular, broncoaspiración o alteración del centro de la respiración.⁽¹⁰⁾

Frecuentemente estos pacientes desarrollan un patrón restrictivo, con una disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo, de la capacidad vital forzada, del flujo pico espiratorio y con desarrollo de limitación en el movimiento de excursión del tórax⁽¹¹⁾. Además se ha reportado parálisis diafragmática con compromiso de la mecánica pulmonar. Estudios de infartos corticales y subcorticales han encontrado relación con alteración de los tiempos de conducción central, de la amplitud del potencial de acción muscular, de la excitabilidad y de la excursión diafragmática.⁽¹²⁾ Un tercio de los pacientes con evento cerebrovascular desarrollan neumonía, con mayor riesgo están los pacientes de edad avanzada, aquellos con disartria, afasia, deterioro cognitivo, lesión vascular bulbar o pacientes con disminución de reflejo de la tos.⁽¹³⁾

Convulsiones

Ocurren en el 34 % de los pacientes neurocríticos, pue-

den ser secundarias a otras patologías de sistema nervioso central, y pueden llevar a serias complicaciones pulmonares.⁽¹⁴⁾

El edema pulmonar post ictal es relativamente raro, es de resolución relativamente rápida y resuelve con la administración suplementaria de oxígeno.⁽¹⁵⁾ Los cambios respiratorios ictales pueden ser tanto taquipnea como periodos de apnea, acompañados de desaturación.⁽¹⁶⁾ Puede presentarse retención de dióxido de carbono por disminución de la frecuencia respiratoria por episodios de apnea.⁽¹⁷⁾ Los pacientes con epilepsia tienen un riesgo de muerte súbita llamada muerte inesperada repentina de la epilepsia.⁽¹⁸⁾

Edema pulmonar neurogénico

Se define como el aumento del fluido a nivel alveolar secundario a un insulto neurológico central. Se estima que el 71% de los casos se debe a hemorragia cerebral, 2% a convulsiones, y 1% por trauma. Puede ocurrir en el 23% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea, 20 a 50% de los pacientes con trauma craneoencefálico, y en un tercio de los pacientes con epilepsia.⁽¹⁹⁾ El edema pulmonar neurogénico se presenta en dos tiempos, la forma temprana de presentación se da a los minutos u horas de la lesión neurológica y la forma tardía que se presenta de 12 a 24 horas posterior a la lesión.⁽²⁰⁾

Los pacientes agudamente empiezan con disnea, taquipnea, hipoxia, crépitos bilaterales y esputo rosáceo.⁽²¹⁾

La radiografía de tórax muestra un infiltrado bilateral difuso. El edema se produce por una descarga masiva adrenérgica con aumento de la presión hidrostática a nivel pulmonar, incremento en la permeabilidad endotelial, microembolización pulmonar con trombosis intravascular, agregación plaquetaria y obstrucción linfática.⁽²²⁾ Esto lleva a edema perivascular, extravasación intraalveolar, acúmulo de líquido rico en proteínas, y hemorragia intra alveolar.⁽²³⁾ La médula y el hipotálamo están implicados como la topografía neuroanatómica responsable de la descarga simpática sistémica.⁽²²⁾ El aumento de la PIC puede aumentar la permeabilidad pulmonar y esto se evidencia mayoritariamente cuando aumenta por arriba de 15 mmHg. Esto se correlaciona con la cantidad de agua extrapulmonar.

