

Ondas trifásicas y atrofia cerebral en pacientes con encefalopatía aguda

Triphasic waves and brain atrophy in patients with acute encephalopathy

Xavier Merchán del Hierro,¹  Gabriel Persi,¹  Galeno Rojas,¹  Emilia Gatto,¹  Nahuel Pereira de Silva¹ 
nahuelpererira@gmail.com

¹ Sanatorio de la Trinidad Mitre, Buenos Aires, Argentina, Sanatorio de la Trinidad Mitre, Buenos Aires , Argentina



ACCESO ABIERTO

Citación: Merchan DHX, Persi G, Rojas G, Gatto E, Pereira DSN Ondas trifásicas y atrofia cerebral en pacientes con encefalopatía aguda Colomb Méd (Cali), 2022;

53(2):e2034500 <http://doi.org/10.25100/cm.v53i2.4500>

Recibido: 15 Ago 2020

Revisado: 16 Nov 2021

Aceptado: 04 Abr 2022

Publicado: 30 Jun 2022

Palabras clave:

Atrofia cerebral, electroencefalograma, encefalopatía, neurofisiología clínica, ondas trifásicas, sustancia blanca

Keywords:

Triphasic waves, encephalopathy, brain atrophy, white matter, electroencephalogram, clinical neurophysiology

Copyright: © 2021 Universidad del Valle



Resumen

Introducción:

Las ondas trifásicas (OT) constituyen un patrón electroencefalográfico asociado con diversas encefalopatías. La atrofia cerebral podría predisponer a su aparición.

Objetivo:

Comparar el grado de atrofia cerebral y de lesión de sustancia blanca en pacientes con encefalopatía aguda con y sin OT.

Métodos:

Estudio observacional retrospectivo, incluyó pacientes adultos con encefalopatía aguda con y sin OT internados entre 2016 y 2019. El grado de atrofia cerebral y de lesión de sustancia blanca se definieron según las escalas Global Cortical Atrophy y Age Related White Matter Changes (ARWMC), respectivamente. Se compararon los puntajes entre grupos. Se registró la mortalidad.

Resultados:

Se identificaron 16 pacientes con OT y 30 sin OT pareados según edad y sexo. La edad promedio del grupo con OT fue 80 años. El 87.5% fueron mujeres. La encefalopatía multifactorial fue el diagnóstico más frecuente seguido de la encefalopatía metabólica. El grado de atrofia fue mayor en pacientes con OT (10.43 vs 6.9, $p=0.03$). El puntaje ARWMC fue 9.43 ± 6.5 y 8.5 ± 7.89 en pacientes con y sin OT respectivamente ($p=0.5$). La mortalidad fue mayor en el grupo con OT (31.25 vs 6.66% $p=0.02$).

Conclusiones:

Pacientes con encefalopatía aguda y OT tuvieron mayor grado de atrofia cerebral. Dicha alteración estructural podría relacionarse con la aparición de OT. No hubo diferencias significativas en el grado de lesión de sustancia blanca. La mortalidad del grupo con OT fue elevada. Son necesarios estudios para determinar su valor pronóstico.

Conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés en relación con el contenido del presente estudio

Financiación:

Los autores declaran que no han recibido ningún financiamiento interno o externo para realizar este estudio.

Autor de correspondencia:

Nahuel Pereira de Silva . E-mail: nahuelperera@gmail.com

Abstract

Introduction:

Triphasic waves (TW) constitute an electroencephalographic pattern associated with certain kinds of encephalopathy. Brain atrophy may be a predisposing factor linked with TW.

Objective:

To compare the degree of brain atrophy and white matter disease between patients with acute encephalopathy with and without TW.

Methods:

A retrospective observational study including adult patients with encephalopathy, with and without TW, hospitalized between 2016 and 2017. The degree of brain atrophy and white matter lesion were defined using the Global Cortical Atrophy and Age Related White Matter Changes (ARWMC) scales, respectively. Scores were compared between groups. Mortality rates were registered.

