



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**AMNESIA GLOBAL TRANSITORIA.
ASPECTOS CLÍNICOS Y
EPIDEMIOLÓGICOS**

**TRANSIENT GLOBAL AMNESIA.
CLINICAL AND EPIDEMIOLOGIC
FEATURES**

Autor: Dña. Leandra Reguero Del Cura

Director: Jon Infante Ceberio

Santander, Junio 2016

ÍNDICE

Resumen.....	3
Introducción.....	4
Objetivos.....	8
Material y métodos.....	8
Resultados.....	9
Discusión.....	16
Conclusiones.....	22
Agradecimientos.....	23
Anexos.....	24
Bibliografía.....	25

Resumen

La amnesia global transitoria es un síndrome clínico caracterizado por la aparición brusca de amnesia anterógrada acompañada de preguntas reiterativas, que en determinadas ocasiones asocia un componente retrógrado, de duración inferior a 24 horas, sin compromiso de las funciones neurológicas. Aunque hace más de 50 años desde que se describió por primera vez, la etiología de este síndrome permanece aún desconocida, siendo uno de los síndromes más enigmáticos de la neurología clínica. Existen diferentes teorías acerca de su fisiopatología que la relacionan con factores como la migraña, isquemia focal, anormalidades del flujo venoso cerebral, y fenómenos epilépticos, pero ninguna explica consistentemente los casos de AGT. Es un diagnóstico clínico basado en la obtención de una detallada historia que incluya la información aportada por los testigos del episodio. Las pruebas complementarias son estrictamente normales, residiendo su valor principal en la exclusión de diagnósticos alternativos causantes de amnesia transitoria potencialmente graves o recurrentes como accidentes cerebro vasculares, epilepsia, hipoglucemia, intoxicaciones o amnesia postraumática. No existe un tratamiento específico para la AGT, la recuperación generalmente se produce en las primeras 24 horas tras el episodio y no se ha demostrado ninguna relación con la aparición posterior de ictus. Por el contrario existen estudios que evidencian un mayor riesgo a largo plazo de recurrencia, deterioro cognitivo y epilepsia de nueva aparición.

Transient global amnesia is a clinical syndrome characterized by the sudden onset of anterograde amnesia accompanied by repetitive questioning, sometimes with a retrograde component, lasting up to 24 hours, without compromise of other neurologic functions. Though it is more than 50 years since it was first described, the etiology of this syndrome remains still unknown, being one of the most enigmatic syndromes in clinical neurology. Although various factors such as migraine, focal ischemia, venous cerebral flow abnormalities, and epileptic phenomena have been suggested to be involved in the physiopathology of TGA, none of them explains consistently the cases of TGA. It is a clinical diagnosis based on a detailed history that includes the information reported by the witnesses of the episode. Additional tests are strictly normal, their main value is to exclude alternative severe or potential recurrent diagnoses of amnesia such as cerebral ischemia, post-traumatic amnesia, epilepsy, hypoglycemia or intoxication. It does not exist a specific treatment for TGA, improvement is noted within 24 hours without any intervention and no relation has been demonstrated with stroke. However, there are a few studies on the long-term outcome of patients who have experienced TGA regarding the risk of recurrence, cognitive decline and seizures over time.

.

Introducción

El síndrome de amnesia global transitoria fue descrito por primera vez en dos series de casos en 1956 por Bender ¹, y al mismo tiempo pero independientemente por Courjon y Guyotat,² como un síndrome caracterizado por pérdida transitoria y abrupta de la memoria. Sin embargo, en 1882 y 1909 Ribot ³ y Benon ⁴ habían descrito algún estado amnésico sugestivo de AGT. Aún así no fue hasta 1964 cuando se reconoció la enfermedad tal cual se conoce hoy, cuando Fisher y Adams⁵ describieron el síndrome como AGT. Inicialmente era visualizado como un síndrome heterogéneo hasta que se definió con los criterios diagnósticos propuestos por Caplan⁶ y consolidados por Hodges y Warlow⁷. Desde entonces las características clínicas de la AGT han sido descritas en detalle pero su etiología y fisiopatología todavía no son totalmente comprendidas.

Epidemiología

La mayoría de los estudios muestran una incidencia de AGT entre 3 y 8 por cada mil personas al año.^{8,9} El 75% de los casos ocurren en personas de entre 50 y 70 años de edad, siendo raro que ocurra antes de los 40 años. La tasa de recurrencia de un segundo e incluso tercer episodio varía en función de los estudios, un riguroso metanálisis del 2006 con 142 casos de AGT estimó la tasa de recurrencia anual entre un 6% y 10% ¹⁰. Los factores precipitantes más frecuentemente descritos incluyen estrés emocional, cambios de temperatura, dolor, procedimientos médicos, maniobras de Valsalva y práctica sexual.^{9,11,12,13} Quinette et al. Clasificaron a 63 pacientes en tres grupos de acuerdo a sus factores precipitantes y características clínicas: en varones los episodios de AGT sucedían principalmente tras un extenuante ejercicio físico mientras que en las mujeres se asociaba más estrechamente a un evento estresante. En pacientes menores de 56 años la AGT se asociaba a antecedente personal de migraña ^{6,10}

Manifestaciones clínicas

La amnesia global transitoria es un síndrome clínico caracterizado por la aparición brusca de amnesia anterógrada acompañada de preguntas reiterativas, que en determinadas ocasiones asocia un componente retrógrado, de duración inferior a 24 horas, sin compromiso de las funciones neurológicas. Típicamente son pacientes entre los 50 y 70 años que son llevados al médico por familiares o testigos del episodio porque han perdido la capacidad de entender su situación y su entorno y no son completamente conscientes de su problema. Realizan preguntas reiteradas como “¿dónde estoy?”, “¿qué hora es?”, “¿qué hago aquí?” debido a la incapacidad para fijar nueva información. Pueden parecer ansiosos y confusos pero mantienen su identidad personal y el nivel de conciencia, reconocen a sus familiares, no existe focalidad neurológica

y se preservan el resto de funciones neurológicas como la memoria de procedimiento por lo que pueden llevar a cabo cualquier actividad previamente aprendida. El episodio puede ir acompañado de clínica vegetativa leve como sudoración, náuseas y vómitos. El déficit de memoria típicamente dura entre 4 y 6 horas y siempre menos de 24 horas^{10,14}. Es muy frecuente la persistencia de un gap amnésico residual sobre lo ocurrido durante el episodio. Los criterios de Caplan⁶ y Hodges⁷ permanecen vigentes, no incluyen la amnesia retrógrada como criterio pero está descrito cierto grado de amnesia retrógrada durante el episodio en algunos pacientes, especialmente afectando a la memoria reciente.^{15,16} Estos criterios incluyen: (i) presencia de amnesia anterógrada descrita por un testigo, (ii) no puede haber alteración del nivel de conciencia ni de la identidad personal, (iii) disfunción cognitiva limitada a amnesia, (iv) no signos de focalidad neurológica ni epilepsia, (v) no historia reciente de traumatismo craneoencefálico ni convulsiones, (vi) resolución de los síntomas en 24 horas (figura 1).

Fisiopatología

Las hipótesis sobre la patogénesis de la AGT se centra principalmente en cuatro mecanismos: vascular (debido a congestión venosa o isquemia arterial focal), epiléptico, migrañoso y genético (susceptibilidad individual a factores estresantes y casos familiares de AGT).¹⁸ Se ha sugerido que el hipocampo podría tener una vulnerabilidad particular al estrés metabólico generado por la hipoxemia e isquemia y que el grado de susceptibilidad vendría condicionado genéticamente.^{19,20,21} En concreto, se habla de un área de susceptibilidad mayor llamada sector de Sommer, constituido por neuronas piramidales CA1 (localizadas en el Cornu Ammonis del hipocampo) altamente vulnerables, que degeneran como consecuencia de diversas noxas.