Lesión pulmonar Aguda

Es el infiltrado pulmonar bilateral no hidrostático. Aparece en el 8% al 31% de los pacientes con trauma craneoencefálico severo y hasta un 18% al 37% de pacientes con hemorragia subaracnoidea.⁽²⁴⁾ La prevalencia en evento cerebrovascular va de un 3% a un 4%.⁽²⁴⁾

El mecanismo fisiopatológico por el cual este ocurre no está del todo bien comprendido. Inicialmente hay una descarga de catecolaminas que llevan a vasoconstricción pulmonar con un posterior aumento de las presiones vasculares, un aumento de la presión hidrostática y alteración de la permeabilidad pulmonar.⁽²⁵⁾

Ocurre una respuesta inflamatoria sistémica con activación de cascadas inflamatorias que conlleva a disfunción orgánica.⁽²⁶⁾

Hay diversos factores de riesgo que se han encontrado para el desarrollo de esta entidad pos trauma craneoencefálico, como lo es aumento de la presión intracraniana después del trauma, el desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica, la administración de drogas vasoactivas y la historia de abuso de drogas.⁽²⁷⁾ La lesión pulmonar aguda desarrollada como complicación neurológica juega un rol importante en la supervivencia de los pacientes y es un factor independiente predictor de mortalidad.

Conclusiones

Hay una compleja interrelación cerebro pulmón, con necesidad indispensable del adecuado manejo de los dos órganos en la lesiones cerebrales, para lo cual se necesitan estrategias de ventilación para prevenir el colapso, mantener la oxigenación, prevenir la infección, y mantener una política temprana y adecuada de des-acostumbramiento de los pacientes sometidos a la ventilación.

El reconocimiento temprano y el adecuado tratamiento de las complicaciones pulmonares son fundamentales para lograr una adecuada evolución del paciente con una disminución tanto de la morbilidad como de la mortalidad.

Referencias

Si desean leer mas sobre el tema les adjuntamos las fuentes:

- 1- Lim HB, Smith M (2007). Systemic complications after head injury: a clinical review. *Anaesthesia* 62 (5): 474–482.
- 1- Kesinger MR, Kumar RG, Wagner AK et al. (2015). Hospital-acquired pneumonia is an independent predictor of poor global outcome in severe traumatic brain injury up to 5 years after discharge. *J Trauma Acute Care Surg* 78 (2): 396–402.
- 2- Pelosi P, Severgnini P, Chiaranda M (2005). An integrated approach to prevent and treat respiratory failure in brain-injured patients. *Curr Opin Crit Care* 11 (1): 37–42.
- 3- McHenry MA (2001). Vital capacity following traumatic brain injury. *Brain Inj* 15 (8): 741–745.
- 4- Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG (2010). Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Crit Care Med* 38 (5): 1348–1359.
- 5- Wartenberg KE, Mayer SA (2010). Medical complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 21 (2): 325–338.
- 6- Friedman JA, Pichelmann MA, Piepgras DG et al. (2003). Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 52 (5): 1025–1031.
- 7- Macmillan CS, Grant IS, Andrews PJ (2002). Pulmonary and cardiac sequelae of subarachnoid haemorrhage: time for active management? *Intensive Care Med* 28 (8): 1012–1023.
- 8- Chen S, Li Q, Wu H et al. (2014). The harmful effects of sub-arachnoid hemorrhage on extracerebral organs. *Biomed Res Int* 2014: 858496.
- 9- Roffe C, Sills S, Halim M et al. (2003). Unexpected nocturnal hypoxia in patients with acute stroke. *Stroke* 34 (11): 2641–2645.
- 10- Ezeugwu VE, Olaogun M, Mbada CE et al. (2013). Comparative lung function performance of stroke survivors and age-matched and sex-matched controls. *Physiother Res Int* 18 (4): 212–219.
- 11- Jung KJ, Park JY, Hwang DW et al. (2014). Ultrasonographic diaphragmatic motion analysis and its correlation with pulmonary function in hemiplegic stroke patients. *Ann Rehabil Med* 38 (1): 29–37.