Results:

Sixteen patients with TW were identified matched by age and sex with 30 patients without TW. The mean age was 80 years in the TW group. Women represented 87.5%. Multifactorial encephalopathy was the most frequent diagnosis followed by metabolic encephalopathy. Patients with TW had more brain atrophy (10.43 vs 6.9, $p=0.03$). Mean ARWMC was 9.43 ± 6.5 and 8.5 ± 7.89 in patients with and without TW respectively ($p=0.5$). Mortality rate was higher in the TW group (31.25 vs 6.66% $p=0.02$).

Conclusions:

Patients with acute encephalopathy and TW had higher degree of cerebral atrophy. It is possible that this structural alteration predisposes to the appearance of TW. There was no significant difference in white matter lesion degree. The mortality of the TW group was high, so future studies are necessary to determine their prognostic value.

Contribución del estudio

1) ¿Por qué se realizó este estudio?

Las ondas trifásicas constituyen un patrón electroencefalográfico asociado con diversos tipos de encefalopatía aguda. La razón por la que estas ondas aparecen solo en algunos pacientes con encefalopatías aún es controvertida. La atrofia cerebral podría predisponer a su aparición. El objetivo de este trabajo fue comparar el grado de atrofia cerebral y de lesión de sustancia blanca en pacientes con encefalopatía aguda con y sin ondas trifásicas.

2) ¿Cuáles fueron los resultados más relevantes del estudio?

Se identificaron 16 pacientes con ondas trifásicas y 30 sin ondas trifásicas pareados según edad y sexo. El grado de atrofia cerebral fue mayor en pacientes con ondas trifásicas (10.43 vs 6.9, $p=0.03$). No hubo diferencias significativas en relación con el grado de lesión de sustancia blanca entre ambos grupos. La mortalidad fue mayor en el grupo con ondas trifásicas (31.25 vs 6.66% $p=0.02$).

3) ¿Qué aportan estos resultados?

La presencia de atrofia cerebral podría relacionarse con la aparición de ondas trifásicas en pacientes con encefalopatía aguda. No hubo diferencias significativas en el grado de lesión de sustancia blanca. La mortalidad del grupo con ondas trifásicas fue elevada. Son necesarios estudios para determinar su valor pronóstico.

Introducción

La encefalopatía aguda representa un estado, habitualmente transitorio, de alteración cognitiva o del sensorio que se produce como consecuencia de injuria cerebral o trastornos sistémicos de diversa índole y cuya presencia se asocia a un grado de mortalidad significativo.

Las ondas trifásicas (OT) constituyen un patrón electroencefalográfico caracterizado por un conjunto típico de tres ondas que aparecen de forma generalizada y periódica a una frecuencia de 1 a 3 Hz ¹.

Desde su descripción inicial en pacientes con encefalopatía hepática por Foley *et al.* en 1950 y Bickford y Butt en 1955, las ondas de morfología trifásica han sido asociadas con diversos tipos de encefalopatía aguda, incluyendo aquellas de origen tóxico, metabólico, secundarias a sepsis, anoxia, entre otras ^{2,3}. La razón por la que estas ondas aparecen solo en algunos pacientes con encefalopatía aguda es aún controvertida.

La atrofia cerebral se define como la disminución del volumen del parénquima encefálico. Su presencia constituye un biomarcador clásico, pero inespecífico, de neurodegeneración y es un hallazgo habitual en pacientes con encefalopatía aguda. Se ha sugerido que el grado de atrofia cerebral y otras alteraciones morfológicas como las lesiones estructurales subcorticales y de sustancia blanca podrían predisponer a la aparición de ondas trifásicas en pacientes con alteraciones tóxico-metabólicas ⁴, sin embargo, la información disponible no es concluyente y no ha sido replicada en población latinoamericana.