La hipótesis más aceptada sostiene que la AGT está producida por una alteración del drenaje venoso cerebral en los lóbulos temporales.¹² La maniobra de Valsalva genera un aumento de la presión intratorácica que dificulta el retorno venoso por la vena cava superior; esto, junto a la existencia de incompetencia valvular, genera un flujo retrógrado yugular hacia los lóbulos temporales con la consiguiente congestión venosa y disfunción de la memoria. Se desconoce por qué esta congestión venosa causa únicamente clínica en relación a la afectación de la región medial de los lóbulos temporales. Se ha propuesto como explicación a la persistencia de gap amnésico residual, un mecanismo de vasoconstricción arterial reactivo a la congestión venosa que genera hipoperfusión en ambos hipocampos durante el episodio de AGT como ha podido detectarse en la SPECT.^{22,23} Sin embargo, esta hipótesis no explica por qué hay casos de AGT en ausencia de factores precipitantes que guarden relación con el aumento de la presión venosa.

En cuanto a la asociación propuesta entre la AGT con la migraña, es necesario conocer en primer lugar el mecanismo fisiopatológico subyacente a esta última. Se ha sugerido que la onda de depresión cortical propagada actúa como una despolarización glutamatérgica neuronal y glial cuyo correlato clínico es el aura migrañoso, seguida de una supresión de la actividad neuronal mantenida en el tiempo. Esto va acompañado de un periodo inicial de hiperperfusión seguido de otro de hipoperfusión. Si estos mecanismos relacionados con la onda de depresión cortical propagada tienen lugar en el hipocampo se genera un estado hipóxico en el área de Sommer lesivo para las neuronas CA1.²⁴ Estos eventos, junto con la vulnerabilidad de las neuronas CA1, parecen ser el desencadenante neurofisiológico de los cambios metabólicos celulares que condicionan la aparición de la amnesia global transitoria.^{25,26} El umbral necesario para generar una onda de depresión cortical propagada en el hipocampo es sustancialmente mayor que el necesario para despolarizar el tejido neocortical, lo cual explica por qué los pacientes que sufren un episodio agudo de amnesia global transitoria no presentan síntomas sugestivos de una crisis migrañosa ni de migraña con aura.²⁷

La susceptibilidad característica de las neuronas CA1 del cornu ammonis a los cambios metabólicos, la liberación masiva de glutamato y el estrés oxidativo inducido por la hipoxia, parece estar genéticamente determinada, existiendo diferencias interindividuales en la tolerabilidad al glutamato, distribución de los receptores glutamatérgicos y la transmisión sináptica excitatoria.^{28,29} En aquellos individuos con una mayor vulnerabilidad, el estrés emocional potencia el estado de depresión neuronal CA1 sostenido, alterando los mecanismos sinápticos implicados en el aprendizaje y la memoria dependiente del hipocampo.^{30,31} Cuando un individuo es sometido a un estado de estrés físico o emocional se activa el sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo hipófisis suprarrenal acumulándose agonistas β adrenérgicos, glucocorticoides y mineralocorticoides para los que existen receptores en las neuronas CA1 del área de Sommer. El resultado es un aumento de la transmisión glutamatérgica y entrada de iones calcio al interior celular, que en estas condiciones de especial vulnerabilidad, compromete su integridad estructural y funcionamiento traduciéndose clínicamente como la incapacidad para fijar nuevos recuerdos.³²

Diagnóstico

Aunque el diagnóstico de AGT es clínico, otras exploraciones complementarias han de ser solicitadas, especialmente si el paciente es mayor de 50 años, si existen factores de riesgo cardiovascular o si la clínica es ambigua.

Neuroimagen

Debido al peso que parece tener la isquemia en la fisiopatología de la AGT se han llevado a cabo técnicas de estudio de la perfusión cerebro vascular como son la PET (positron emission tomography) y la SPECT (single photon emission

computed tomography), sin embargo los resultados entre los diferentes estudios son tan dispares que son difíciles de interpretar y comparar. Existen varios factores responsables de tal variabilidad como el protocolo y resolución de la imagen y la latencia hasta la realización de la prueba, que en muchos casos fue de días o semanas, por lo que los resultados no reflejan el evento fisiopatológico inicial³³ Con el objetivo de evaluar posibles lesiones estructurales se ha recurrido a la RM de alta resolución, destacando la técnica de difusión por resonancia magnética DWI (diffusion weighted imaging) basada en la detección in vivo del movimiento de moléculas de agua que puede verse afectado en diferentes condiciones patológicas como la isquemia.³⁴ La restricción a la difusión indica edema citotóxico en el tejido afecto, lo cual no es específico de eventos isquémicos ya que puede verse en encefalitis, esclerosis múltiple, y epilepsia entre otros. Mediante esta técnica se han evidenciado lesiones focales en las neuronas CA1 del cornu amonnis con un periodo máximo de detección entre las 48-72 horas tras el inicio de los síntomas, de manera que la realización de la técnica previamente podría no detectar las lesiones.^{35,36} En otros estudios por el contrario se ha reportado que la máxima rentabilidad de la prueba para la detección de señales hiperintensas en DWI radica en su realización en las primeras 48 horas.^{37,38} En reevaluaciones posteriores los cambios evidenciados en DWI han desaparecido en la mayoría de los casos por lo que parece que la isquemia no es suficiente para provocar infarto del tejido afectado. Hasta la fecha no existe evidencia mediante RM de que esas lesiones hipocámpicas generen secuelas estructurales, al igual que ocurre con la TAC que es estrictamente normal en estos pacientes, quedando relegado su uso a descartar otros procesos.^{11,39}

Ecografía Doppler de venas yugulares internas

En base a la hipótesis fisiopatológica referente a la incompetencia valvular venosa se han llevado a cabo estudios con ecografía Doppler para documentarlo. Sin embargo, no todos los pacientes con AGT tienen incompetencia valvular venosa y no todos los pacientes con incompetencia valvular venosa han sufrido un episodio de AGT. En los pacientes donde se ha encontrado alguna alteración del mecanismo valvular la baja tasa de recurrencia del episodio va en contra de esta teoría ya que esa disfunción venosa está siempre presente y los pacientes realizan maniobras de Valsalva frecuentemente.⁴⁰ En consecuencia no se recomienda la realización rutinaria de estos estudios para confirmar o descartar AGT.

EEG

Ha de ser realizado solamente si se sospecha amnesia transitoria epiléptica ya que en AGT es rigurosamente normal durante y después del episodio.^{8,41,42}

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se plantea con un número limitado de entidades, pero es esencial descartarlos ya que pueden simular una AGT. Un ictus en territorio de la arteria cerebral posterior puede debutar como un síndrome amnésico al igual que ocurre en los infartos de la arteria coroidea anterior ya que ambas estructuras están implicadas en la vascularización del hipocampo, estructura fundamental en la memoria a corto plazo. Las crisis epilépticas, en concreto aquellas crisis parciales complejas que afectan al lóbulo temporal medial, pueden generar una disrupción del circuito de la memoria y causar episodios de amnesia transitoria. Normalmente se acompaña de automatismos o alucinaciones olfatorias y tiene una duración inferior a la AGT pero puede presentarse con una clínica indistinguible de la amnesia global transitoria. El diagnóstico diferencial con la epilepsia se establece a partir de los criterios de Butler y Zeman¹⁷: (1) episodios repetidos de amnesia transitoria presenciados por testigos, (2) preservación de todas las funciones cognitivas intactas a excepción de la memoria, (3) evidencia para el diagnóstico de epilepsia basada en uno o más de los siguientes: (a) actividad epileptiforme en el electroencefalograma, (b) presencia de otras manifestaciones clínicas de epilepsia como automatismos o alucinaciones olfatorias, (c) clara respuesta a tratamiento antiepiléptico. Si el paciente es joven y diabético hay que valorar la posibilidad de que se trate de una crisis epiléptica en el contexto de una hipoglucemia, o una hipoglucemia en sí misma. Un traumatismo craneoencefálico puede generar amnesia post-traumática y una encefalitis puede dar clínica de amnesia normalmente acompañada de alteración del nivel de conciencia y focalidad neurológica. La intoxicación por agentes depresores del sistema nervioso central como benzodiacepinas, antidepresivos, hipnóticos, barbitúricos u opioides puede simular un síndrome amnésico agudo pero típicamente se acompañan de somnolencia, bradipsiquia, inestabilidad y otras manifestaciones físicas. Los trastornos psiquiátricos también deben ser considerados en el diagnóstico diferencial, tales como el trastorno disociativo y el episodio depresivo mayor aunque en los cuadros de amnesia funcionales se afecta predominantemente el componente retrógrado.