- 12- Howard RS, Rudd AG, Wolfe CD et al. (2001). *Pathophysiological and clinical aspects of breathing after stroke*. *Postgrad Med J* 77 (913): 700–702.
- 13- Mirski MA, Varelas PN (2008). *Seizures and status epilepticus in the critically ill*. *Crit Care Clin* 24 (1): 115–147.
- 14- Darnell JC, Jay SJ (1982). *Recurrent postictal pulmonary edema: a case report and review of the literature*. *Epilepsia* 23 (1): 71–83.
- 15- Blum AS (2009). *Respiratory physiology of seizures*. *J Clin Neurophysiol* 26 (5): 309–315.
- 16- Seyal M, Bateman LM, Albertson TE et al. (2010). *Respiratory changes with seizures in localization-related epilepsy: analysis of periictal hypercapnia and airflow patterns*. *Epilepsia* 51 (8): 1359–1364.
- 17- Devinsky O (2011). *Sudden, unexpected death in epilepsy*. *N Engl J Med* 365 (19): 1801–1811.
- 18- Baumann A, Audibert G, McDonnell J et al. (2007). *Neurogenic pulmonary edema*. *Acta Anaesthesiol Scand* 51 (4): 447–455.
- 19- Colice GL, Matthay MA, Bass E et al. (1984). *Neurogenic pulmonary edema*. *Am Rev Respir Dis* 130 (5): 941–948.
- 20- Davison DL, Terek M, Chawla LS (2012b). *Neurogenic pulmonary edema*. *Crit Care* 16 (2): 212.
- 21- Malik AB (1985). *Mechanisms of neurogenic pulmonary edema*. *Circ Res* 57 (1): 1–18.
- 22- Sedy J, Zicha J, Kunes J et al. (2008). *Mechanisms of neurogenic pulmonary edema development*. *Physiol Res* 57: 499–506.
- 23- Rincon F, Ghosh S, Dey S et al. (2012). *Impact of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after traumatic brain injury in the United States*. *Neurosurgery* 71 (4): 795–803.
- 24- McKeating EG, Andrews PJ, Signorini DF et al. (1997). *Transcranial cytokine gradients in patients requiring intensive care after acute brain injury*. *Br J Anaesth* 78 (5): 520–523.
- 25- Kalsotra A, Zhao J, Anakk S et al. (2007). *Brain trauma leads to enhanced lung inflammation and injury: evidence for role of P4504Fs in resolution*. *J Cereb Blood Flow Metab* 27 (5): 963–974.
- 26- Lou M, Chen X, Wang K et al. (2013). *Increased intracranial pressure is associated with the development of acute lung injury following severe traumatic brain injury*. *Clin Neurol Neurosurg* 115 (7): 904–908.

GENÉTICA Y ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

*Miguel A. Barboza, Md, MsC
Neurología del Hospital Rafael
Ángel Calderón Guardia*

***L**a enfermedad vascular cerebral (EVC) se considera la segunda causa de muerte a nivel global,^{1,2} y una condición que genera un impacto en los sistemas de salud de hasta un 14% en los gastos del mismo destinados a la atención aguda y de las secuelas de la EVC.²*

Los factores de riesgo modificables (hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia, síndrome metabólico) que se han asociado a todos los tipos de EVC explican cerca de un 90% de los mismos y cerca de un 74.2% corresponden a factores del estilo de vida (fumado, dietas inadecuadas e inactividad física).³

Si bien es cierto se ha identificado causalidad en condiciones monogénicas y el riesgo de presentar EVC (la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía [CADASIL] y el gen NOTCH3, y su variante autosómica recesiva [CARASIL] con el gen HTRA1, la vasculopatía retiniana autosómica dominante y el gen TREX1, la homocisteinemia y el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa, como algunas de las mutaciones detectadas), estos corresponden a la minoría de los genes identificados; el mayor porcentaje de la EVC es multifactorial, por lo que la causalidad en términos genéticos resulta mucho más difícil de demostrar. En este contexto, el interés científico se ha desviado a identificar condiciones de mayor predisposición al desarrollo de EVC con la búsqueda de estudios genéticos con mayor capacidad de asociación en el riesgo de la génesis o del empeoramiento de un EVC.