La hipótesis de este estudio es que los pacientes con encefalopatía aguda y ondas trifásicas presentan mayor grado de atrofia o daño de sustancia blanca que aquellos sin ondas trifásicas. Por lo tanto, nuestro objetivo principal fue comparar el grado de atrofia cerebral y la magnitud de lesión de sustancia blanca en pacientes con encefalopatía aguda con y sin ondas trifásicas. Los objetivos secundarios fueron describir las características clínicas y electroencefalográficas de los sujetos incluidos y la mortalidad intrahospitalaria en dicha población.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años internados en el Sanatorio de la Trinidad Mitre de la ciudad de Buenos Aires, Argentina, en el periodo comprendido entre enero de 2016 y julio de 2019 con diagnóstico clínico de encefalopatía aguda y que hubiesen sido estudiados con imagen cerebral y electroencefalograma (EEG) durante el curso de la encefalopatía.

La búsqueda de los sujetos de estudio se realizó en dos bases de datos: 1) el archivo del servicio de neurología y 2) la base electrónica del área de neurofisiología. En la primera se identificaron aquellos pacientes con diagnóstico de encefalopatía y en la segunda se seleccionaron aquellos con informes de EEG anormal.

La encefalopatía fue definida con base a la quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-V), como una alteración en el sensorio y/o atención asociada a una disfunción en otro dominio cognitivo que se produce en un espacio de tiempo corto y no se explica mejor por la presencia de un trastorno neurocognitivo preexistente ⁵. Se evaluaron las historias clínicas de los sujetos seleccionados verificando que cumplieren los criterios clínicos mencionados. Se recopiló información de las historias clínicas de cada paciente, incluyendo edad, sexo, antecedentes patológicos, condiciones clínicas y estudios complementarios. Se registró el número de muertes y el tiempo de internación en días hasta el egreso hospitalario o fallecimiento del paciente.

Los datos neurofisiológicos se obtuvieron con base al trazado del EEG de cada paciente. Los EEG se realizaron en equipo digital ATI Vertex® (Argentina) o Harmonie Stellate® (Canadá). Las señales registradas incluyeron: Electroencefalografía (8 a 20 canales), con electrodos colocados según el sistema internacional 10-20. Para el análisis de la señal se utilizaron montajes monopolares y bipolares. Los trazados completos de los EEG se recuperaron de

las historias clínicas impresas o de los archivos electrónicos del servicio de neurofisiología y fueron revisados por un neurólogo experto (NP) ajeno a los datos de los pacientes.

Las OT fueron definidas, de acuerdo con la terminología estandarizada de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica, como complejos de dos o tres fases con cada una de mayor duración que la previa y cuya fase positiva es la de mayor amplitud, respetando un patrón de polaridad negativa-positiva-negativa o positiva-negativa⁶. La distribución del ritmo o patrón predominante en el EEG se clasificó como 1. generalizada en caso de que fuese bilateral, bi-sincrónico y simétrico; 2. lateralizado en caso de que fuese unilaterales o bilateral sincrónico pero asimétricas en voltaje; 3. bilateral independiente cuando existiera al menos dos patrones o ritmos lateralizados de forma asincrónica entre los dos hemisferios o 4. Multifocales cuando existieran al menos tres patrones o ritmos lateralizados independientes con al menos uno en cada hemisferio. Para cada tipo de distribución se recopiló además información adicional sobre la localización según lo especificado en la nomenclatura de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica⁶.

Según el análisis del EEG se identificaron los pacientes con OT y se excluyeron aquellos pacientes con datos incompletos o insuficientes de las historias clínicas (Figura 1). Cada paciente con encefalopatía y OT incluido fue pareado con pacientes con encefalopatía sin OT respetando una relación 1:2 entre ambos grupos, seleccionando por edad y sexo, incluyendo los dos casos más cercanos a la fecha de estudio del paciente OT.

Los estudios de tomografía computada (TC) y resonancia magnética (RM) fueron evaluados por dos especialistas (GP, GR) quienes desconocían la información clínica o electroencefalográfica de los pacientes. Las imágenes de TC se obtuvieron mediante un equipo General Electric® (Estados Unidos) de 16 hileras y las de RM mediante un equipo General Electric (Estados Unidos) SIGNA Explorer® de 1.5 Tesla. En RM se evaluaron las secuencias ponderadas en T1, T2 y FLAIR.