Tratamiento

No existe evidencia para recomendar ningún tratamiento, la observación, el reposo físico y la reevaluación hasta la resolución completa de los síntomas es lo más importante. En la práctica clínica es frecuente la prescripción de ácido acetil salicílico a bajas dosis.

OBJETIVOS

El manejo diagnóstico terapéutico de esta patología en la práctica clínica neurológica es presumiblemente heterogéneo y no está suficientemente recogido en la literatura. Además, algunos aspectos como la posible agregabilidad familiar del síndrome han sido también poco estudiados. Nuestro objetivo en este trabajo es analizar una serie amplia de pacientes consecutivos con AGT prestando especial atención a las manifestaciones clínicas, los factores precipitantes, la recurrencia y la existencia de una posible historia familiar. Dada la incertidumbre acerca de la etiología del proceso hemos querido también constatar si en la práctica clínica existe una manera homogénea de actuar desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico o bien esta es variable.

PACIENTES Y MÉTODOS

Para realizar este trabajo se han seleccionado todos aquellos pacientes del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla que figuraban en los archivos de consultas de neurología como AGT bajo el código 437.7 según la CIE 9, desde el año 2012 hasta el año 2015. Se han revisado las historias en el hospital y se ha creado una base de datos donde se han recogido las siguientes variables: (1) edad, (2) sexo, (3) factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, consumo cualitativo de alcohol diferenciando entre bebedores ocasionales y pacientes con dependencia alcohólica, consumo cuantitativo de tabaco y su relación temporal con el momento del episodio, (4) antecedentes personales de migraña, epilepsia y trastornos psiquiátricos, (5) antecedentes familiares de migraña, epilepsia, trastornos psiquiátricos y AGT, (6) factores precipitantes: estrés emocional, cambios de temperatura, ejercicio físico, dolor, acto sexual, cirugía, otros (7) clínica: presencia de preguntas reiterativas, velocidad de instauración, presencia de amnesia retrógrada, clínica vegetativa acompañante, cefalea previa y posterior al episodio, duración, hora de debut, existencia de gap amnésico residual, (8) pruebas complementarias: analítica básica, electroencefalograma, electrocardiograma, TAC, RM, PET, SPECT, ecografía doppler carotídea, (9) tratamiento, (10) complicaciones a medio-largo plazo: epilepsia de nueva aparición, deterioro cognitivo, recurrencias y tiempo de latencia entre ellas. El seguimiento de estos pacientes a lo largo del tiempo ha sido limitado ya que se trata de casos recogidos en los últimos cuatro años, siendo la gran mayoría primeros episodios por lo que son necesarias futuras reevaluaciones, quedando recogidos en este estudio únicamente las complicaciones desarrolladas hasta fecha de septiembre del 2015. Para recoger el periodo de latencia entre episodios únicamente se ha tenido en cuenta el tiempo transcurrido entre el primer y el segundo episodio. Una vez recogida la información plasmada en las historias clínicas se completó

mediante entrevista telefónica. En ésta se pregunto por la presencia de hipertensión arterial, diabetes o dislipemia durante el episodio; antecedente de tabaquismo o alcoholismo previo o durante el evento; antecedentes personales y familiares de migraña, epilepsia o trastorno psiquiátrico especificando en qué consiste este último; antecedentes familiares de AGT recogiendo qué parentesco existe entre el caso y el familiar afecto y todas las variables evaluadas en los casos del estudio; factores precipitantes y clínica del evento; tratamiento instaurado y complicaciones a largo plazo haciendo especial énfasis en las recurrencias, su latencia y sus características.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 94 historias de pacientes con diagnóstico de amnesia global transitoria. De estos, 12 resultaron no ser verdaderamente AGT en función de los criterios de Caplan⁶ y Hodges⁷, quedando excluidos del trabajo. De los 82 casos restantes, 5 de los pacientes manifestaron expresamente no querer contribuir al aporte de información cuando se les contactó vía telefónica.

Características epidemiológicas de la población de pacientes con AGT

Las características de sexo y edad en la población de pacientes con AGT se resumen en la tabla 1.

De los 82 casos, 44 (54%) corresponden a mujeres y 38 (46%) a varones.

El 68% de los casos se produjeron entre los 50 y los 70 años siendo la mitad de los pacientes varones y la otra mitad mujeres, seguido de un 23% de casos a partir de los 70 años de los cuales el 65% corresponde a mujeres. (Tabla 1).

Tabla 1. Estratificación por grupos de edad y sexo en la población de pacientes con AGT

	Total (n=82)	Mujeres	Varones
< 50 años	3 (4%)	1 (33%)	2 (67%)
50-70 años	56 (68%)	28 (50%)	28 (50%)
>70	23 (28%)	15 (65%)	8 (35%)

Antecedentes personales y familiares en la población de pacientes con AGT

El 78% de los casos presentaban algún factor de riesgo cardiovascular. El más prevalente fue la hipertensión arterial presente en el 60% de los casos, seguida por dislipemia, tabaco, alcohol y en último lugar diabetes. De los bebedores únicamente uno reconoció sufrir dependencia alcohólica que había sido tratada con éxito ocho años antes del episodio. Entre los fumadores únicamente 4 fumaban en el momento del episodio. Todos los fumadores de los que pudo cuantificarse el consumo de tabaco superaban los 20 paq/año. (Tabla 2)

Tabla 2. Análisis de los factores de riesgo cardiovascular en la población de pacientes con AGT.

Factores de riesgo cardiovascular	Total (n=82)
Hipertensión arterial	49 (60%)
Diabetes mellitus	7 (9%)
Dislipemia	33 (40%)
Alcohol	12 (15%)
Bebedor ocasional	11
Dependencia	1
Tabaco	28 (35%)
Fumador activo	4
Ex fumador	24
Nº Factores de riesgo/persona	
1	23
2	23
3	15
4	3
5	0
Media	1,96

El 45% de los pacientes tenía algún antecedente personal de los recogidos en el estudio, siendo la patología psiquiátrica la más frecuente hasta en un 33% de los casos, seguida de un 17% de casos con migraña. (Tabla 3)

Tabla 3. Antecedentes personales de epilepsia, migraña o trastorno psiquiátrico en la población de pacientes con AGT.

Antecedentes personales	Total (n=82)
Migraña	14 (17%)
Epilepsia	0
Tr. Ansioso-depresivo	27 (33%)

Sólo el 27% tenía algún antecedente familiar de migraña, epilepsia, trastorno psiquiátrico o AGT. De estos el 15% sufrían migraña, 12% correspondían a epilepsia que no estaba presente como antecedente personal en ninguno de los casos, un 6% tenía algún familiar de primer grado que había sufrido AGT y no se han documentado casos de trastornos psiquiátricos en la familia. (Tabla 4).

De los cinco casos reportados en nuestro estudio de AGT familiar, dos correspondían a la madre y tres a hermanos. Ambas progenitoras han fallecido y es poca la información que recuerdan los hijos, en ninguno de los casos existen informes médicos que corroboren el diagnóstico. Uno de los hermanos afectos ha trasladado su residencia a otro país y los familiares no nos han facilitado ningún número de contacto por lo que no hemos podido obtener más información directa sobre el episodio. Sí se ha logrado contactar con los dos hermanos restantes. Uno de los casos se trata de un varón de 58 años, fumador activo durante el episodio, sin otros factores de riesgo cardiovascular, diagnosticado de trastorno ansioso depresivo en seguimiento por psiquiatría, sin antecedentes familiares de migraña, epilepsia o trastornos psiquiátricos, que narra dos episodios de pérdida brusca y transitoria de memoria, realizando preguntas repetitivas según cuenta su mujer, no recordando donde había aparcada por la mañana en una de las ocasiones y olvidando el divorcio de su hija en la segunda. Ambos episodios cursaron sin clínica vegetativa ni cefalea asociada, no hubo ningún factor precipitante identificable, la duración fue de unos 20 min, al mediodía, separados por un periodo de seis meses, con gap amnésico residual. No hay antecedente de traumatismo craneoencefálico. Refiere que desde que sufrió esos episodios ha visto disminuida su capacidad para memorizar hechos cotidianos, con olvidos frecuentes y dificultad para concentrarse en tareas como leer o ver la televisión. No acudió al servicio de urgencias ni ha consultado a ningún especialista por lo que no disponemos del diagnóstico definitivo. El otro caso, del cual sí se dispone de informe médico confirmatorio de AGT, se trata de una mujer de 61 años, hipertensa, dislipémica, sin hábitos tóxicos, sin antecedentes personales o familiares relevantes de entre los cribados en el estudio, que refiere que encontrándose más nerviosa de lo habitual por problemática familiar, sufrió un periodo de

amnesia anterógrada y retrógrada, de instauración brusca, a las doce del mediodía con una duración de 5 horas y gap amnésico residual. A raíz del episodio sufre cefalea holocraneal opresiva ocasional, que no estaba presente con anterioridad. Se le realizó un hemograma y una bioquímica, una TAC craneal y un electroencefalograma que no encontraron hallazgos patológicos. Sigue tratamiento desde entonces con Adiro 100mg/día a la comida. No ha vuelto a presentar nuevos episodios

Tabla 4. Antecedentes familiares de epilepsia, migraña trastorno psiquiátrico o AGT en la población de pacientes con AGT.