Los análisis genéticos clásicos de asociación, mediante la identificación de polimorfismos de nucleótido único, se basan en la búsqueda de variaciones genéticas que en estudios de casos y controles, han demostrado una mayor presencia en los casos, con una posible relación causa-efecto. El principal problema de estos análisis radica en el hecho de que estas variaciones pueden ser naturales en el genoma humano que no necesariamente presentan un fenotipo patogénico, y que el tamaño de muestra necesario para evaluar esta asociación

debe ser grande, y replicado en otras poblaciones genéticas.⁴ Muchos polimorfismos se han descrito en diversas etiologías de la ECV, pero la replicación de resultados demuestran asociaciones inciertas en frecuentes ocasiones, lo cual sesga la capacidad de establecer el mismo riesgo en otra población, con características genéticas diversas.

Ante la necesidad de poder identificar un mayor nivel de asociación, más allá de variaciones únicas en genes específicos, el interés actual ha derivado en optimizar la capacidad de evaluar grupos de genes en estudios de asociación del genoma completo, (GWAS por sus siglas en inglés). En este tipo de estudios, no se busca un polimorfismo a priori, sino que se realiza un estudio de variación genética en la longitud del genoma, lo cual permite reconocer la asociación con una condición específica, en este caso un subtipo de EVC, en muestras de mayores individuos.⁵

La iniciativa del grupo METASTROKE, incluyó estudios de GWAS en EVC isquémico con 15 cohortes de pacientes con ancestría europea, lo cual brindó una muestra de 12389 individuos y 62004 controles, incluidos en un modelo de meta-análisis; en este estudio se documentó la asociación del gen PITX2 y ZFH3 en EVC cardioembólico, así como del gen HDAC9 en el subtipo de EVC aterosclerótico de gran vaso, al igual que cerca de 12 loci potenciales de asociación.⁶

Los estudios de asociación genética, intentan explicar variantes genéticas que confieran un mayor riesgo de presentar EVC, sin embargo es necesario brindar mayor cantidad de muestras, así como adecuada tipificación de fenotipos para en un futuro poder establecer una causalidad más directa aplicable a poblaciones de diversa carga genética.

Referencias:

- 1) Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and risk factor management. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2017;23:15-39.
- 2) Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146-e603
- 3) Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016;15:913-924
- 4) Syvänen AC. Accessing genetic variation: genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nat Rev Genet* 2001;2:930-942
- 5) Lanktree MB, Dichgans M, Hegele RA. Advances in genomic analysis of stroke: what have we learned and where are we headed. *Stroke* 2010;41:825-832
- 6) Traylor M, Farral M, Holliday EG, et al. Genetic risk factors for ischaemic and its subtypes (the METASTROKE collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet* 2012;11:951-962

Información para autores

Neuroeje es la publicación oficial de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas (ACCN). La revista tiene como principal objetivo la difusión del conocimiento de las diversas áreas básicas y clínicas de las neurociencias (neurología, neurocirugía, neuroimágenes, neuropatología, psiquiatría, neurociencias básicas y disciplinas afines) a través de artículos científicos. Pretende mantener una información actualizada y de interés para todos los profesionales en neurociencias y en ciencias médicas en general, tanto a nivel nacional como regional centroamericano.

Neuroeje tiene una periodicidad semestral, la cual puede ser modificable de acuerdo con la producción científica de sus autores. Sus números aparecerán a partir de 2012 en forma regular en los meses de mayo y noviembre.

Neuroeje somete a consideración para publicación artículos originales inéditos, preferiblemente de tipo experimental con diseño adecuado, como investigaciones en neurociencias básicas y clínicas, lineamientos de práctica clínica nacionales, revisiones bibliográficas y estados del arte en temas específicos. También se aceptan artículos de opinión, cartas al Comité Editorial (CE), revisiones biográficas o culturales relacionadas, reseñas de libros, informaciones de congresos y temas concordantes.

Los artículos enviados al CE de Neuroeje deben corresponder al trabajo original de los autores señalados, no se deben haber publicado previamente en otro medio ni deben estar bajo consideración para ser publicados por otras revistas médicas o material impreso. Además los artículos remitidos deben apearse a las normas de formato especificadas por el CE de Neuroeje, cualquier documento enviado que no se ajuste a esta normativa será devuelto a su autor sin ser sometido a revisión.