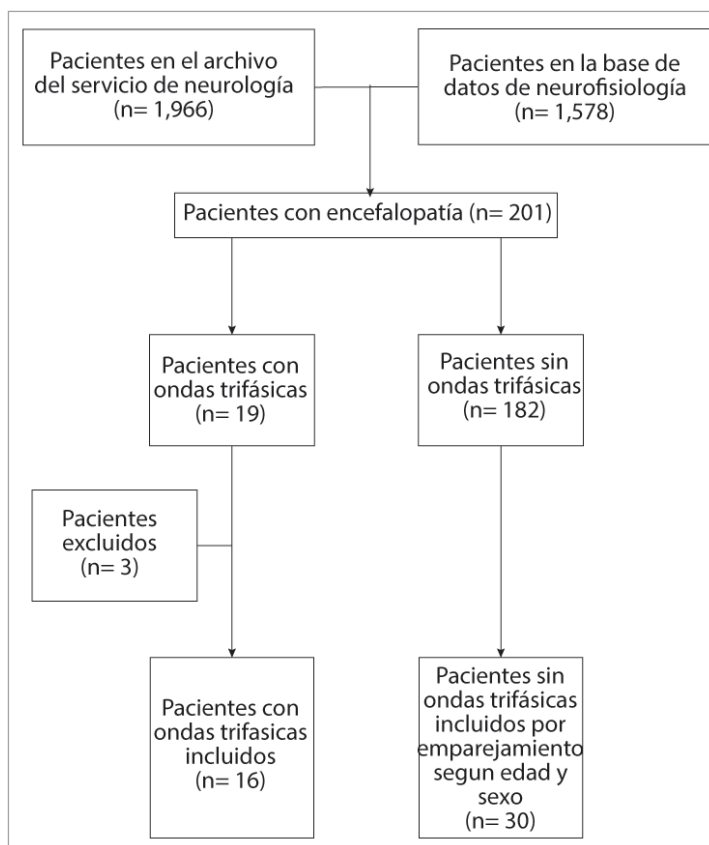


Figura 1. Diagrama de flujo muestra la selección, exclusión y emparejamiento de los pacientes incluidos en el análisis estadístico.

El grado de lesión de sustancia blanca fue definido empleando la escala visual *Age-Related White Matter Changes* (ARWMC) ⁷. Esta escala evalúa la magnitud del daño de la sustancia blanca en cinco zonas del encéfalo: frontal, parietal-occipital, temporal, ganglios basales e infratentorial. La lesión de sustancia blanca se define como un área ≥ 5 mm hipodensa en TC o hiperintensa en secuencias T2 o FLAIR de RM, estipulando un valor entre 0 (sin lesiones) y 3 (lesiones confluentes para ganglios basales o lesión difusa con o sin compromiso de fibras en U para las demás regiones) según el número, tamaño, y distribución de las lesiones. El valor total se obtiene de la suma de los puntajes de cada área derecha e izquierda obteniéndose un puntaje final entre 0 a 30, mientras más alto el puntaje, mayor el daño de sustancia blanca.

Para medir el grado de atrofia cerebral se utilizó la escala *Global Cortical Atrophy* (GCA) ⁸ que evalúa visualmente 13 regiones del encéfalo y asigna un puntaje entre 0 (ausente) y 3 (severo) según el grado de dilatación ventricular o dilatación de los surcos y pérdida de volumen de las circunvoluciones determinado en ventana de parénquima cerebral en TC o con secuencia T1 en RM. Las regiones evaluadas son el tercer ventrículo, las astas ventriculares frontal, occipital y temporal, derechas e izquierdas, y los lóbulos frontales, parieto-occipitales y temporales, derechos e izquierdos. El puntaje total se obtiene tras la suma de los 13 sub-puntajes (rango: 0-39). Mientras mayor el puntaje, mayor el grado de atrofia. Esta escala posee una sustancial concordancia intra e interobservadores (*Kappa* 0.65 y 0.67 respectivamente) ⁸. Esta escala como la escala ARWMC son simples y pueden aplicarse tanto en TC como en RM.