Antecedentes familiares	Total (n=82)
Migraña	12 (15%)
Epilepsia	10 (12%)
Tr ansioso depresivo	0
AGT	5 (6%)

Factores precipitantes de los episodios de AGT

Los factores precipitantes de los episodios de AGT en la población del estudio se resumen en la tabla 5.

Hasta un 50% tenían un factor desencadenante de los que el más común fue el estrés emocional previo al episodio (27%), seguido del esfuerzo físico (7%) y los cambios de temperatura (6%). También se observaron como desencadenantes, con menor frecuencia, el dolor, el coito, intervenciones quirúrgicas y el despertar bien por la mañana o tras la siesta. El estrés emocional es el factor precipitante más importante en ambos sexos. El 73% de los pacientes con estrés emocional eran mujeres mientras que el 80% de los casos en relación a cambios de temperatura eran varones. No se observan diferencias por sexo en cuanto al ejercicio físico. El 75% de los casos que se produjeron al despertar ocurrieron en varones.

Tabla 5. Análisis de factores precipitantes en la población de pacientes con AGT.

Factores precipitantes	Total (n=82)	Mujeres	Varones
Estrés emocional	22 (27%)	16 (72%)	6 (27%)
Cambios de temperatura	5 (6%)	1 (20%)	4(80%)
Esfuerzo físico	6 (7%)	3 (50%)	3 (50%)
Dolor	1 (1%)	1 (100%)	
Acto sexual	1 (1%)		1 (100%)
Cirugía	2 (2%)	2 (100%)	
Al despertar	4 (5%)	1 (25%)	3 (7%)

Manifestaciones clínicas

El síntoma acompañante más frecuente fueron las preguntas repetitivas (96%) seguido de amnesia retrógrada (38%) y cefalea (21%) en torno al episodio con una mínima prevalencia de cefalea posterior frente a la previa. Únicamente un 4% de los pacientes manifestaron algún síntoma vegetativo como náuseas, vómitos o sudoración. En el 93% de los casos el inicio fue abrupto y en el 100 % quedó un gap amnésico residual permanente. La franja horaria donde se concentraron la mayor parte de los casos fue entre las ocho de la mañana y las dos del mediodía (53%) seguido de las tardes (19%). (Tabla 6)

En el 72% de los casos el episodio tuvo una duración comprendida entre 1h y 10 h, en el 11 % fue superior a las 10h y en el 9% inferior a 60 minutos. La proporción se mantiene una vez estratificados los resultados por sexo y no se observan diferencias de incidencia entre hombres y mujeres en ninguna franja horaria. La duración media de los episodios fue de 6,06 horas y el rango de 6min-24h. (Tabla 7)

Tabla 6. Manifestaciones clínicas durante el episodio en la población de pacientes con AGT.

Clínica	Total (n=82)
Preguntas repetitivas	79 (96%)
Amnesia retrógrada	31 (38%)
Inicio abrupto	76 (93%)
Pródromos	6 (7%)
Clínica vegetativa	3 (4%)
Cefalea previa	8 (10%)
Cefalea posterior	9 (11%)
Gap amnésico residual	82 (100%)
Hora (n=70)	
8:01-14:00	37 (53%)
14:01-20:00	13 (19%)
20:01-2:00	10 (14%)
2:01-8:00	1 (1%)

Tabla 7. Duración del episodio de AGT y diferencias por sexos en la población de pacientes con AGT.

Duración	Total (n=82)	Mujeres	Hombres
<1h	9 (11%)	5 (56%)	4 (44%)
1h-10h	59(72%)	31 (53%)	28 (47%)
>10h	11 (13%)	6 (55%)	5 (45%)
Media (h)	6,06		
Rango	6min-24h		

Pruebas complementarias llevadas a cabo en los pacientes con AGT

Las pruebas complementarias realizadas a los pacientes con AGT se recogen en la tabla 8.

La prueba complementaria llevada a cabo más frecuentemente ha sido la TAC cerebral, realizada en un 93% de los casos, seguida de una analítica básica (61%), un electroencefalograma (56%) y una ecografía doppler carotídea

(29%). En ningún caso se han utilizado técnicas funcionales como la PET o la SPECT y tan solo en el 17% se han completado los estudios de imagen mediante TAC con una resonancia magnética.

Tabla 8. Pruebas complementarias llevadas a cabo en los pacientes con AGT.

Pruebas complementarias	Total(n=82)
Hemograma, bioquímica	50 (61%)
EEG	46 (56%)
ECG	19 (23%)
TAC	76 (93%)
RM	14 (17%)
ECO.Doppler carotideo	24 (30%)
PET	0
SPECT	0

Complicaciones a largo plazo en la serie de pacientes con AGT

Las complicaciones desarrolladas a largo plazo tras el episodio de AGT en la población del estudio se reflejan en la tabla 9.

Dentro de las complicaciones observadas en el seguimiento de estos pacientes, sólo se documentó un caso de epilepsia de nueva aparición y tres casos de deterioro cognitivo. Hasta un 21% de los pacientes sufrieron recurrencias, las cuales en la mayoría de los casos fueron únicas (76%). La incidencia de recurrencias es mayor en las mujeres independientemente del número de veces que hayan ocurrido. El número medio de recurrencias es de 1,41 por paciente. El periodo de latencia osciló mayoritariamente entre 1 y 4 años (59%) con mínimas diferencias por sexos. El 75% de los casos con una latencia inferior a 1 año se dieron en mujeres que son las únicas en las que se han recogido latencias superiores a 4 años. El periodo de latencia medio es de 2,24 años.

Tabla9. Complicaciones a largo plazo en la población de pacientes con AGT

Complicaciones a largo plazo	Total (n=82)		
Epilepsia de nueva aparición	1 (1%)		
Deterioro cognitivo	3 (4%)		
Recurrencia	17 (21%)		
	Total	Mujeres	Varones
Nº recurrencias por paciente(n=17)			
1	13 (76%)	9 (70%)	4 (31%)
2-3	3 (18%)	2 (67%)	1 (33%)
>3	1 (6%)	1 (100%)	0
Media	1,41		
Rango	4-1		
Periodo de latencia entre primer y segundo episodio (años),(n=17)			
<1	4 (24%)	3 (75%)	1 (25%)
1-4	10 (59%)	6 (60%)	4 (40%)
>4	3 (18%)	3 (100%)	0
Media	2,24		
Rango	0,5-6		

Tratamiento instaurado en los pacientes con AGT

Respecto al tratamiento instaurado, aparte de las medidas generales recomendadas como el reposo y seguir un estilo de vida saludable, 20 pacientes han recibido tratamiento farmacológico (24%). De éstos 19 han recibido ácido acetil salicílico, 15 de ellos a dosis de 100mg/día y 4 a 300 mg/día. Un paciente recibió tratamiento con clopidogrel 75mg/día.

DISCUSIÓN

La amnesia global transitoria es una entidad cuya etiología y fisiopatología continúan siendo desconocidas. Aunque se han postulado múltiples hipótesis, no existe una evidencia concluyente sobre el patrón de alteración que se produce durante esta amnesia, ni sobre su recuperación.