La estructuración de los artículos enviados a Neuroeje se deben ajustar a las normas descritas en "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", desarrolladas por el Comité Internacional para Editores de Revistas Biomédicas, o ICMJE por sus siglas en inglés, actualizados en 2010 (http://www.icmje.org/urm_full.pdf). Neuroeje sigue el código de conducta para editores del Comité de Ética en Publicación, o COPE por sus siglas en inglés (http://publicationethics.org/files/u2/New_Code.pdf). Para reportar estudios clínicos se recomienda seguir las guías de revisión y flujograma para estudios clínicos del CONSORT statement (<http://www.consort-statement.org/>).

Los artículos se deben enviar únicamente vía electrónica a la dirección de Neuroeje: neuroeje.journal@gmail.com. El formato en que se recibirán los documentos debe ser *.doc o *.docx de Word para Windows®. Debe solicitarse claramente en el correo electrónico por parte del autor o autores/autoras la revisión del artículo enviado para publicación por parte del CE, e intitular el archivo adjunto con un nombre corto que describa el contenido del artículo.

El CE hará un acuse de recibido del artículo en el momento en que aparezca en la bandeja de entrada del correo señalado, al mismo tiempo que le será enviado al autor un archivo

adjunto con los formatos de cartas para Cesión de Derechos a Neuroeje por Material Publicado, Liberación de Responsabilidades por Opiniones Individuales, Responsabilidad de Participación en el Artículo, Declaración de Financiamiento y Conflictos de Interés. Estos documentos deben ser firmados por el o los autores, adjuntados y enviados al CE de la revista en el plazo de tres días hábiles después del acuse de recibido del artículo original. En caso de un Artículo de Investigación que involucre seres vivos, se debe adjuntar además una copia de la Aprobación del Estudio por parte del Comité de Bioética correspondiente. En el futuro, estos formatos estarán disponibles en la página web de la revista, para ser descargados por los autores, firmados y agregados al correo junto con el artículo original.

Por su parte, la revista se compromete a manejar la información de fondo de manera tal, que no se altere el sentido original del trabajo, aunque se deban hacer en ocasiones modificaciones de forma o extensión para ajustar el artículo a la edición impresa. Si no se publica el trabajo, se libera automáticamente el derecho del autor o autores sobre el material enviado.

Las opiniones personales manifestadas por los autores en editoriales, cartas al editor, artículos y otras secciones de Neuroeje no necesariamente representan el pensamiento del CE o de la ACCN.

Se prohíbe la reproducción total o parcial de Neuroeje con fines comerciales sin permiso del CE y la ACCN. Sólo se acepta la reproducción de copias de artículos para uso personal y educativo. Tampoco se permite la modificación del material publicado sin permiso de la revista.

A los artículos sometidos para revisión por parte del CE se les hace un acuse de recibido al encontrar el correo electrónico con la solicitud de aprobación en la bandeja de entrada del correo de la Neuroeje.

La primera evaluación hecha por el CE es para revisar si se cumplen con los requisitos temáticos y de forma que exige Neuroeje. De no ser así, se avisa de inmediato al autor la falta de cumplimiento de estos requisitos y se detiene el proceso de revisión para publicación. Esta revisión debe tardar máximo dos semanas.

Los artículos que cumplen las normas preestablecidas son derivados para arbitraje por pares externos (peer review), que son expertos de la misma área que el autor, con al menos igual rango que éste, para evaluar la calidad y pertinencia técnica y científica del trabajo propuesto. Los revisores son independientes al Comité Editorial de Neuroeje y a la Junta Directiva de la ACCN. Los artículos son revisados en doble ciego (los autores desconocen a sus revisores y estos no conocen la autoría del trabajo que revisan). El proceso de arbitraje se realiza por tres revisores y tiene una duración máxima de 3 semanas, para dictaminar si el trabajo es aceptable o rechazable. La guía usada por los revisores para la evaluación de los artículos está a disposición del autor, de así desearlo, solicitándola al correo electrónico de Neuroeje.