Para el análisis estadístico se empleó el programa Epidat v4.2. El análisis descriptivo se realizó con porcentajes y frecuencias para variables cualitativas y a través de promedios y desviación estándar o mediana y cuartiles para las variables numéricas según su distribución. La comparación entre porcentajes se realizó mediante la prueba z. La comparación de variables numéricas se realizó empleando la prueba t de Student en caso de distribución normal o con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para las variables sin distribución normal. El análisis se realizó utilizando un valor alfa de 0.05.

El estudio fue aprobado por el comité institucional de docencia e investigación. Todos los datos fueron anonimizados. El consentimiento informado fue eximido dada la naturaleza retrospectiva del estudio.

Resultados

En el periodo analizado, se identificaron 201 pacientes con diagnóstico clínico de encefalopatía aguda y EEG anormal. De estos, 19 pacientes presentaban OT. Se excluyeron 3 pacientes por información faltante o insuficiente, lo que resultó en un total de 16 pacientes con encefalopatía y OT incluidos en el estudio. Estos pacientes fueron emparejados según edad y sexo de forma aleatoria con 30 de los pacientes con encefalopatía aguda sin ondas trifásicas (Figura 1).

Las características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos se detallan en la Tabla 1. La media de edad de los pacientes con OT fue de 80 años (DE ± 10.2). De los pacientes incluidos, 87.5% fueron mujeres. En el grupo con OT, la encefalopatía de causa multifactorial fue el diagnóstico más frecuente (37%), seguido de la encefalopatía metabólica (25%) y las infecciones primarias del sistema nervioso central (18.7%). La combinación de un trastorno metabólico y una infección fuera del sistema nervioso central representaron la mitad de los casos de encefalopatía multifactorial en ambos grupos. Los trastornos metabólicos se encontraron en el 62% de los casos con OT ya sea como causa aislada o como parte de una encefalopatía de origen multifactorial.

La frecuencia media de ondas trifásicas fue de 2.25 ± 0.62 Hz. La distribución de las OT fue generalizada sin predominio en 31.3% (n= 5) de los pacientes, generalizada con predominio frontal en 43.8% (n= 7), generalizada con predominio occipital en 12.5% (n= 2) y lateralizada unilateral solo en un caso (6.25%). El trazado de base tuvo una frecuencia media de 4.9 ± 0.9 Hz y su distribución fue generalizada en 68.8% (n= 11) de los pacientes con OT. En los pacientes sin OT el trazado de base tuvo una frecuencia de 5.5 ± 1.8 Hz y su distribución fue de predominio occipital en 40% (n= 12). La diferencia en la frecuencia del trazado de base entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa.

Tabla 1. Características de la población

| Mujer | Ondas trifásicas n= 16 | | Sin ondas trifásicas n=30 | | p* |
|-----------------------------------|------------------------|-----------|---------------------------|-----------|------------|
| | n | % | n | % | |
| | 14 | 87.5 | 23 | 76.6 | 0.3 |
| Antecedentes | | | | | |
| Hipertensión | 12 | 75 | 23 | 76.6 | 0.9 |
| Diabetes | 2 | 12.5 | 11 | 36.6 | 0.08 |
| TEC | 4 | 25 | 6 | 20 | 0.6 |
| Epilepsia | 1 | 6.25 | 3 | 10 | 0.6 |
| Fibrilación Auricular | 2 | 12.5 | 7 | 23.3 | 0.3 |
| Enfermedad Coronaria | 2 | 12.5 | 4 | 13.3 | 0.9 |
| Deterioro Cognitivo | 5 | 31.2 | 16 | 53.3 | 0.1 |
| ACV isquémico | 3 | 18.7 | 1 | 3.33 | 0.07 |
| Enfermedad renal crónica | 5 | 31.2 | 6 | 20 | 0.3 |
| Neoplasia | 6 | 37.5 | 10 | 33.3 | 0.7 |
| Tipo de Encefalopatía | | | | | |
| Multifactorial | 6 | 37.5 | 10 | 33.3 | 0.7 |
| Metabólica † | 4 | 25 | 9 | 30 | 0.7 |
| Infección de SNC | 3 | 18.7 | 2 | 6.67 | 0.2 |
| Otra infección ‡ | 2 | 12.5 | 5 | 16.6 | 0.7 |
| Estructural § | 1 | 6.25 | 1 | 3.3 | 0.6 |
| Tóxica | 0 | 0 | 3 | 10 | - |
| | Media | DE | Media | DE | p |
| Edad (años) | 80 | 10.2 | 79 | 9.7 | 0.8 |
| Escala de Glasgow | 11.25 | 2.08 | 11.86 | 2.48 | 0.1 |
| Laboratorio | | | | | |
| Hemoglobina (g/dL) | 11.1 | 1.26 | 10.9 | 1.98 | 0.7 |
| Leucocitos (/mm ³) | 10.2 | 4.9 | 10.2 | 5.57 | 1 |
| TFG (ml/min/1.73 m ²) | 43.4 | 30.9 | 61.6 | 31.6 | 0.09¶ |
| Urea (mg/dL) | 84.8 | 56.6 | 58.3 | 39 | 0.1 |
| Natremia (mEq/L) | 137.4 | 7.4 | 134 | 6.7 | 0.3 |