No existe un acuerdo respecto a la distribución por sexos de la AGT, ya que se han hallado datos contradictorios. Nuestro estudio muestra un ligero predominio femenino como ya ha sido recogido por otros autores que hacen referencia a un mayor riesgo de padecer AGT en las mujeres ^{7,44,45,47,48} algo que podría estar en relación con la mayor longevidad de éstas asociado a un aumento de incidencia de la enfermedad con la edad. Sin embargo, existen en la bibliografía múltiples referencias a la ausencia de preferencias por sexo, presentando una distribución similar entre hombres y mujeres ^{8,43,49}. En otros estudios se ha encontrado un predominio masculino entre los pacientes con la enfermedad ⁴⁶.

El grupo de edad en el que se concentran la mayoría de los casos de AGT de nuestro estudio es el que comprende desde los 50 hasta los 70 años sin diferencias entre sexos. A partir de los 70 años hay un claro predominio en el sexo femenino en probable relación a la mayor esperanza de vida en las mujeres. Antes de los 50 años predomina en varones y es muy infrecuente, habiéndose registrado únicamente 3 casos, lo que refleja el aumento de la incidencia de la enfermedad con la edad. Estos resultados concuerdan con la información disponible en la actualidad^{5,7,8,9,45,47,48,50}.

Hasta el 78% de los pacientes de este estudio tienen algún factor de riesgo cardiovascular siendo el más prevalente la hipertensión arterial, presente hasta en el 60% de los pacientes. Este dato junto con edad avanzada de los pacientes y las características clínicas de inicio brusco, duración y recuperación del cuadro apuntan a un origen vascular de la AGT como defienden Woolfenden³⁷ y Michel D.⁵¹ entre otros^{47,52,53,54}. Hay que decir, que la mayoría de estos últimos estudios son retrospectivos, no incluyen a más de 80 pacientes e incluso algunos admiten a pacientes con focalidad neurológica y de duración mayor a 24 h, por haber sido realizados previamente a los criterios de Caplan⁶ y Hodges⁷. Por otro lado existen datos en contra de una etiología vascular, como la relativa baja frecuencia de repetición del episodio amnésico, la ausencia de secuelas significativas y los resultados de estudios que concluyen que los pacientes con AGT tienen los mismos factores de riesgo vascular que la población general de la misma edad y sexo ^{45,47,49,50}.

El antecedente personal más prevalente en esta serie, afectando hasta al 33% de los pacientes, corresponde a un trastorno psiquiátrico crónico del espectro

ansioso depresivo, que puede contribuir a aumentar el estrés emocional, descrito en la literatura como uno de los factores precipitantes del evento amnésico más importante. Este aumento de la frecuencia de pacientes con inestabilidad emocional o psicológica ha sido ampliamente descrito por Quinette¹⁰. No hay ningún antecedente familiar de trastorno psiquiátrico en contra de lo recogido en estudios como el de Pantoni^{50,55,56} donde se describe una mayor incidencia de historia familiar de trastornos psiquiátricos y trastornos de personalidad en comparación con controles sanos. Teniendo en cuenta que los trastornos de ansiedad son la patología psiquiátrica más frecuente, que la depresión afecta al 13%-20% de la población en algún momento de la vida, la agregación familiar que existe en estas enfermedades y su alta prevalencia en los casos de nuestra serie, esperaríamos haber obtenido una mayor prevalencia de antecedentes familiares psicológico-psiquiátricos. La estigmatización social de los trastornos de salud mental puede haber derivado en la ocultación de esta información a los familiares, o bien siendo conocedores de ella, no nos ha sido transmitida durante la entrevista telefónica.

El presente estudio muestra una prevalencia de migraña del 17%, concordante con la prevalencia descrita en la literatura que oscila entre 16 y el 42% según las diferentes series⁴⁹ y ligeramente superior a la de la población general que es aproximadamente de un 15 %. La asociación de la migraña y la migraña con aura con la AGT ha sido ampliamente discutido ya que hay estudios que reflejan una mayor prevalencia de historia personal de migraña en pacientes con AGT en comparación con controles sanos^{6,10,25,48,57}. Caplan et al²² apuntan, además, que las preguntas repetitivas, características de la AGT, pueden considerarse como síntomas positivos de las crisis de migraña. Pero también existe otro grupo de autores que están en contra de la etiología migrañosa, y que enfatizan la existencia de ciertas diferencias entre la AGT y la migraña: la primera suele darse a partir de los 50 años, mientras que la migraña aparece también en personas más jóvenes⁵; los pacientes con amnesia global transitoria rara vez sufren una crisis migrañosa los meses previos ni presentan clínica de migraña durante el episodio amnésico agudo; además, la migraña es una alteración recurrente y la AGT no⁵⁰. Por tanto parece razonable que ambos procesos compartan cierto mecanismo fisiopatológico si bien la correlación positiva que existe entre ambas entidades no puede atribuirse a que la AGT sea consecuencia de la migraña. Solamente el 15% de los casos incluidos en nuestro estudio tiene algún familiar de primer grado con migraña. Ningún caso sufre epilepsia. Era esperable una baja prevalencia de epilepsia ya que existe consenso general sobre la falta de asociación entre la AGT y la epilepsia, constituyendo el episodio amnésico posterior a una crisis epiléptica una entidad diferente con nombre propio: amnesia transitoria epiléptica⁷. Sólo un 6% de los casos presenta un familiar con AGT, sin embargo, dada la baja frecuencia de la enfermedad y la ausencia de una etiología confirmada, parece razonable considerar la posibilidad de que exista cierta predisposición familiar. En la

literatura, únicamente hay descritos seis casos de AGT familiar, con datos no concluyentes acerca de la posible contribución genética^{10,12,18,41,46,54,59-67}. En nuestra serie dos de los casos refieren antecedente familiar de AGT en la madre y 3 en hermanos, disponiéndose del informe médico que corrobora el diagnóstico únicamente en uno de los casos.

El factor precipitante más frecuentemente referido por los pacientes del presente estudio es el estrés emocional, sin diferencia entre sexos, lo cual difiere de los resultados encontrados por Quinette and colleagues¹⁰ según los cuales en varones el episodios de AGT ocurre más frecuentemente tras un ejercicio físico extenuante. Son múltiples los trabajos que reflejan la asociación de acontecimientos estresantes con el debut de AGT^{5,9,11,12}. Otros factores precipitantes descritos en la bibliografía y presentes en este trabajo son los cambios de temperatura, el coito y el dolor. Cuatro casos incluidos en nuestro estudio se han producido al despertar, bien a primera hora de la mañana o bien tras la siesta. Aunque hay referencias al despertar como factor precipitante de AGT, es poco lo que se conoce sobre el mecanismo de base implicado⁴⁷. Algunos autores sostienen que los episodios de amnesia producidos al despertar son realmente casos de amnesia epiléptica transitoria no diagnosticados correctamente⁶⁸. Habida cuenta que la actividad epiléptica está asociada a la actividad sincrónica característica del sueño NREM, se postula que la transición del sueño al despertar actúa como desencadenante de la actividad epiléptica. Además, los ataques amnésicos al despertar pueden entenderse como un período de confusión postictal tras actividad epiléptica durante el sueño^{17,69}. En base a esta información hemos revisado los datos correspondientes a los cuatro casos de AGT al despertar recogidos en este estudio. En los cuatro casos la clínica es característica de AGT, no existen antecedentes personales ni familiares de epilepsia a excepción de un caso con una hermana diagnosticada de epilepsia parcial, la duración de los episodios es de 2h, 6h, 12h y 13h respectivamente, el electroencefalograma realizado en urgencias fue normal, ninguno de los cuatro ha sufrido nuevos episodios ni ha desarrollado epilepsia posteriormente. Por todo ello concluimos que en nuestro estudio los episodios amnésicos con debut al despertar corresponden a AGT.