Si se considera por parte de los árbitros que el trabajo tiene la calidad requerida, entonces pasa a una revisión secundaria por parte del CE, para analizar la necesidad de correcciones de forma, estilo, extensión, filológica y de presentación. El trabajo con las correcciones es enviado al autor para que se ejecuten las mismas. Para esto el autor tiene dos semanas de tiempo. Una vez corregido el trabajo, se vuelve a enviar al CE con las modificaciones resaltadas en amarillo para corroborar su ejecución. El proceso de corrección y revisión se puede repetir en un artículo las veces que sea necesario para asegurar la alta calidad científica del mismo. Una vez satisfechos autor y CE, se envía a diagramación y publicación. En este punto se le notifica al autor. El artículo final es incluido en el siguiente número de *Neuroeje* y ubicado en la sección correspondiente a su temática.

Las cartas al CE, los editoriales y los artículos de opinión, al ser puntos de vista personalizados sobre un tema específico, solamente recibirán revisiones de forma y estilo, eximiéndose *Neuroeje* por la responsabilidad de la opinión individualizada. Se reservará eso sí, la potestad de rechazar la publicación de una opinión que vaya en contra de los principios éticos profesionales, la dignidad del ser humano y el respeto hacia personas físicas, jurídicas e instituciones, sin limitar por supuesto la libertad de expresión practicada en Costa Rica.

Aspecto General

Texto: Redactar con letra Times New Roman tamaño 12, separando las oraciones con un espacio simple después de cada punto y seguido. El espaciado entre líneas debe ser 1.5 y se deja doble espacio entre los párrafos. Usar justificado a ambos lados y no colocar tabulaciones al inicio de cada párrafo. Los subtítulos tampoco se deben subrayar o colocar en negrilla. Evitar viñetas, encabezados o notas de pie. Se puede enumerar las páginas.

Medidas: Usar en todas las medidas el sistema métrico decimal y el Sistema Internacional de Unidades. Para los decimales usar punto y no coma, ej: 25.4 y no 25,4. Separar con un espacio las cifras en cada orden de 3 dígitos, ej: 123 000 y no 123000. Los promedios deben acompañarse por desviación estándar (SD) y se debe usar el valor p en forma exacta.

Tablas, figuras y gráficos: Con título centrado, explicativo y conciso en la porción superior. Usar Times New Roman tamaño 10 para los encabezados de filas o columnas (en negrilla) y tamaño 8 para el contenido. El formato de la tabla debe ser sencillo. Indicar la numeración consecutiva respectiva en números arábigos. Colocar cualquier nota explicativa o las abreviaturas como nota inferior a la figura.

Los gráficos deben tener numeración consecutiva, con formato sencillo, deben ser autoexplicativos, con un título en el mismo formato que las tablas, los encabezados de los ejes deben ser claros y tener unidades de medida definido en paréntesis. Al pie del gráfico puede colocarse alguna explicación breve o nota sobre abreviaturas, sólo si es necesario.

Las figuras también se numeran en forma consecutiva, con un título de presentación con el mismo formato que las tablas o los gráficos. Deben comprenderse sin necesidad de recurrir al texto. Las fotografías e imágenes deben tener un mínimo de resolución de 300 dpi y un ancho mínimo de 107 mm.

Composición del Artículo

Artículos de Investigación: Tener más de 3000 palabras y al menos 30 referencias.

Título: Conciso pero explicativo. Usar mayúsculas solamente de acuerdo con las normas de la Real Academia de la Lengua, si está escrito en español. Traducir el título al inglés y colocarlo debajo del título original. No debe incluir abreviaturas. Si hay intervención en animales debe indicarse el nombre científico de la especie utilizada.