ACV: Accidente cerebro vascular. DE: Desviación estándar. TEC: Traumatismo encefalo-craneal. TFG: Tasa de Filtrado Glomerular. SNC: Sistema nervioso central.

* Calculado mediante prueba z

† Incluye: Encefalopatía urémica, hiponatremia, hipernatremia, síndrome de desequilibrio dialítico, hipopotasemia, hipercalcemia.

‡ Incluye infección de tracto urinario, artritis séptica, neumonía, endocarditis infecciosa, bacteriemia primaria, celulitis.

§ Incluye: Hematoma subdural, metástasis cerebral, tumor cerebral primario, vasculitis, hemorragia intraventricular, ACV isquémico

|| Calculado mediante prueba t-student

¶ Calculado mediante prueba U de Mann-Whitney

No hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que se realizaron RM entre los grupos con y sin OT (56.2% vs 63.3% $p=0.3$). La Tabla 2 detalla los puntajes de atrofia y lesión de sustancia blanca según las escalas empleadas. El grado de atrofia global fue mayor en el grupo de OT que en el grupo sin OT (10.43 vs 6.9 $p=0.03$). El puntaje medio de ARWMC fue de 9.43 ± 6.5 en el grupo de ondas trifásicas y 8.5 ± 7.89 en el grupo sin ondas trifásicas. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.5$).

La mediana del tiempo de internación fue de 18 días (Rango intercuartílico -RIC 7-47) en el grupo con OT y de 16 días (RIC 6-33) en el grupo sin OT ($p=1$). La mortalidad intrahospitalaria fue mayor en el grupo con OT (31.25 vs 6.66% $p=0.02$).

Discusión

El objetivo principal del estudio fue comparar el grado de atrofia cerebral y de lesión de sustancia blanca en pacientes con encefalopatía aguda con y sin ondas trifásicas. Nuestros resultados mostraron que los pacientes encefalopáticos con OT tuvieron un mayor grado de atrofia cerebral que los pacientes con encefalopatía sin OT de su misma edad y sexo. La atrofia cerebral se ha reportado entre el 44 y 55% de los casos de encefalopatía aguda con ondas de morfología trifásicas^{9,10}. Sin embargo, hasta lo que sabemos sólo un estudio ha demostrado una asociación independiente entre atrofia cerebral y OT¹¹.

El grado de atrofia cerebral podría estar involucrado en la génesis de las ondas trifásicas. Basados en un modelo computarizado, van Putten & Hofmeijer¹² han postulado que la liberación de las células piramidales, por alteración funcional o daño selectivo de interneuronas inhibitorias en situaciones de estrés oxidativo y metabólico, produciría

descargas periódicas generalizadas (DPG) en el EEG. Dada su morfología constante y su carácter sincrónico, las OT pueden ser consideradas como un tipo de DPG que se observan frecuentemente a predominio fronto central¹³. En nuestro estudio los pacientes con OT tuvieron mayor grado de atrofia global, sobre todo en el área frontal (Tabla 2), por lo que se podría plantear que esta alteración estructural predispone a la aparición de OT en pacientes con trastornos tóxico-metabólicos o infecciones.