En los pacientes incluidos en el estudio el inicio de la AGT es abrupto, se manifiesta por la realización de preguntas repetitivas, asocia un importante componente de memoria retrógrada que afecta principalmente a los dos días previos al episodio, deja gap amnésico residual en todos los casos y rara vez va asociada a manifestaciones vegetativas o cefalea postepisódica. En caso de aparecer cefalea posterior, ésta es de características opresivas, holocraneal, poco intensa, con resolución espontánea en la siguiente semana. No se han encontrado diferencias significativas con la presentación clínica descrita en otros estudios^{6,7,70}. En la misma línea que otros estudios¹⁰ los episodios recogidos en nuestro son habitualmente matutinos, aunque no disponemos de

este dato en todos los casos ya que en varios de los informes de urgencias no quedó reflejada la hora en la que se atendió al paciente y muchos de los afectados apenas recuerdan información sobre el episodio.

La duración del episodio amnésico en los casos incluidos en este estudio oscila en un rango que va desde los seis minutos hasta las 24h, límite máximo de duración para clasificarlo como AGT. La mayoría de los casos tuvo una duración entre 1 y 10h, sin diferencias entre sexos y con una media de duración de 6h, como venía reflejándose en la literatura ^{10,14} Una duración de escasos minutos puede poner en duda el diagnóstico de AGT, ya que es más característico de la amnesia epiléptica transitoria.

El diagnóstico es clínico, basado en los criterios de Caplan ⁶ y Hodges⁷, sin embargo, a su llegada a urgencias se ha realizado pruebas complementarias al 100% de los casos que conforman este estudio, con el objetivo de descartar causas tratables de amnesia o bien condiciones graves que comprometan el estado de bienestar del paciente. En todos los casos los resultados de estos tests han sido inespecíficos, llevándose a cabo el diagnóstico por exclusión. La prueba solicitada con mayor frecuencia, realizada al 93% de los casos de esta serie es la TAC que ha sido complementada en ciertos casos con una RM. Uno de los hallazgos más frecuentes en la TAC craneal de estos pacientes ha sido la presencia de lesiones hipodensas compatibles con isquemia de pequeño vaso, algo que no llama la atención teniendo en cuenta que la mayoría de los casos tienen factores de riesgo cardiovascular como la edad, hipertensión arterial y dislipemia. Por lo tanto concluimos que la TAC craneal en los pacientes con AGT es completamente normal si no existen factores de riesgo cardiovascular y patológico con lesiones isquémicas características en el resto de los casos, como han encontrado Tuduri et al⁴⁷, Santos et al⁴⁸. y Matias-Guiu et al⁷¹. La siguiente prueba más solicitada en esta serie ha sido una analítica incluyendo hemograma, bioquímica, PCR, vitB12, ácido fólico, TSH y T4. Algunos de los casos presentan alteraciones analíticas características de las enfermedades que padecen, en el resto de los casos todos los parámetros son normales. En ningún caso se han realizado pruebas funcionales como la PET o la SPECT posiblemente debido a la carestía de estas, su difícil interpretación y a la ausencia de evidencia científica en cuanto a su utilidad diagnóstica, prefiriéndose en la práctica clínica habitual el uso de la TAC craneal por su accesibilidad, rapidez y menor coste a pesar de que tampoco evidencia un correlato anatómico específico de la enfermedad. Estas técnicas de neuroimagen quedan relegadas al ámbito de la investigación con el objetivo de elucidar el mecanismo fisiopatológico subyacente a la AGT⁷²⁻⁷⁵. A la mitad de los casos del estudio se les realizó un electroencefalograma que fue normal. Su utilidad principal es el diagnóstico diferencial con la amnesia epiléptica transitoria, en concreto con la epilepsia del lóbulo temporal mesial. En series realizadas durante el momento agudo hasta el 87% han resultado

normales^{76,77}, siendo posteriormente diagnosticados de epilepsia la mayoría de los que presentaban alteraciones en el registro electroencefalográfico.

Los datos referentes al riesgo de desarrollo de complicaciones a largo plazo, han de ser interpretados con cautela, ya que existe una limitación metodológica del diseño del estudio en el cual se han tomado casos de los últimos cuatro años, limitando el seguimiento que se ha hecho de los pacientes, en concreto de aquellos diagnosticados en los últimos meses. Además, muchos pacientes no han acudido a las citas previstas en las consultas de neurología para control. Por esto, los datos podrían estar infraestimados. Los resultados de este trabajo orientan hacia un carácter benigno de la AGT, con poca tendencia a la recurrencia, como ya era conocido^{14,16,54}. Sólo se ha incluido el primer episodio en caso de recurrencia obteniéndose como resultado que sólo el 21% de los pacientes ha vuelto a experimentar un episodio de las mismas características con predominio en el sexo femenino y con un periodo de latencia medio de 2 años. Algunos pacientes han experimentado más episodios, siendo la media del número de recurrencias una por persona. Existe una gran discrepancia entre los datos disponibles en cuanto a incidencia de recurrencias, ya que muchos de los estudios son retrospectivos, muchos incluyen accidentes isquémicos transitorios previos a la publicación de los criterios de Caplan⁶ y Hodges⁷ y además, los periodos de seguimiento son muy variables entre las series. De esta manera, encontramos en la bibliografía datos tan variables como una tasa de recurrencia del 3%⁴⁶ frente a una tasa de 24%⁸. Existe mención bibliográfica a la existencia de un subtipo de AGT recurrente asociada al coito⁷⁹. Hay autores que proponen la AGT como una manifestación de enfermedad isquémica cerebrovascular afirmando que las AGT recurrentes son un subgrupo de accidente isquémico transitorio con mayor riesgo vascular y tendencia a tener más ictus, por lo que deberían estudiarse desde el punto de vista vascular⁷⁸. Sin embargo, es mayor el número de estudios que desmienten esta asociación. La información disponible sugiere que los pacientes con AGT tienen el mismo riesgo de desarrollar un ictus isquémico, infarto agudo de miocardio y arteriopatía periférica que la población general^{50,53,54}. La información respecto al riesgo de desarrollar deterioro cognitivo no es tan uniforme. Algunos investigadores afirman que tras la fase aguda del episodio de AGT persiste en algunos pacientes cierta disfunción cognitiva que en determinados casos cumple criterios de deterioro cognitivo leve⁸⁰⁻⁸² y que en caso de recurrencia el deterioro cognitivo se agrava⁸³. Por otro lado, hay un estudio en el cual se han seguido a los pacientes durante 82 meses que muestra una incidencia de demencia similar a la de la población general. En nuestro estudio, solamente 3 pacientes desarrollaron deterioro cognitivo leve y sólo uno fue posteriormente diagnosticado de epilepsia, datos que carecen de rigor por los problemas inherentes al diseño del estudio. Hasta el momento

actual, no se ha demostrado una mayor incidencia de epilepsia en pacientes con AGT comparado con otras poblaciones. Los estudios que en un inicio habían mostrado un ligero aumento del riesgo de desarrollar epilepsia, concluyeron tras un seguimiento a largo plazo que al menos algunos de esos pacientes con crisis epilépticas posteriores podían haber tenido una crisis no detectada al diagnóstico, basándose en posteriores hallazgos patológicos al repetir el electroencefalograma y reinterpretando las manifestaciones clínicas iniciales^{8,16,50}.

Respecto al tratamiento de la enfermedad, en todos los casos se ha recomendado un estilo de vida saludable y el 24% han sido antiagregados indefinidamente con ácido acetil salicílico a dosis de 100mg/día o 300mg/día. No existe un tratamiento específico para la AGT, por lo que es totalmente aceptable mantener una actitud expectante. La pauta antiagregante se fundamenta en la presencia de factores de riesgo cardiovascular en la mayoría de los casos, su bajo coste, fácil posología, seguridad, sensación de mayor seguridad para el paciente y mayor satisfacción con la asistencia recibida.

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los objetivos planteados, y fruto de la discusión de los resultados obtenidos en este estudio se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- 1) La AGT es un trastorno que afecta preferentemente a pacientes entre los 50 y los 70 años, con un ligero predominio femenino.
- 2) La hipertensión arterial es el factor de riesgo cardiovascular más prevalente entre los casos, sin poder afirmar una clara relación causal con el cuadro.
- 3) De los antecedentes personales recogidos, el trastorno ansioso depresivo es el más prevalente lo cual, habida cuenta de que el factor precipitante principal del evento amnésico es el estrés emocional, hace pensar que existe una estrecha relación entre la AGT y el estrés psíquico.
- 4) El episodio típico de AGT en esta serie tiene un inicio abrupto, preferentemente matutino, con formulación de preguntas reiterativas, con cierto componente amnésico retrógrado respecto a los días previos, de unas 6h de duración, con gap amnésico residual posterior, sin cefalea ni clínica vegetativa en torno al evento.
- 5) A pesar de que el diagnóstico es clínico, se solicitan pruebas complementarias en la mayoría de los casos, siendo la TAC craneal la prueba más solicitada. Se solicita un EEG en aproximadamente la mitad de los casos. Los resultados de dichas pruebas son sistemáticamente normales.