Autores: Indicar primer nombre y apellidos de cada autor separados por una coma. Señalar el grado académico preferido (sólo uno). El orden de aparición de los autores se determina de acuerdo con el aporte de cada uno en la investigación, siendo el primero el que realizó la mayor parte del trabajo y así sucesivamente. Colocar un índice supernumerario al final del nombre de cada autor, y declarar la filiación institucional de cada uno debajo de la lista de autores, de acuerdo con la numeración.

Indicar el autor al que se le puede contactar como correspondencia: nombre, institución y forma como autoriza el contacto (apdo. postal, e-mail, teléfono o fax).

Resumen: Incluir un resumen en español y en inglés. Cada resumen no debe superar 250 palabras y debe estructurarse en 5 párrafos cortos que incluyan: Antecedentes, Metodología, Resultados, Conclusiones y Financiamiento. No usar abreviaturas.

Palabras clave: Usar de 3 a 5 palabras. Definir las palabras clave de acuerdo con el tesoro MeSH (<http://www.nlm.nih.gov/bsd/disted/video/>). Traducir el concepto equivalente en español.

Contenido general: Si se utilizan abreviaturas deben definirse con el término completo en la primera vez que aparecen en el texto y colocar la abreviatura entre paréntesis.

Sólo utilizar medidas del Sistema Internacional de Unidades, evitar el sistema anglosajón.

Utilizar el nombre genérico de medicamentos o equipos, no el nombre comercial o de marca. Revisar que las presentaciones, posologías, frecuencias y rutas de administración sean claramente indicadas.

En la Introducción plantear la situación actual del tema, la importancia de la investigación presentada y el objetivo de ésta.

En la Metodología se debe describir detalladamente el diseño del estudio y cómo se realizó el trabajo de investigación, de manera que pueda ser reproducible por otros investigadores. Se usan flujogramas en reclutamiento de pacientes, se describen instrumentos de recolección de datos, criterios de inclusión y exclusión, laboratorios y procedimientos realizados. Se describe el protocolo de investigación aprobado por comités de bioética, la forma de recolección de información y el método estadístico usado en el análisis de los datos recolectados.

En los Resultados se presentan de forma lógica los hallazgos del estudio, sin repetir datos presentados en forma de texto, cuadros, paneles o gráficos, ni se comentan dichos resultados.

En la Discusión de Resultados se discute el aporte nuevo del estudio con respecto a la situación previa a su realización. Es importante comparar y contrastar los hallazgos (sin repetir información descrita previamente) con información bibliográfica existente. Sólo se pueden declarar conclusiones de acuerdo con los datos obtenidos y que tengan lógica con el objetivo propuesto en el estudio. Se señalan además fuentes de error, limitaciones, repercusiones de la investigación y terrenos para futuros estudios.

Se puede rendir agradecimiento a colaboradores del estudio o de la revisión bibliográfica, así como a quienes dan apoyo económico (con previo consentimiento de ellos). También es recomendable en esta sección declarar los conflictos de interés, o si no los hay.

Referencias

Utilizar el estilo Vancouver, ampliamente aplicado en publicaciones médicas. Se mencionan las referencias de acuerdo con su orden de aparición en el texto, como un superíndice con orden secuencial y colocado después de los signos de puntuación. Ejemplo:

.... como es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁸

Si hay dos referencias al respecto de un párrafo, se separan por una coma. Tres o más referencias se separan por un guión.

.... es lo recomendable de acuerdo con las guías de práctica clínica actual.^{20,21}

.... lo anterior ha sido desarrollado ya previamente en estudios y revisiones ampliamente conocidas.¹²⁻¹⁷

Las referencias en tablas, figuras o paneles también se mencionan en forma secuencial de acuerdo con la aparición del ítem en el texto.

En la bibliografía el número de la referencia se separa por un punto y espacio de tabulación para iniciar con el nombre de los autores.

Los nombres de los autores se indican con el formato:

Apellido1(-Apellido2) Inicial, siguiente autor

Smith J, Clarke M

Pérez-Sánchez M, Vargas-Fernández J

Se mencionan hasta tres autores. Si hay cuatro o más autores se indican los tres primeros seguido por “et al”.