A pesar de que en nuestro estudio se decidió incluir pacientes desde los 18 años de edad, el sujeto más joven con OT tuvo 60 años y la edad promedio de este grupo fue 80 años, lo que revela que este patrón electroencefalográfico se observa generalmente en adultos de edad avanzada al igual que lo reportado en otras series⁹⁻¹¹. No se han descrito OT en pacientes pediátricos ni adultos jóvenes². Estos hallazgos se encuentran en línea con la hipótesis de que la atrofia cerebral está involucrada en la aparición de OT, teniendo en cuenta que el volumen cortical se reduce de forma progresiva conforme avanza la edad y que los lóbulos frontales y temporales son particularmente susceptibles a dicho cambio¹⁴.

Otro aspecto a señalar es el notable predominio femenino en el grupo de pacientes con OT (87.5%). Aunque este hallazgo debe interpretarse con cautela dado que el número de pacientes incluidos en nuestro estudio fue limitado, existen otros estudios que muestran un mayor porcentaje (57% a 64%) de mujeres con OT que de hombres⁹⁻¹¹.

Respecto al EEG, si bien no encontramos una diferencia estadísticamente significativa, el trazado de base tuvo frecuencias más lentas en los pacientes con ondas trifásicas y una distribución más generalizada, lo que podría corresponder a un grado más profundo de encefalopatía⁹.

Por otro lado, nuestro estudio mostró que no existieron diferencias significativas en la magnitud de lesión de sustancia blanca entre paciente con encefalopatía aguda con y sin OT. No obstante, los puntajes de ARWMC obtenidos en ambos grupos fueron superiores a lo reportado en adultos sanos de la misma edad¹⁵, por lo que no podría descartarse que, en el contexto de un trastorno metabólico, infeccioso u de otra índole, la lesión de sustancia blanca se asocie a un mayor riesgo de aparición de encefalopatía aguda independientemente del patrón electroencefalográfico.

No hubo diferencias significativas en el tiempo de permanencia hospitalaria entre ambos grupos, sin embargo, la mortalidad de los pacientes con OT fue mayor que la de los pacientes sin ondas trifásicas. Este dato coincide con lo descrito por Sutter *et al*⁹, quienes hallaron un elevado riesgo de muerte en pacientes con encefalopatía y OT (OR: 4.5, 95% CI: 1.57-12.7). La mortalidad reportada en relación con la presencia de OT es en general mayor al 30%², lo que concuerda con nuestros resultados. De todas formas, si bien no es posible establecer una relación directa entre la mortalidad y la presencia de las OT, es posible que estas últimas constituyan un marcador de gravedad en distintas condiciones clínicas por lo que son necesarios estudios adicionales que determinen su valor como un potencial biomarcador pronóstico.

El presente estudio posee una serie de limitaciones que incluyen el tamaño de la muestra, la heterogeneidad clínica de los pacientes y el carácter retrospectivo del estudio que lo hace vulnerable a sesgos de selección y/o recolección. Otra limitación consiste en que se tomó con referencia un solo EEG (generalmente el primero desde el diagnóstico) para definir los grupos de estudio, sin embargo, dado que la encefalopatía aguda es una entidad dinámica es probable que el patrón electroencefalográfico varíe según la evolución del paciente por lo que es necesario realizar estudios que analicen la variación electroencefalográfica mediante EEG seriados o monitorización electroencefalográfica continua.

No obstante, debemos mencionar las fortalezas de este estudio: 1) el mecanismo de búsqueda de los sujetos de estudio fundamentado en la exploración doble de bases de datos con diagnósticos clínicos, así como, informes de electroencefalogramas, lo cual permitió una selección más precisa de los sujetos incluidos; 2) la evaluación de los EEG y estudios de imagen fueron realizados por especialistas ajenos a los datos clínicos o los informes de los estudios lo que refuerza la validez interna del trabajo y 3) considerando que existen pocos trabajos a nivel mundial (y hasta lo que sabemos ninguno en Latinoamérica) que investigaron la relación entre OT y atrofia cerebral

en pacientes con encefalopatía aguda, la información obtenida en nuestro estudio puede servir como base para estudios futuros que permitan determinar el grado de asociación entre atrofia cerebral y OT, un asunto importante considerando que estos marcadores podrían ayudar a predecir qué pacientes son más vulnerables a sufrir encefalopatía aguda.