6) Es una entidad de buen pronóstico, si bien la evaluación de complicaciones a largo plazo se ha visto limitada por el diseño del estudio. La tasa de recurrencia en nuestro estudio es del 21%, generalmente única y con una latencia media de 2 años tras el episodio inicial.

7) Un 6% de los casos tienen una historia familiar de AGT en un familiar de primer grado.

8) Uno de cada cuatro pacientes han sido tratados con antiagregantes plaquetarios, aunque no existen evidencias acerca de la utilidad de su uso.

AGRADECIMIENTOS

Especialmente quiero agradecer al D. Infante Ceberio, director del proyecto, por su apoyo y orientación durante todo el proceso, así como por su disponibilidad y disposición para resolver todo tipo de dudas.

A la facultad de medicina de la Universidad de Cantabria por la formación aportada durante la carrera sin la cual no hubiera podido realizar este trabajo.

Al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla por la documentación y medios facilitados.

A los pacientes y sus familiares que amablemente han aportado información esencial para llevar a cabo a este estudio.

Anexos

Figura 1. Criterios diagnósticos de AGT según Caplan y Hodges.

Panel 1: Diagnostic criteria for transient global amnesia by Caplan³⁷ and Hodges¹⁸

- Presence of an anterograde amnesia, which is witnessed by an observer
- No clouding of consciousness or loss of personal identity
- Cognitive impairment limited to amnesia
- No focal neurological or epileptic signs
- No recent history of head trauma or seizures
- Resolution of symptoms within 24 h
- Mild vegetative symptoms (headache, nausea, dizziness) might be present during the acute phase

Bibliografía

1. Bender MB. Single episode of confusion with amnesia. *Bull N Y Acad Med*.1960;36:197-207.
2. Courjon J, Guyotat J. Amnesic strokes [in French]. *J Med Lyon*. 1956;37 (882):697-701.
3. Ribot T. Diseases of memory. New York: Appleton, 1882.
4. Benon R. Les ictus amnésiques dans les démences “organiques”. *Ann Méd Pyschol* 1909; 67:207-19.
5. Fisher CM, Adams RD. Transient global amnesia. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1964;40(suppl 9):1-83.
6. Caplan L. Transient global amnesia. In: Vinken PJ, Gruyn GW, Klawans HL, eds. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol 1(45). Amsterdam, the Netherlands: Elsevier; 1985: 205-218.
7. Hodges JR, Warlow CP. Syndromes of transient amnesia: towards a classification: a study of 153 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(10):834-843.
8. Miller JW, Petersen RC, Metter EJ, Millikan CH, Yanagihara T. Transient global amnesia: clinical characteristics and prognosis. *Neurology* 1987; 37: 733–37.
9. Berli R, Hutter A, Waespe W, Bachli EB. Transient global amnesia—not so rare after all. *Swiss Med Wkly* 2009; 139: 288–92.
10. Quinette P, Guillery-Girard B, Dayan J, et al. What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases. *Brain* 2006; 129: 1640–58.
11. Bartsch T, Alfke K, Stingele R, et al. Selective aff ection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae. *Brain* 2006; 129: 2874–84.
12. Lewis SL. Aetiology of transient global amnesia. *Lancet* 1998; 352: 397–99.
13. Rosler A, Mras GJ, Frese A, Albert I, Schnorpfeil F. Precipitating factors of transient global amnesia. *J Neurol* 1999; 246: 53–54.
14. Zeman AZ, Hodges JR. Transient global amnesia. *Br J Hosp Med*. 1997;58(6):257-260.
15. Fisher CM. Transient global amnesia: precipitating activities and other observations. *Arch Neurol*. 1982;39(10):605-608.

16. Hodges JR. Transient Amnesia: Clinical and Neuropsychological Aspects (Major Problems in Neurology). Vol 24. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1991.
17. Butler C.R., Zeman A.Z. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain*. 2008;131:2243–2263.[PubMed]
18. Sander K, Sander D. New insights into transient global amnesia: recent imaging and clinical findings. *Lancet Neurol* 2005; 4: 437–44.
19. Bartsch T, Deuschl G. Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):205-214.
20. Calabresi P, Centonze D, Pisani A, Cupini L, Bernardi G. Synaptic plasticity in the ischaemic brain. *Lancet Neurol*. 2003;2(10): 622-629.
21. Kosuge Y, Imai T, Kawaguchi M, Kihara T, Ishige K, Ito Y. Subregionspecific vulnerability to endoplasmic reticulum stress-induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons. *Neurochem Int*. 2008; 52(6):1204-1211.
22. Caplan LR. Transient global amnesia and jugular vein incompetence. *Stroke*. 2010;41(10):e568; author reply e569.69(5):493.
23. Di Filippo M, Calabresi P. Ischemic bilateral hippocampal dysfunction during transient global amnesia. *Neurology*. 2007; 69(5):493.
24. Pomper JK, Haack S, Petzold GC, et al. Repetitive spreading depression-like events result in cell damage in juvenile hippocampal slice cultures maintained in normoxia. *J Neurophysiol* 2006; 95: 355–68.
25. Olesen J, Jorgensen MB. Leao's spreading depression in the hippocampus explains transient global amnesia. A hypothesis. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 219–20.
26. Gorji A. Spreading depression: a review of the clinical relevance. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 38: 33–60.
27. Schwedt TJ, Dodick DW. Advanced neuroimaging of migraine. *Lancet Neurol* 2009; 8: 560–68.
28. Ikegaya Y, Matsuki N. Regionally selective neurotoxicity of NMDA and colchicine is independent of hippocampal neural circuitry. *Neuroscience* 2002; 113: 253–56.
29. Quintana P, Stefano A, Hakkoum D, Muller D. Glutamate receptor changes associated with transient anoxia/hypoglycaemia in hippocampal slice cultures. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 975–83.

30. Howland JG, Wang YT. Synaptic plasticity in learning and memory: stress effects in the hippocampus. *Prog Brain Res* 2008; 169: 145–58.
31. Yang CH, Huang CC, Hsu KS. Behavioral stress enhances hippocampal CA1 long-term depression through the blockade of the glutamate uptake. *J Neurosci* 2005; 25: 4288–93
32. Joels M. Stress, the hippocampus, and epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 586–97.
33. Eustache F, Desgranges B, Aupee AM, Guillery B, Baron JC. Functional neuroanatomy of amnesia: positron emission tomography studies. *Microsc Res Tech* 2000; 51: 94–100.
34. Soffia S Pablo. DIFUSIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA: BASES Y APLICACIONES ONCOLÓGICAS EN ÓRGANOS EXTRACRANEANOS. *Rev. chil. radiol.* [Internet]. 2009 [citado 2016 Mar 29] ; 15(Supl 1): 17-24. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082009000400004&lng=es.
35. Sedlaczek O, Hirsch JG, Grips E, et al. Detection of delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia. *Neurology* 2004; 62: 2165–70.
36. Huber R, Aschoff AJ, Ludolph AC, Riepe MW. Transient global amnesia. Evidence against vascular ischemic etiology from diffusion weighted imaging. *J Neurol* 2002; 249: 1520–24.
37. Woolfenden AR, O'Brien MW, Schwartzberg RE, Norbash AM, Tong DC. Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia precipitated by cerebral angiography. *Stroke*. 1997;28(11): 2311-2314.
38. Winbeck K, Etgen T, von Einsiedel HG, Rottinger M, Sander D. DWI in transient global amnesia and TIA: proposal for an ischaemic origin of TGA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(3):438-441.
39. Cianfoni A, Tartaglione T, Gaudino S, et al. Hippocampal magnetic resonance imaging abnormalities in transient global amnesia. *Arch Neurol* 2005; 62: 1468–69.
40. Cejas C, Cisneros LF, Lagos R, et al. Internal jugular vein valve incompetence is highly prevalent in transient global amnesia. *Stroke*. 2010;41:67–71. This article contains an up-to-date summary on the evidence for jugular vein incompetence as a cause of TGA.
41. Cole AJ, Gloor P, Kaplan R. Transient global amnesia: the electroencephalogram at onset. *Ann Neurol*. 1987;22(6):771-772.