Para referencias de revistas, después de los autores se coloca el título completo del artículo incluyendo subpartes. Luego el nombre de la revista de acuerdo con su abreviatura aprobada en Index Medicus y en letra itálica, se deja un espacio y se coloca el año de la publicación. Inmediatamente después se coloca punto y coma, espacio, volumen en negrilla(número):, espacio y páginas separadas por un guión. Ejemplo:

• Dolenc VV, Skrap M, Sustersic J et al. A transcavernous-transellar approach to the basilar tip aneurysms. *Br J Neurosurg* 1987; 1: 251-259.

Para citar un libro se indica además el editorial, la ciudad de publicación y el año de la edición. Para un capítulo o sección de un libro se debe indicar los autores, el título de la sección, el libro, y el número de páginas.

Se puede citar material en línea, indicando el URL y la fecha en que se acceso esa dirección. Asimismo, se puede citar un artículo de una revista en línea si se coloca el DOI (direct

object identifier) u otro identificador de la cita.

• Artículos de Revisión: Los artículos de revisión deben ser de dos tipos: una actualización en un campo específico y delimitado de las neurociencias, o una revisión general del estado del arte de un tema principal en una de las disciplinas de las neurociencias.

Debe declararse la fuente de recolección de información y bibliografía bajo el subtítulo “Estrategia de Búsqueda y Criterios de Selección”, señalando las bases de datos usadas, las palabras clave seleccionadas, la forma de seleccionar los artículos, los idiomas elegidos y el período determinado.

Deben tener una extensión promedio de 3000 a 5000 palabras, con un máximo de 100 referencias (escogidas por relevancia en el tema revisado y facilidad de acceso al artículo citado).

Los artículos de revisión deben tener un resumen de un solo párrafo, que no supere las 200 palabras. Debe tener su traducción al inglés inmediatamente después.

Se recomienda además incluir en un artículo de revisión unas 5 imágenes ilustrativas (tablas, esquemas, fotos, paneles, gráficos o diagramas) que ayuden al lector a comprender mejor su contenido.

• Comentarios: Los comentarios enviados a Neuroeje pueden discutir artículos de esta revista o publicadas en otro medio. La mayoría de estos serán solicitados a expertos en cada campo, sin embargo los comentarios espontáneos son más que bienvenidos, aunque son susceptibles de revisiones de forma y estilo. Deben ser concisos y no superar las 600 palabras.

• Editoriales: Los editoriales propios son la voz de la ACCN y la revista y se firman “Neuroeje”. Los editoriales provenientes de individuos externos al CE de Neuroeje deben invitar a la discusión sobre temas relativos a las neurociencias, su impacto en el área de la investigación, de la clínica o su efecto en la realidad nacional. Deben ofrecer un punto de vista original y analítico de la situación o el tema específico. Pueden recibir revisión de forma y estilo. Las opiniones e ideas expresadas en los editoriales externos no necesariamente corresponderán a las de Neuroeje y así se explicará en una nota al pie. Estos editoriales se firman por su autor y no deben superar las 600 palabras.

• Cartas al Editor, reportes breves, biografías o culturales: Deben ser informaciones o correspondencia breves que no superen las 500 palabras, idealmente originadas como reacción a algún artículo o temática publicada en Neuroeje o con el quehacer cotidiano de las neurociencias.

• Reportes de caso clínico y neuroimágenes: Los reportes clínicos y las neuroimágenes deben ilustrar casos de alta relevancia académica y científica, sea por sus hallazgos clínicos o paraclínicos excepcionales o típicos, por ser patognomónicos en su presentación, por ser diagnósticos o demostrar respuesta terapéutica, y por facilitar el aprendizaje y el enriquecimiento clínico, fisiopatológico y terapéutico en el área de las neurociencias. Se recomienda no superar las cinco páginas ni más de cinco cuadros de imágenes, cuya calidad, definición y tamaño debe ajustarse a la recomendación previamente señalada en “Formatos”.