Conclusión

En nuestro estudio los pacientes con encefalopatía aguda y ondas trifásicas tuvieron un mayor grado de atrofia cerebral que los pacientes de su misma edad y sexo con encefalopatía aguda sin OT. Es posible que dicha alteración estructural predisponga a la aparición de OT en pacientes con trastornos tóxico-metabólicos, infecciones o hipoxia. No hubo una diferencia significativa en el grado de lesión de sustancia blanca entre ambos grupos. La mortalidad del grupo con OT fue elevada, por lo que son necesarios estudios futuros que permitan determinar el valor pronóstico de las OT.

Referencias

1. Andraus MEC, Andraus CF, Alves-Leon SV. Periodic EEG patterns: importance of their recognition and clinical significance. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012; 70(2): 145-151. doi: 10.1590/s0004-282x2012000200014
2. Kaplan PW, Sutter R. Affair with triphasic waves - Their striking presence, mysterious significance and cryptic origins: What are they? *J Clin Neurophysiol*. 2015; 32: 401-405. doi: 10.1097/WNP.0000000000000151
3. Bermeo-Ovalle A. Triphasic Waves: swinging the pendulum back in this diagnostic dilemma. *Epilepsy Curr*. 2017; 17(1): 40-42. doi: 10.5698/1535-7511-17.1.40.
4. Kaplan PW, Rossetti A. EEG Patterns and Imaging Correlations in Encephalopathy: Encephalopathy Part II. *J Clin Neurophysiol*. 2011. 28: 233-251. doi: 10.1097/WNP.0b013e31821c33a0.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
6. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerrard E, Svoronos A, Herman ST et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol*. 2013; 30: 1-27. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182784729.
7. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, et al. A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001; 32: 1318-1322. doi: 10.1161/01.str.32.6.1318.
8. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. Inter and Intraobserver Reproducibility of Cerebral Atrophy Assessment on MRI with Hemispheric Infarcts. *Eur Neurol*. 1996; 36: 268-272. doi: 10.1159/000117270.
9. Sutter R, Stevens RD, Kaplan PW. Clinical and imaging correlates of EEG patterns in hospitalized patients with encephalopathy. *J Neurol*. 2013; 260(4): 1087-1098. doi: 10.1007/s00415-012-6766-1.
10. Sutter R, Stevens RD, Kaplan PW. Significance of triphasic waves in patients with acute encephalopathy: A nine-year cohort study. *Clin Neurophysiol*. 2013; 124: 1952-1958. doi: 10.1016/j.clinph.2013.03.031.
11. Sutter R, Kaplan PW. Uncovering clinical and radiological associations of triphasic waves in acute encephalopathy: a case-control study. *Eur J Neurol*. 2014; 21: 660-666. doi: 10.1111/ene.12372.
12. van-Putten MJAM, Hofmeijer J. Generalized periodic discharges: pathophysiology and clinical considerations. *Epilepsy Behav*. 2015; 49: 228- 233. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.007.
13. Sully K, Husain AM. Generalized Periodic Discharges: A topical Review. *J Clin Neurophysiol*. 2018; 35: 199-207. doi: 10.1097/WNP.0000000000000460.
14. Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB. What is normal in normal aging? Effects of Aging, Amyloid and Alzheimer's Disease on the Cerebral Cortex and the Hippocampus. *Prog Neurobiol*. 2014; 117: 20-40. doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.02.004.
15. Festari C, Ferrari C, Nicolosi V, Rossi R, Altomare D, Galluzzi S, et al. Age-related white matter changes scale: normative data on 1,439 persons. *Alzheimers Dement*. 2017; 13(7): P443. doi:10.1016/j.jalz.2017.06.443.