42. Jacome DE. EEG features in transient global amnesia. Clin electroencephalogr. 1989;20(3):183-192.
43. Caplan L. Transient global amnesia: characteristic features and overview. In Markowitsch HJ, ed. Transient global amnesia and related disorders. Ashland: Hogrefe & Huber; 1990. p. 15-27.
44. Koski KJ, Marttila RJ. Transient global amnesia: incidence in an urban population. Acta Neurol Scand 1990; 81: 358-60.
45. Lauria G, Gentile M, Fassetta G, Casetta I, Caneve G. Incidence of transient global amnesia in the Belluno province, Italy: 1985 through 1995. Acta Neurol Scand 1997; 95: 303-10.
46. Melo T, Ferro J, Ferro H. Transient global amnesia: a case study. Brain 1992; 115: 261-70.
47. Tudurí I, Carneado J, Fragoso M, Ortiz P, Jiménez-Ortiz C. Amnesia global transitoria y factores de riesgo vascular. Rev Neurol. 2000;30:1113-7.
48. Santos S, López de Val J, Tejero C, Iñiguez C, Lalana JM, Morales F. Amnesia global transitoria: revisión de 58 casos. Rev Neurol. 2000;30:1113-7.
49. Manuel Toledo , Francesc Pujadas , Francisco Purroy, Noemí Lara , Manuel Quintana , José Álvarez-Sabin La amnesia global transitoria recurrente, una manifestación de la enfermedad isquémica cerebrovascular Elsevier Septiembre 2005 Vol. 125. Núm. 10. 24
50. Pantoni L, Lamassa M, Inzitari D. Transient global amnesia: a review emphasizing pathogenic aspects. Acta Neurol Scand. 2000;102:275-83. Medline
51. Michel D, Garnier P, Schneider F, Poujois A, Barral FG, Thomas-Anterion C. Diffusion MRI in pure transient global amnesia associated with bilateral vertebral artery dissection. Cerebrovasc Dis. 2004;17:264-6. Medline
52. Montalbán J, Arboix A, Staub H, Barquinero J, Martí-Vilalta J, Codina A, et al. Transient global amnesia and antiphospholipid antibodies. Clin Exp Rheumatol. 1989;7:85-7. Medline
53. Gandolfo C, Caponnetto C, Conti M, Dagnino N, Del Sette M, Primavera A. Prognosis of transient global amnesia: a long-term follow-up study. Eur Neurol. 1992;32:52-7. Medline

54. Zorzon M, Antonutti L, Masè G, Biasutti E, Vitrani B, Cazzato G. Transient global amnesia and transient ischemic attack: natural history, vascular risk factors, and associated conditions. *Stroke*. 1995;26:1536-42.
55. Inzitari D, Pantoni L, Lamassa M, Pallanti S, Pracucci G, Marini P. Emotional arousal and phobia in transient global amnesia. *Arch Neurol* 1997; 54: 866–73.
56. Pantoni L, Bertini E, Lamassa M, Pracucci G, Inzitari D. Clinical features, risk factors, and prognosis in transient global amnesia: a follow-up study. *Eur J Neurol* 2005; 12: 350–56.
57. Schmidtke K, Ehmsen L. Transient global amnesia and migraine. A case control study. *Eur Neurol* 1998; 40: 9–14.
58. Evans RW, Lewis SL. Transient global amnesia and migraine. *Headache* 2005; 45: 1408-10
59. Arena JE, Rabinstein AA. Transient global amnesia. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(2):264-272.
60. Corston RN, Godwin-Austen RB. Transient global amnesia in four brothers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45(4):375-377.
61. Segers-van Rijn J, de Bruijn SFTM. Transient global amnesia: a genetic disorder [letter]? *Eur Neurol*. 2010;63(3):186-187.
62. Dupuis MJM, Pierre P, Gonsette RE. Transient global amnesia and migraine in twin sisters [letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50(6):816-817.
63. Munro JM, Loizou LA. Transient global amnesia: familial incidence [letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45(11):1070.
64. Stracciari A, Rebucci GG. Transient global amnesia and migraine: familial incidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 716.
65. Agosti C, Borroni B, Akkawi N, Padovani A. Three sisters covering the transient global amnesia spectrum. *Int Psychogeriatr* 2007; 19: 987–989.
66. Miller JW, Yanagihara T, Petersen RC, Klass DW. Transient global amnesia and epilepsy: electroencephalographic distinction. *Arch Neurol* 1987; 44: 629–633.
67. Maalikjy Akkawi N, Agosti C, Anzola GP, Borroni B, Magoni M, Pezzini A, Rozzini L, Vignolo LA, Padovani A. Transient global amnesia: a clinical and sonographic study. *Eur Neurol* 2003; 49: 67–71.

68. E. Marín-García, J.M. Ruiz-Vargas Amnesia global transitoria: una revisión. I. Aspectos clínicos. *Rev Neurol* 2008;46(1):53-60.
69. LAZARO PERLADO, Fernando; MARIN DIAZ-GUARDAMINO, Elena y CONDE RIVAS, Manuel. Neuropsiquiatría clínica de la epilepsia: la amnesia epiléptica transitoria. A propósito de un caso. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* [online]. 2014, vol.34, n.123
70. Goldenberg G. (1995). Transient global amnesia. En A.D. Baddeley, B.A. Wilson & F.N. Watts (Eds.), *Handbook of memory disorders* (pp. 109-133). Chichester: John & Sons Ltd.
71. Matías-Guiú, J., Colomer, R., Segura, A. y Codina A. (1986). Craneal CT in transient global amnesia. *Acta Neurologica Scandinavica*, 73, 298-231.
72. Laloux P, Brichant C, Cauwe F, Decoster P. Technetium-99m HM-PAO single photon emission computed tomography imaging in transient global amnesia. *Arch Neurol* 1992; 49: 543-46.
73. Matsuda H, Higashi S, Tsuji S, et al. High resolution Tc-99m HMPAO SPECT in a patient with transient global amnesia. *Clin Nucl Med* 1993; 18: 46-49.
74. Kazui H, Tanabe H. Hippocampus and memory disturbance: study on cases of transient global amnesia with dysfunction in the medial temporal lobe. *No To Shinkei* 1995; 47: 421-28 (in Japanese).
75. LaBar KS, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam MM. Functional changes in temporal lobe activity during transient global amnesia. *Neurology* 2002; 58: 638-41.
76. Kwon et al,. Left dominance of EEG abnormalities in patients with transient global amnesia,2014;23(10):825-829
77. F.Cabrera-Naranjo et al. Utilidad de la electroencefalografía en la valoración de la amnesia global transitoria. *Rev.neurol.* 2012; 55(2):81-86.
78. Toledo, M., Pujadas, F., Purroy, F., Lara, N., Quintana, M. y Álvarez-Sabin, J. (2005). La amnesia global transitoria recurrente, una manifestación de la enfermedad isquémica cerebrovascular. *Medicina Clínica*, 125, 361-365
79. Lane RJ. Recurrent coital amnesia. *J Neurol Neurosurg psychiatry* 1997;63:260.
80. Caffarra P, Moretti G, Mazzucchi A, Parma M. Neuropsychological testing during a transient global amnesia episode and its follow-up. *Acta Neurol Scand.* 1981;63(1):44-50.

81. Mazzucchi A, Moretti G, Caffarra P, Parma M. Neuropsychological functions in the follow-up of transient global amnesia. *Brain*. 1980;103(1):161-178.
82. Borroni B, Agosti C, Brambilla C, et al. Is transient global amnesia a risk factor for amnesic mild cognitive impairment, *J Neurol*. 2004;251(9):1125-1127.
83. Gallassi R, Stracciari A, Morreale A, Lorusso S, Rebucci GG, Lugaresi E. Transient global amnesia: neuropsychological findings after single and multiple attacks. *Eur Neurol*. 1993;33(4):294-298.